

Повторная радиотерапия при рецидивах высокозлокачественных (WHO Grade III–IV) глиом головного мозга (краткий обзор литературы)

Г.А.Паншин
Российский научный центр
рентгенодиагностики Минздрава России,
Москва

В статье кратко анализируется современное состояние вопроса о возможности проведения повторного конформного облучения рецидивов высокозлокачественных глиом головного мозга.

Ключевые слова: высокозлокачественные глиомы головного мозга, рецидивы, повторное облучение, современные методы радиотерапии, результаты лечения.

Repeated Radiotherapy for Recurrent High-Grade (WHO Grade III–IV) Gliomas of the Brain (Brief Literature Review)

G.A.Panshin
Russian Scientific Center of Roentgen
Radiology (RSCRR) of Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow

The article briefly examines the current state of the possibility of repeated conformal radiation for recurrent high-grade gliomas of the brain.

Keywords: high-grade brain gliomas, recurrence, re-irradiation, modern radiotherapy techniques, treatment outcomes.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, глиомы высокой степени злокачественности (WHO Grade III–IV) являются наиболее распространенной первичной опухолью центральной нервной системы у взрослых, на которые приходится более 60% всех опухолей головного мозга [1, 2]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время в клиническом арсенале лечения высокозлокачественных глиом головного мозга (ВЗГГМ) имеется множество терапевтических подходов, применяемых в монорежиме

или в комбинации и сочетании с такими специальными методами лечения, как хирургия, химиотерапия, радиотерапия, таргетные препараты, иммунотерапия. При этом применение этих методов лечения становится все время более интервенционным, но, несмотря на это обстоятельство, определение оптимальной тактики лечения рецидивирующих ВЗГГМ и на сегодняшний день остается по-прежнему весьма актуальной проблемой в клинической нейроонкологии, в первую очередь, в связи с их агрессивно-инфильтративным характером роста, а при реализации радиотерапевтических методик – вполне определенной радиорезистентностью [3].

Вместе с тем, на сегодняшний день стандартом при лечении, в частности, глиобластом головного мозга является послеоперационная радиотерапия с одновременным и последующим адьювантным приемом темозоломида. При этом, несмотря на увеличение выживаемости больных, по сравнению с применением монохирургического лечения, у большинства из них отмечается дальнейшее прогрессирование заболевания, в среднем, в течение 10–15 мес после проведения специального лечения. Причем, 5-летняя их общая выживаемость составляет 9,8%, по сравнению с 1,9% при применении в послеоперационном периоде только радиотерапии [4–6].

На сегодняшний день, повторное облучение опухолей головного мозга все чаще рассматривается по мере того, как развивается наше понимание о толерантности окружающих их неповрежденных тканей [7] с использованием современных высокотехнологичных методов конформной радиотерапии и визуализации патологического очага, позволяющие адресно подвергать радиационному воздействию запланированный объем облучения с минимальным воздействием на окружающие, не вовлеченные в опухолевый процесс, структуры головного мозга. В настоящем кратком обзоре доступной научной литературы приводятся данные методов повторного радиотерапевтического лечения рецидивов ВЗГГМ с учетом результатов выживаемости больных и развития побочных токсических эффектов облучения.

Традиционная дистанционная фракционированная стереотаксическая радиотерапия

Традиционная дистанционная фракционированная стереотаксическая радиотерапия предопределяет применение разовой очаговой дозы менее 3 Гр за фракцию с целью минимизации токсичности по отношению к невовлеченным в опухолевой процесс окружающих органов и тканей.

При этом, S.E.Combs и соавт. [8] сообщают, что общая выживаемость больных после такого вида специального лечения составляла 8–16 мес, а выживаемость до прогрессирования опухолевого процесса – 5–8 мес. Причем, в общем, 16 мес после повторной дистанционной фракционированной стереотаксической радиотерапии жили больные с grade 3 [8–11].

К.Н.Cho с соавт. [12] сообщили о средней выживаемости 12 мес у пациентов после повторного облучения рецидивов ВЗГГМ (индекс Карновского 60), которые по своему общему состоянию не могли переносить достаточно агрессивное повторное лечение и, тем не менее, полученные результаты позволили им рекомендовать традиционную фракционированную стереотаксическую радиотерапию в качестве эффективного метода специального лечения у данной категории ослабленных нейроонкологических больных [12].

Касаясь совместного применения радиотерапии и химиотерапии, следует отметить, что применение, в частности, бевацизумаба (авастина), относящегося к рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителам, которые селективно связываются и ингибируют биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов, довольно часто используется при лечении ВЗГГМ [13].

При этом его совместное применение с традиционной стереотаксической радиотерапией достоверно увеличивает среднюю продолжительность жизни больных, по сравнению лишь с одним облучением, повышая ее с 5,7 до 8,6 мес и, соответственно, среднюю выживаемость после прогрессирования с 2,5 до 5,6 мес [14].

В то же время G. Minniti и соавт. приводят данные о 36 пациентах с рецидивирующей глиобластомой головного мозга, которым проводилась повторная фракционированная стереотаксическая радиотерапия на фоне применения темозоламида. При этом у всех из них показатель индекса Карновского составлял ≥ 60 и ранее всем им проводилась стандартная адьювантная конформная радиотерапия в дозе 60 Гр с одновременной и последующей химиотерапией темозоломидом в течение 6–12 циклов. Средний интервал между первичной радиотерапией и повторным облучением составлял 14 мес. Доза повторного облучения составляла 37,5 Гр (15 ежедневных фракция в течение 3 нед). Средняя выживаемость после повторной фракционированной стереотаксической радиотерапии составила 9,7 мес, а выживаемость в течение 6 и 12 мес, соответственно, составила 84 и 33%. Необходимо отметить, что именно при многофакторном анализе статистически значимо при данном исследовании было наличие у больных факта метилирования MGMT ($p=0,03$). Также следует подчеркнуть, что ухудшение неврологической симптоматики, вызванное развитием пострадиационного некроза тканей головного мозга, наблюдалось у трех пациентов (8%) [15].

Гипофракционная стереотаксическая радиотерапия

Гипофракционную дистанционную стереотаксическую радиотерапию применяют, как правило, с использованием разовых очаговых доз более 3 Гр, но при большем числе фракций, по сравнению с радиохирургией, сохраняя при этом возможность определенного щажения нормальных тканей головного мозга.

В проведенных ранее по такой методике исследованиях время до начала повторного облучения колебалось от 7,4–16,5 мес, а выживаемость больных после повторного облучения составляла 5,8–15 мес. При этом было показано, что выживаемость больных после проведения повторной гипофракционной стереотаксической радиотерапии была аналогичной после повторного хирургического вмешательства и составляла в среднем 9 мес ($p>0,05$) [16–26].

В исследовании M.Patel и соавт. [27] проводилась стереотаксическая радиохирургия, тогда как у пациентов с большими объемами рецидивной опухоли (в среднем, 51,1 мл) проводилась гипофракционная стереотаксическая радиотерапия. При этом выживаемость больных после гипофракционной стереотаксической радиотерапии составила в среднем 7,4 мес, в то время как после стереотаксической радиохирургии – 8,5 мес.

В целом, результаты проведенного исследования показали, что при тщательно обоснованных показа-

ниях к проведению той или иной методики повторного специального лечения рецидивов ВЗГГМ никаких существенных различий в выживаемости больных после повторных гипофракционной стереотаксической радиотерапией, стереотаксической радиохирургии или операции получены не были.

Что касается суммарной дозы при применении гипофракционной стереотаксической радиотерапии, то D.Vordermark и соавт. [28] сообщили, что продолжительность жизни больных была выше после подведения суммарной очаговой дозы 30 Гр, по сравнению с больными, которые получали дозы менее 30 Гр ($p=0,05$).

S.E.Fogh и соавт. [29] также показали, что подведение суммарной очаговой дозы повторного облучения 35 Гр приводило к увеличению выживаемости больных.

В то же время S.F.Shepherd, R.W.Laing приводят данные о том, что у больных, которым подводились суммарные очаговые дозы повторного гипофракционного стереотаксического облучения >40 Гр, риск развития постлучевых повреждений был в 6,4 раза выше, по сравнению с больными, у которых доза составляла ≤ 40 Гр время [30]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время общая суммарная очаговая доза при повторной гипофракционной стереотаксической радиотерапии рецидивов ВЗГГМ, применяемая большинством радиационных онкологов, составляет 30–35 Гр.

Стереотаксическая радиохирургия

Стереотаксическая радиохирургия применяется, как правило, при относительно небольших новообразованиях (максимальный диаметр <4 см), а большие дозы ионизирующего излучения могут быть доставлены даже за одну фракцию [31–34]. В исследовании B.S.Skeie et al. [35] стереотаксическое радиохирургическое лечение реализовано у 32 пациентов с рецидивами глиобластомы, после которой 26 больным удалось выполнить повторную операцию. Результаты показали, что общая выживаемость больных и время до прогрессирования основного заболевания после повторной стереотаксической радиохирургии увеличилась, по сравнению с пациентами, перенесшими только повторные операции, и составили, соответственно, 6 и 12 мес ($p=0,001$) и 2 и 6 мес ($p=0,009$) [35].

О наибольшей выживаемости больных до 14,4 мес сообщает A.R.Cabrero и соавт. [36]. В этом исследовании 50% пациентов с опухолями головного мозга III степени злокачественности получали комбинированную стереотаксическую радиохирургию совместно с бевацизумабом, что, вероятнее всего, и послужило достижению такого высокого результата лечения. В то же время, R.E.Elliott и соавт. [37] подчеркивают, что повторная стереотаксическая радиохирургия может быть наиболее эффективной для больных с небольшими объемами рецидивной опухоли.

Брахитерапия

Брахитерапия при рецидивах ВЗГГМ – это инвазивная форма радиотерапии, при которой радиоактивные источники облучения, помещаются во время повторной операции в рецидивную опухоль на постоянной или временной основе. Основным преимуществом метода брахитерапии является то, что он позволяет доставлять весьма высокие дозы излучения непосредственно в саму рецидивную опухоль, однако, вместе с тем, не исключая при этом и возможного развития в послеоперационном пе-

риод ряда осложнений, в частности, кровотечения из опухоли [38].

Вместе с тем, необходимо подчеркнуть и тот факт, что из-за имеющихся на сегодняшний день неоднородных фактов в подведении определенной суммарной очаговой дозы, мощности дозы, способов размещения источника излучения и его активности трудно непосредственно сравнивать данные о выживаемости больных после проведения брахитерапевтического лечения среди представленных различными авторами результатов проведенных исследований.

В ряде исследований была предпринята попытка установить необходимую дозу брахитерапевтического лечения при проведении повторного облучения рецидивов ВЗГГМ. Так, например, используя низкую мощность дозы, Т.А.Схан и соавт. выявили, что общая выживаемость больных с рецидивами ВЗГГМ, получивших повторное облучение в дозах <50 Гр, >50 Гр и <60 Гр или >60 Гр, оказалась на одинаковом уровне [39].

В то же время N.Tselis и соавт., применяя высокоэнергетическое брахитерапевтическое лечение (интерстициальный ^{192}Ir) у 84 такой же категории пациентов, показали, что общая выживаемость больных, получивших при повторном облучении, в общей сложности, суммарные очаговые дозы 30, 40 или 50 Гр оставалась практически на одном и том же уровне, то есть величина этих доз не влияла на окончательные результаты специального лечения [40].

Е.Аrchavlis и соавт. [41] указывают на то, что необходимо весьма тщательно и скрупулезно размещать и фиксировать радиоактивные гранулы (семена) с максимальной возможностью предотвращения в последующем их миграции, учитывая весьма высокий уровень токсичности при применении брахитерапевтического метода лечения, который они выявили у 35% больных (17 пациентов). При этом лишь у одного больного, причем с весьма большим объемом рецидивной опухоли (38,1 мл), при неукоснительном соблюдении вышеуказанных рекомендаций развился некроз ткани головного мозга. А.А.Габауан и соавт. в 2006 г. проанализировали совокупный опыт 10 институтов по применению повторной радиотерапии методом брахитерапии. Исследованию подверглись 95 пациентов с рецидивирующими ВЗГГМ (3–4 ст.) при среднем возрасте пациентов 51 год и при усредненном индексе Карновского, равном 80, и получавшим ранее стандартную дистанционную стереотаксическую радиотерапию после хирургического лечения в диапазоне суммарных очаговых доз от 56 до 60 Гр на фоне одновременного и последующего применения темозоломида. При этом при выявлении рецидива основного заболевания повторная радиотерапия в дозе 60 Гр на среднюю глубину 1 см проводилась после проведения максимальной хирургической циторедуктивной операции. Медиана выживаемости для всех пациентов, считая от даты проведения брахитерапии, составила 36,3 нед, а 1-летняя выживаемость наблюдалась у 31,1% больных. При этом медиана выживаемости у больных с рецидивами глиобластомы головного мозга составила 35,9 нед, а для больных со стадией грейд 3 – 43,6 нед [42].

Радиотерапия с импульсным снижением дозы облучения

Импульсное снижение дозы при проведении сеанса радиотерапии предусматривает применение малой мощности дозы ионизирующего излучения в пределах 6 сгр/мин, что позволяет весьма значи-

тельно повысить возможность восстановления нормальных тканей после проведенного облучения. Об этом методе повторного облучения при лечении, в частности, рецидива глиобластомы головного мозга впервые в 2007 г. сообщил G.M.Cannon и соавт [43]. Общая доза на ложе удаленной опухоли при этом составила 104 Гр и на фоне улучшения общего состояния больного клинико-рентгенологических признаков развития некроза тканей головного мозга не наблюдалось.

J.V.Adkison и соавт. приводят данные о 103 больных с рецидивами ВЗОГМ, из которых 86 – grade 4, которым применялось повторное облучение с использованием методики импульсного снижения радиотерапевтической дозы при каждом сеансе проведения радиотерапии. При этом при мощности дозы, равной 0,0667 гр/мин, разовая очаговая доза составляла 1,8–2,0 Гр, а усредненная суммарная очаговая доза – 50 Гр (диапазон 20–60 Гр). Следует также подчеркнуть, что, средний объем облучаемых тканей в проведенном исследовании составлял $403,5 \pm 189,4 \text{ см}^3$. В результате повторного облучения у пациентов ($n=43$), которым данная методика радиотерапии была реализована менее чем через 14 мес после первоначального курса радиотерапии, медиана выживания составила 21 нед, в то время, как у тех, кто лечился спустя 14 мес после первоначальной радиотерапии ($n=43$), медиана выживаемости составила 28 нед [44].

В настоящее время, на основе накопленного опыта повторного облучения с импульсным снижением дозы при проведении сеанса радиотерапии, суммарные очаговые дозы, используемые для пациентов с рецидивами ВЗОГМ, составляют 50–54 Гр. При этом следует подчеркнуть, что возможность проведения данной радиотерапевтической методики при проведении повторного облучения рецидивов ВЗОГМ достаточно легко может быть реализована при наличии современного линейного ускорителя [45, 46].

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ)

В настоящее время БНЗТ, в основном, пока еще реализуется в качестве экспериментальной радиотерапии при различных злокачественных новообразованиях, но в то же время на сегодняшний день она уже находит свое клиническое применение, в частности, при лечении мультиформной глиобластомы головного мозга.

На сегодняшний день в рамках проведения клинических исследований в Европе, США, Японии, Тайване уже несколькими сотнями пациентов с глиобластомой головного мозга проводилось радиотерапевтическое лечение с применением БНЗТ. При этом в настоящее время в клинической практике при рецидивах ВЗОГМ также, но пока еще в весьма ограниченном объеме, применяются бор-нейтронозахватная терапия, как метод избирательного высокодозного радиотерапевтического воздействия на опухолевые клетки при максимальном ограничении токсического воздействия на окружающие нормальные ткани.

Так, например, S.Miyatake и соавт. [47] исследовали 22 случая рецидивирующей злокачественной глиомы головного мозга, пролеченной повторно с помощью БНЗТ. Результаты проведенного исследования показали, что при рецидивах ВЗОГМ общая продолжительность жизни больных составила 10,8 мес, причем при глиобластомах – 9,6 мес.

L.Pellettieri и соавт. [48] сообщают о проведении повторной БНЗТ у 12 больных с рецидивами глиобластомы головного мозга, средняя продолжительность жизни которых после проведения облучения составила 8,7 мес, а выживаемость до прогрессиро-

вания опухолевого процесса – 6 мес без возникновения острой токсичности [48].

Финские исследователи приводят данные о 22 больных с рецидивами глиобластомы головного мозга, которым проводилась БЗНТ после первоначально проведенного специального лечения с применением стандартных доз традиционной дистанционной радиотерапии. При этом общая выживаемость больных после повторной БЗНТ составила 7 мес, а среднее время до прогрессирования основного заболевания после ее реализации – 3 мес [49].

Хочется подчеркнуть, что представленные выше данные пока еще однозначно трудно сравнивать с результатами повторной традиционной радиотерапии рецидивов ВЗГМ, тем более, что рандомизированные исследования в этом направлении пока еще не зарегистрированы. Однако они являются отправной точкой для дальнейших исследований с использованием БЗНТ в качестве именно «спасительной» терапии у данной категории нейроонкологических больных.

Заключение

На сегодняшний день не существует четко определенных стандартов оказания специализированной медицинской помощи больным с рецидивами ВЗГМ. Повторные операции могут выполняться лишь у отдельной категории больных молодого возраста при вполне удовлетворительном состоянии их здоровья, однако инфильтративный характер ВЗГМ не всегда позволяет выполнять тотальную резекцию рецидивной опухоли без нанесения ощутимого ущерба для неврологических функций. В то же время, в настоящее время при лечении рецидивов ВЗГМ с доказанной эффективностью применяются ряд инвазивных и неинвазивных методов повторного радиотерапевтического воздействия. Причем, некоторые факторы, в том числе такие, наличие которых предрасполагает к возможному развитию выраженной токсичности при проведении повторной радиотерапии, должны рассматриваться с определением реальной возможности улучшения результатов данного специального метода лечения в каждой конкретной клинической ситуации.

В целом, специальное лечение пациентов с рецидивом ВЗГМ, предусматривающее получение наиболее оптимальных результатов в данной клинической ситуации, в частности, путем проведения повторного облучения, решается в индивидуальном порядке и определяется путем междисциплинарного командного подхода к его реализации в виде консилиума в составе нейрохирурга, радиотерапевта, нейроонколога, нейроофтальмолога, невропатолога и, при необходимости, других специалистов. В то же время необходимо учитывать и тот факт, что повторная радиотерапия не является основным методом специального лечения для всех категорий нейроонкологических больных при рецидивах ВЗГМ, в связи с чем, необходимо дальнейшее изучение ее применения в совокупности с новыми химиотерапевтическими агентами, а также с другими возможными современными альтернативными методами специального лечения, обладающими определенной терапевтической эффективностью при данной онкологической патологии.

Литература

- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007. WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007; 114: 97–109.
- Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008; 359: 492–507.
- Bao S., Wu Q., McLendon R.E., Hao Y., Shi Q., Hjelmeland A.B., Dewhirst M.W., Bigner D.D., Rich J.N. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature.* 2006; 444: 756–760.
- Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., et al: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987–996.
- Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. van den Bent M.J., Taphoorn M.J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Allgeier A., Fisher B., Belanger K., Hau P., Brandes A.A., Gijtenbeek J., Marosi C., Vecht C.J., Mokhtari K., Wesseling P., Villa S., Eisenhauer E., Gorlia T., Weller M., Lacombe D., Cairncross J.G., Mirimanoff R.O. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase II study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 459–466.
- Stupp R., Taillibert S., Kanner A.A., Kesari S., Steinberg D.M., Toms S.A., Taylor L.P., Lieberman F., Silvani A., Fink K.L., Barnett G.H., Zhu J.J., Henson J.W., Engelhard H.H., Chen T.C., Tran D.D., Sroubek J., Tran N.D., Hottinger A.F., Landolfi J., Desai R., Caroli M., Kew Y., Honnorat J., Idbaih A., Kirson E.D., Weinberg U., Palti Y., Hegi M.E., Ram Z. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314: 2535–2543.
- Sheline G.E., Wara W.M., Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1980; 6: 1215–1228.
- Combs S.E., Thilmann C., Edler L., Debus J., Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: Long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8863–8869.
- Combs S.E., Gutwein S., Thilmann C., Debus J., Schulz-Ertner D. Reirradiation of recurrent WHO grade III astrocytomas using fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT). *Strahlenther Onkol.* 2005; 181: 768–773.
- Combs S.E., Gutwein S., Thilmann Ch., Huber P., Debus J., Schulz-Ertner D. Stereotactically guided fractionated re-irradiation in recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2005; 74: 167–171.
- Combs S., Bischof M., Welzel T. Radiochemotherapy with temozolomide as re-irradiation using high precision fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with recurrent gliomas. *J Neurooncol.* 2008; 89: 205–210.
- Cho K.H., Hall W.A., Gerbi B.J. et al. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 45: 1133–1141.
- Chinot O.L., Wick W., Cloughesy T. Bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2049.
- Flieger M., Ganswindt U., Schwarz S.B., Kreth F.W., Tonn J.C., la Fougère C., Ertl L., Linn J., Herrlinger U., Belka C., Niyazi M. Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: An effective treatment option. *J Neurooncol.* 2014; 117: 337–345.
- Minniti G., Armosini V., Salvati M., Lanzetta G., Caporello P. et al. Fractionated stereotactic reirradiation and concurrent temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Journal of 16. Neuro-Oncology.* 2011; 103: 3: 683–691.
- ErnstStecken A., Ganslandt O., Lambrecht U., Sauer R., Grabenbauer G. Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2007; 81: 287–294.
- Fokas E., Wacker U., Gross M.W., Henzel M., Encheva E., Engenhardt-Cabillio R. Hypofractionated stereotactic reirradiation of recurrent glioblastomas: A beneficial treatment option after high-dose radiotherapy? *Strahlenther Onkol.* 2009; 185: 235–240.

18. Grosu A.L., Weber W.A., Franz M., StKrK S., Piert M., Thamm R., Gumprecht H., Schwaiger M., Molls M., Nieder C. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 511–519.
19. Gutin P., Iwamoto F., Beal K. et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75: 156–163.
20. Henke G., Paulsen F., Steinbach J.P., Ganswindt U., Isjjanov H., Kortmann R.D., Bamberg M., Belka C. Hypofractionated reirradiation for recurrent malignant glioma. *Strahlenther Onkol.* 2009; 185: 113–119.
21. Kim B., Soisson E., Duma C., Chen P., Hafer R., Cox C., Cubellis J., Minion A., Plunkett M., Mackintosh R. Treatment of recurrent high grade gliomas with hypofractionated stereotactic image-guided helical tomotherapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011; 113: 509–512.
22. McKenzie J.T., Guarnaschelli J.N., Vagal A.S., Warnick R.E., Breneman J.C. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for unifocal and multifocal recurrence of malignant gliomas. *J Neurooncol.* 2013; 113: 403–409.
23. Minniti G., Scaringi C., De Sanctis V., Lanzetta G, Falco T., Di Stefano D., Esposito V., Enrici R.M. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas. *J Neurooncol.* 2013; 111: 187–194.
24. Shapiro L.Q., Beal K., Goenka A., Karimi S., Iwamoto F.M., Yamada Y., Zhang Z., Lassman A.B., Abrey L.E., Gutin P.H. Patterns of failure after concurrent bevacizumab and hypofractionated stereotactic radiation therapy for recurrent high-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85: 636–642.
25. Voinov G., Kaufman S., Hong T., Pinkerton A., Simon R., Dowsett R. Treatment of recurrent malignant gliomas with stereotactic intensity modulated radiation therapy. *Am J Clin Oncol.* 2002; 25: 606–611.
26. Wuthrick E.J., Curran W.J., Camphausen K., Lin A., Glass J., Evans J., Andrews D.W., Axelrod R., Shi W., Werner-Wasik M., et al. A pilot study of hypofractionated stereotactic radiation therapy and sunitinib in previously irradiated patients with recurrent high-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90: 369–375.
27. Patel M., Siddiqui F., Jin J.Y., Mikkelsen T., Rosenblum M., Movsas B., Ryu S. Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: Radiographic response and improved survival. *J Neurooncol.* 2009; 92: 185–191.
28. Vordermark D., Kölbl O., Ruprecht K., Vince G.H., Bratengeier K., Flentje M. Hypofractionated stereotactic re-irradiation: Treatment option in recurrent malignant glioma. *BMC Cancer.* 2005; 5: 55.
29. Fogh S.E., Andrews D.W., Glass J., Curran W., Glass C., Champ C., et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3048–53.
30. Shepherd S.F., Laing R.W., Cosgrove V.P., Warrington A.P., Hines F., Ashley S.E., et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37: 393–8.
31. Conti A., Pontoriero A., Arpa D., Siragusa C., Tomasello C., Romanelli P., Cardali S., Granata F., De Renzi C., Tomasello F. Efficacy and toxicity of CyberKnife re-irradiation and 'dose dense' temozolomide for recurrent gliomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2012; 154: 203–209.
32. Carrillo M., Tovar-Martín I., Zurita-Herrera M., Del Moral-Ávila R., Guerrero-Tejada R., Saura-Rojas E., Osorio-Ceballos J.L., Arrebola-Moreno J.P., Expósito-Hernández J. Salvage radiosurgery for selected patients with recurrent malignant gliomas. *Biomed Res Int.* 2014; 657953.
33. Shrieve D.C., Alexander E. III, Wen P.Y., Fine H.A., Kooy H.M., Black P.M., Loeffler J.S. Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 1995; 36: 275–284.
34. Torok J.A., Wegner R.E., Mintz A.H., Heron D.E., Burton S.A. Re-irradiation with radiosurgery for recurrent glioblastoma multiforme. *Technol Cancer Res Treat.* 2011; 10: 253–258.
35. Skeie B.S., Enger P.f., Brønner J., Ganz J.C., Thorsen F., Heggdal J.I., Pedersen P.H. knife surgery versus reoperation for recurrent glioblastoma multiforme. *World Neurosurg.* 2012; 78: 658–669.
36. Cabrero A.R., Cuneo K.C., Desjardins A., Sampson J.H., McSherry F., Herndon J.E. II, Peters K.B., Allen K., Hoang J.K., Chang Z., et al: Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: A prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86: 873–879.
37. Elliott R.E., Parker E.C., Rush S.C., Kalthorn S.P., Moshel Y.A., Narayana A., Donahue B., Goffinos JG: Efficacy of gamma knife radiosurgery for small-volume recurrent malignant gliomas after initial radical resection. *World Neurosurg.* 2011; 76: 128–140: 61–62.
38. Simon J.M., Cornu P., Boissarie G., Hasboun D., Tep B., Hardiman C., Valery C.A., Delattre J.Y., Dormont D., Baillet F., Mazeran J.J. Brachytherapy of glioblastoma recurring in previously irradiated territory: Predictive value of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53: 67–74.
39. Chan T.A., Weingart J.D., Parisi M., Hughes M.A., Olivi A., Borzillary S., Alahakone D., Detorie N.A., Wharam M.D., Kleinberg L. Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliSite brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 1133–1139.
40. Tselis N., Kolotas C., Birn G., Rbddiger S., Filipowicz I., Kontova M., Fountzilas G., Selviaridis P., Baltas D., Heyd R., et al. CT-guided interstitial HDR brachytherapy for recurrent glioblastoma multiforme. Long-term results. *Strahlenther Onkol.* 2007; 183: 563–570.
41. Archavlis E., Tselis N., Birn G., Ulrich P., Zamboglou N. Salvage therapy for recurrent glioblastoma multiforme: A multimodal approach combining fluorescence-guided resurgery, interstitial irradiation and chemotherapy. *Neurol Res.* 2014; 36: 1047–1055.
42. Gabayan A.J., Green S.B., Sanan A., et al. GliSite Brachytherapy for Treatment of Recurrent Malignant Gliomas: A Retrospective Multi-institutional Analysis. *Neurosurgery.* 2006; 58: 4: 1: 701–709.
43. Cannon G.M., Tomé W.A., Robins H.I., Howard S.P. Pulsed reduced dose-rate radiotherapy: Case report: A novel re-treatment strategy in the management of recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2007; 83: 307–311.
44. Adkison J.B., Tomé W., Seo S., Richards G.M., Robins H.I., Rasmussen K., Welsh J.S., Mahler P.A., Howard S.P. Reirradiation of large-volume recurrent glioma with pulsed reduced-dose-rate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79: 835–841.
45. Rasmussen K.H., Hardcastle N., Howard S.P., Tome W.A. Reirradiation of glioblastoma through the use of a reduced dose rate on a tomotherapy unit. *Technol Cancer Res Treat.* 2010; 9: 399–406.
46. Tome W.A., Howard S.P. On the possible increase in local tumour control probability for gliomas exhibiting low dose hyper-radiosensitivity using a pulsed schedule. *Br J Radiol.* 2007; 80: 32–37.
47. Miyatake S., Kawabata S., Yokoyama K., Kuroiwa T., Michiue H., Sakurai Y., Kumada H., Suzuki M., Maruhashi A., Kiriata M., Onoc K. Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. *Appl Radiat Isot.* 2009; 67: (7–8): Suppl: S22–S24.
48. Pellettieri L., H. Stenstam B., Rezaei A., Giusti V., Sköld K. An investigation of boron neutron capture therapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Acta Neurol Scand.* 2008; 117: 191–197.
49. Kankaanranta L., Seppälä T., Koivunoro H., Valimäki P., Beule A., Collan J., Kortensniemi M., Uusi-Simola J., Kotiluoto P., Auterinen I. et al. L-boronophenylalanine-mediated boron neutron capture therapy for malignant glioma progressing after external beam radiation therapy: a Phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80: 369–376.

Сведения об авторах:

Паньшин Георгий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований, ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва