

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ПЕРВИЧНЫХ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОВТОРНОГО КУРСА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

М.М. Сарычева^{1,2}, А.В. Важенин², В.А. Суханов¹, Е.Я. Мозерова^{1,2}

¹ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; Россия, 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42.

² Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России; Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

Контакты: Сарычева Марина Михайловна, Pimenovamm@mail.ru

Реферат

Цель: Определить наиболее эффективный вариант повторной лучевой терапии у пациентов с продолжительным ростом первичных высокозлокачественных глиом (ВЗГ) головного мозга, с учетом изодозного распределения при проведении первичного курса лучевой терапии.

Материал и методы: В результате ретроспективного анализа были оценены результаты лечения 100 пациентов с подтвержденной прогрессией глиом высокой степени злокачественности, получивших лечение в Челябинском областном центре онкологии и ядерной медицины в 2010–2020 гг. Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (56 мужчин и 44 женщин). Средний возраст пациентов обоих полов составил 47,2±11,9 года. По гистологическому варианту преобладали большие глиобластомами (ГБ) (n = 58), у 42 пациентов была диагностирована анапластическая астроцитома (АА). Реоперация проведена у 26 больных. Повторная лучевая терапия в самостоятельном варианте была выполнена 76 пациентам, из них 17 больных получили курс нейтронной терапии в монорежиме, 17 пациентов — в сочетании с дистанционной лучевой терапией; 23 проведена стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) на аппарате CyberKnife; в 19 случаях — дистанционная лучевая терапия. В 24 случаях к лучевому лечению был добавлен химиотерапевтический компонент.

Результаты: Среднее время возникновения рецидива — 23 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов составила 35 мес (95 % ДИ 26,2–43,7). Показатели 1-летней ОВ — 85,6 %; 3-летней — 44,1 %, 5-летней — 26,5 %. В зависимости от вида лучевой терапии наиболее высокая выживаемость без прогрессирования (ВБП) оказалась при проведении СТЛТ и сочетанной фотонно-нейтронной терапией (СФНТ) как в группе больных с рецидивами ГБ — 5 мес и 17 мес, так и с АА — 24 и 40 мес соответственно.

Среди больных, вошедших в наше исследование, у большинства пациентов (42 чел.) были отмечены центральные рецидивы (при которых 95 % или более объема рецидивирующей опухоли находилось в пределах 100–95 % первоначальной изодозы), у 6 — краевые рецидивы (20 до 80 % рецидивного объема находится внутри поверхности 95 % изодозы), и в двух случаях зафиксирован отдаленный рецидив (менее 20 % рецидивного объема находилось внутри 95 % изодозы). Дистантные рецидивы (краевые и отдаленные) возникли в срок в среднем в 12 мес, в то время как центральные рецидивы диагностировались в среднем через 26 мес после окончания курса лучевого (химиолучевого) лечения.

Заключение: Таким образом, по результатам анализа полученных нами данных, всем пациентам с продолжительным ростом первичных ВЗГ головного мозга методом выбора при проведении повторного курса лучевой терапии является стереотаксическая лучевая терапия или сочетанный курс фотонно-нейтронной терапии, позволяющий преодолеть имеющуюся радиорезистентность.

Ключевые слова: *глиобластома, рецидив, повторная лучевая терапия, темозоломид*

Для цитирования: Сарычева М.М., Важенин А.В., Суханов В.А., Мозерова Е.Я. Результаты лечения пациентов с прогрессированием первичных высокозлокачественных глиом головного мозга при проведении повторного курса лучевой терапии. Собственный опыт. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(4):9-17.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-9-17

Введение

Несмотря на улучшение результатов лечения высококачественных глиальных опухолей (ВЗГ) головного мозга, достигнутых за последнее десятилетие, у большинства больных спустя 12–24 мес после проведенного лечения возникают рецидивы заболевания [1], и одной из серьезных и не до конца решенных проблем на сегодняшний день остается проблема выбора оптимальной тактики лечения при дальнейшем прогрессировании опухолевого процесса, которое неизбежно у данной категории больных.

Литературные данные, посвященные оценке прогностических факторов, определяющих результаты лечения пациентов данной категории, отмечают, что молодой возраст пациента, небольшой объем опухоли, более длительный интервал между предшествующей лучевой терапией и повторным облучением являются важными предикторами более высоких показателей общей выживаемости (ОВ) [2, 3].

Детализируя прогностические факторы возникновения и результатов лечения пациентов с ВЗГ, особое внимание уделяется влиянию первичного курса лучевой терапии и, в частности, отступу от границ первичной опухоли к планируемому клиническому целевому объему (CTV). Комплексные исследования, такие как RTOG 0825 [4, 5] показали, что этот отступ должен быть не менее 2,0 см. Однако в некоторых случаях из-за того, что органы риска находятся близко к очагу поражения, данная рекомендация не может быть осуществима. Так в рамках исследования McDonald et al [6] предположили гипотетические отступы 2,0 см и 2,5 см и сравнили их с фактическими полями, которые в некоторых случаях были менее 1,0 см при проведении лучевого лечения. Анализ результатов лечения не показал увеличения краевого или отдаленных рецидивов при отступах на CTV менее 2,0 см, что согласуется с исследованием Chang et al [7]. Однако в исследовании Gaspar et al [8] было отмечено два краевых рецидива при отступе на CTV в 1,4 см. И обе прогрессии были зафиксированы в пределах 100 % изодозы. Согласно их заключению, уменьшение или увеличение отступа от первичной опухоли не влияет на развитие рецидива.

В продолжение темы влияния изодозного распределения при проведении первичного курса лучевой терапии на характер возникновения рецидива Kengo et al [9] изучили ре-

зультаты лечения 21 пациента с прогрессированием первичных ГБ головного мозга, с определением взаимосвязи между расположением рецидивирующих опухолей и дозами облучения. Анализ данных показал, что 11 пациентов имели центральный рецидив, а не менее 95 % объема рецидивной опухоли находилось в пределах 95–100 % изодозы. In-field рецидивы отмечены у 5 пациентов (более 80 % объема рецидивной опухоли находилось в пределах 95 % изодозы), в 3 случаях зафиксированы маргинальные рецидивы (от 20 до 80 % опухолевого объема). Отдаленные рецидивы были зафиксированы у 2 пациентов с вовлечением менее 20 % рецидивного объема в пределах 95 % изодозы.

Расширяя рамки исследования, были проанализированы рецидивы с учетом молекулярно-генетических особенностей опухолей. Так, при наличии или отсутствии статуса метилирования промотора O (6)-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT) отмечены различные модели рецидивов. Краевые рецидивы чаще возникают у больных с наличием MGMT, а центральные у пациентов с неметилированным статусом MGMT [10]. Еще одним из важных молекулярных биомаркеров с точки зрения поведения опухоли и ответа на терапию у пациентов с ВЗГ головного мозга является мутация IDH. В небольшой когорте пациентов (n = 22) с прогрессированием первичных ГБ головного мозга было показано, что рецидив опухоли реже выходил за рамки 100 % изодозы в группе с мутантной изоцитратдегидрогеназой (mutIDH) в сравнении с пациентами с изоцитратдегидрогеназой дикого типа (wtIDH). Также был отмечен частичный регресс ГБ у больных в группе mutIDH, что косвенно свидетельствовало о лучшем ответе на химиолучевую терапию [11].

Еще одно исследование было посвящено увеличению подводимой суммарной дозы к первичным глиальным опухолям головного мозга [12]. Авторы отметили, что подавляющее большинство рецидивов у пациентов, возникающих после высокодозового (70 или 80 Гр) конформного облучения, локализуется в центре, и только у одного из 36 больных более 50 % объема рецидива было зафиксировано за пределами поля, ранее получавшего высокую дозу. Между тем результаты завершённых исследований свидетельствуют об отсутствии выигрыша в показателях ОВ у больных с первичными ВЗГ,

при подведении данных доз на фоне выраженного увеличения постлучевых осложнений [13].

Таким образом, целью нашего исследования стала оценка результатов лечения при проведении повторного курса лучевой терапии у больных с прогрессирующим первичных ВЗГ головного мозга с учетом изодозного распределения после проведенного курса лучевой (химиолучевой) терапии.

Материал и методы

В данное исследование вошли 100 пациентов с подтвержденным (по данным гистологического заключения после проведенной реоперации, критериев RANO, а также МРТ-перфузии или ПЭТ/КТ с метионином) диагнозом прогрессирующего ВЗГ головного мозга, с проведением стационарного лечения в 2010–2020 гг. в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины.

Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным (56 мужчин и 44 женщины). Средний возраст пациентов обоих полов составил $47,2 \pm 11,9$ года (в диапазоне от 21 до 74 лет). По гистологическому заключению (согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2016 г.) преобладали больные с ГБ ($n = 58$), у 42 пациентов была диагностирована АА.

Первым этапом первичного лечения всем пациентам до возникновения прогрессии была выполнена максимально безопасная резекция опухоли в объеме субтотального удаления. Далее в срок не позднее 30 дней от хирургического лечения, всем пациентам был проведен курс лучевой (в том числе химиолучевой терапии) на линейных ускорителях ElektaSynergy, VarianUnique, Varian Clinac iX с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, ежедневно в течение 5 дней с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) в 60 Гр на объем СТ_V, включающий в себя GTV-определяемый объем опухоли (зоны накопления контраста при МРТ исследовании в режиме T₁) + зона перифокального отека (определяемая по МРТ в режиме T₂ и Flair) с отступом не менее 2,0 см от границ GTV. Отступ для РТ_V (планируемый объем мишени) составлял 3 мм.

В группе пациентов с ГБ была проведена химиолучевая терапия препаратом темозоломид в стандартных дозах, с последующим проведением 6 циклов адьювантно.

В результате динамического наблюдения у всех больных был диагностирован продолженный рост первичной опухоли головного мозга,

в связи с чем, согласно решению консилиума, включающего в себя нейрохирурга, радиотерапевта и химиотерапевта, каждому больному было назначено специальное индивидуальное лечение. Пациентам с небольшими до 3 см опухолями проводилась стереотаксическая лучевая терапия, при размерах рецидивного очага более 4 см назначался курс дистанционной лучевой терапии, в группе больных с нейтронным облучением размер опухоли варьировал от 2 до 5 см.

Нейтронная терапия в режиме гиперфракционирования проводилась с РОД = 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом между фракциями не менее 3 ч до СОД = 2,4 Гр; назначалась как в самостоятельном варианте (17 чел.), так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией (СФНТ) (17 чел.). Вклад нейтронной терапии в сочетанном курсе составлял от 18 до 25 % в суммарную дозу облучения.

Дистанционная лучевая терапия была выполнена 36 больным на линейных ускорителях ElektaSynergy, VarianUnique, Varian Clinac и гамма-аппарате TheratronEquinox с РОД = 2 Гр на визуализируемые рецидивные опухолевые очаги с подведением СОД = 40-50 Гр в зависимости от остаточной дозы от предыдущего курса лучевой терапии до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 изоГр.

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) на аппарате CyberKnife была назначена 30 пациентам. Из них у 7 человек после завершения курса СТЛТ было проведено адьювантно не менее 4 циклов монокимиотерапии темозоломидом в стандартных режимах и дозах. Планирование осуществлялось по 75–80 % изодозе в режиме гипофракционирования с подведением от 24–30 Гр за 3–5 фракций, а также радиохимиотерапии с РОД = 20 Гр.

Несмотря на то, что пациенты с ГБ и АА были объединены в единую группу — ВЗГ головного мозга, прогноз ответа на проводимую терапию у них отличается. В связи с этим мы разделили их на две подгруппы с учетом гистологического заключения, а также объема проведенного лечения. Детальное распределение пациентов представлено в табл. 1.

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM, USA). Основными критериями сравнительной оценки эффективности терапии при лечении пациентов с прогрессией первичных ВЗГ

Таблица 1

Распределение пациентов с учетом варианта лечения
Distribution of patients according to treatment option

Вариант лечения		ГБ		АА	
		Количество больных (n = 58)		Количество больных (n = 42)	
		%	Абс.	%	Абс.
Хирургическое лечение	Реоперация	26	15	26	11
	Без хирургического лечения	73	38	73	31
Лучевая терапия (n = 76)	Дистанционная лучевая терапия	18	10	21	9
	Нейтронная терапия	16	9	19	8
	Сочетанный курс фотонно-нейтронной терапии	12	7	24	10
	Стереотаксическая лучевая терапия	25	15	19	8
Химиолучевая терапия (n = 24)	Дистанционная лучевая терапия + химиотерапия	17	10	17	7
	Стереотаксическая лучевая терапия + химиотерапия	12	7	—	—

головного мозга были показатели 1- и 3-летней ОВ (время от момента начала лечения до смерти от любой причины), рассчитанные по методу Каплана—Майера. Также с учетом того, что срок наступления прогрессии после проведенного первичного лечения варьировал от 2 до 50 мес (в среднем 17 мес), была проанализирована выживаемость без прогрессирования (ВБП) (время от выявления рецидива до дальнейшего прогрессирования или смерти). На наш взгляд, она также свидетельствует об эффективности проводимого лечения при прогрессии опухолей мозга. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Медиана времени от окончания первичного облучения до начала повторной лучевой терапии составила 23 мес. Медиана ОВ для всех пациентов составила 35 мес (95% ДИ 26,2–43,7). Показатели 1-летней ОВ — 85,6%; 3-летней — 44,1%, 5-летней — 26,5% (см. рис. 1).

Как и ожидалось, наилучшие показатели ОВ и ВБП были у пациентов с прогрессирующим первичных АА головного мозга в сравнении с ГБ — 51 и 34 мес, а также 24 и 15 мес соответственно ($p < 0,05$) (см. рис. 2).

При анализе роли реоперации у данной категории больных в целом, была отмечена тенденция, но без достоверной статистической разницы, к увеличению показателей ОВ у повторно прооперированных больных: 24 мес в

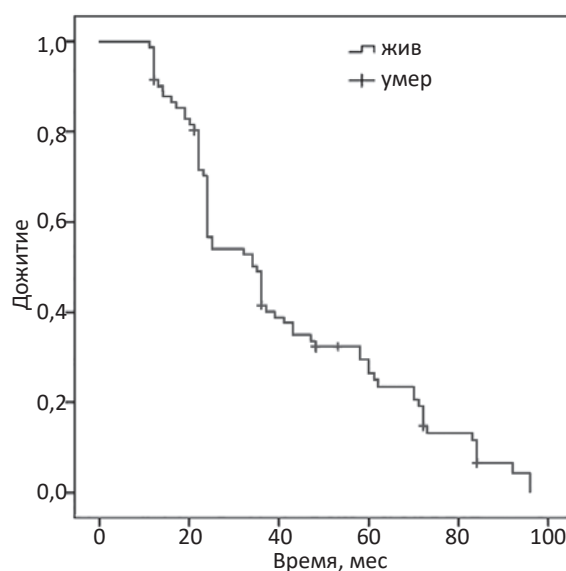


Рис. 1. Показатели ОВ

Fig. 1. Overall survival

сравнении с 43 мес у пациентов без хирургического вмешательства ($p > 0,05$) (см. рис. 3).

При анализе повторного хирургического лечения с учетом первичного гистологического заключения, нами также было отмечено увеличение показателей ВБП у больных, которым была проведена реоперация в обеих исследуемых подгруппах.

Анализируя результаты лечения пациентов группы ГБ с учетом выбранного варианта терапии, мы не получили статистической разницы в виду большого количества подгрупп ($p > 0,05$), но отметили, что наибольшие показатели метод-специфической выживаемости 17 мес были в подгруппе больных с проведением лучевой

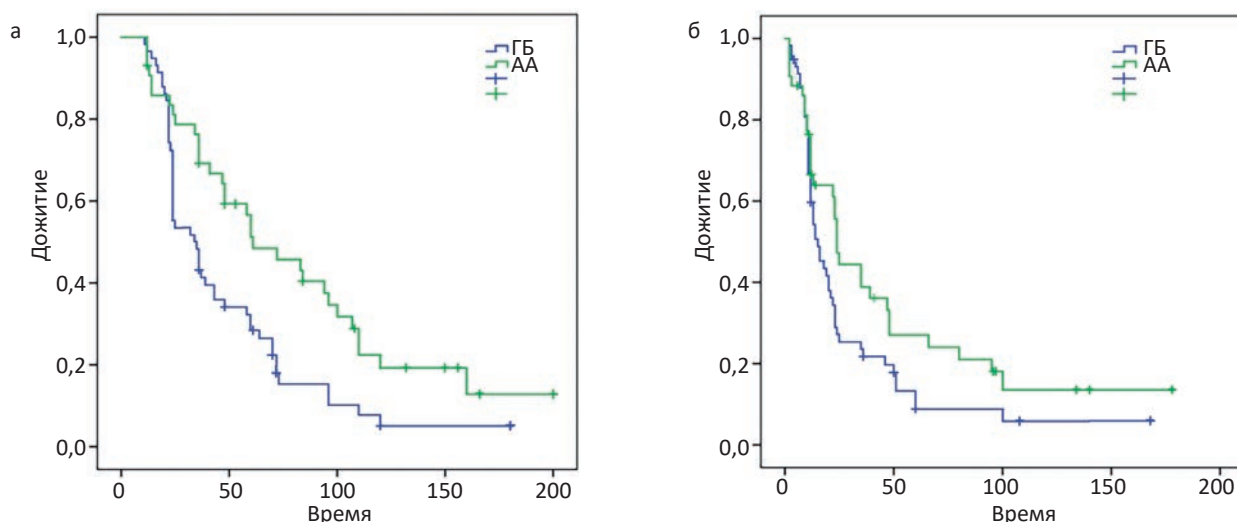


Рис. 2. Показатели ОВ (а) и ВВП (б) с учетом гистологического заключения
 Fig. 2. OS (a) and PFS (b) indicators, taking into account the histological conclusion

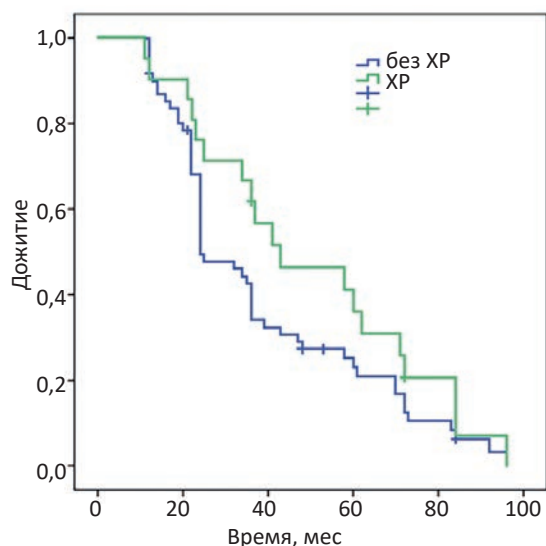


Рис. 3. Показатели ОВ с учетом хирургического лечения
 Fig. 3. OS indicators taking into account surgical treatment

терапии, а именно у пациентов, которые получили курс СФНТ. В подгруппе химиолучевого лечения наиболее эффективным оказалось назначение СЛТ с последующим проведением монокимиотерапии темозоломидом в

адьювантном режиме — 23 мес. Более подробно данные отражены в табл. 3.

При оценке результаты лечения у больных с рецидивами АА в зависимости от варианта лучевой терапии, нами так же, как и в группе ГБ, была выявлена следующая закономерность: наилучшие показатели ВВП были у больных, которым был проведен повторный курс лучевой терапии с увеличением общей биологической эффективности СФНТ, и при применении СЛТ, но без статистической значимости ($p > 0,05$) (см. табл. 4).

При рассмотрении эффективности проведенного лечения в зависимости от лучевых осложнений, нами были отмечены ранние лучевые реакции в виде тошноты и головных болей, не превышающие пороговые значения, в 3–5 % случаев только у больных, которым проведен курс СФНТ. При динамическом наблюдении всем пациентам раз в 3–6 мес выполнялась контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением (КУ) для оценки динамики после проведенного лечения и исключения дальнейшего продолженного роста опухоли и поздних

Таблица 2

Показатели выживаемости в исследуемых группах с учетом хирургического лечения
Survival rates in the study groups, taking into account surgical treatment

Вариант лечения	Гистологическое заключение					
	ГБ			АА		
	1-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	ВВП, мес	1-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	ВВП, мес
Без хирургического лечения	94,1	15,8	12	88,9	55,6	22
Реоперация	97,8	22,2	15	100	83,3	24

Таблица 3

Показатели выживаемости в группе больных с рецидивами ГБ в зависимости от варианта лучевого лечения**Survival rates in the group of patients with recurrent GB depending on the type of radiation treatment**

Вариант лечения		1-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	ВВП, мес
Лучевая терапия (n = 41)	Дистанционная лучевая терапия	94,4	29,3	11
	Нейтронная терапия	94,1	23,7	12
	Стереотаксическая лучевая терапия	77,8	22,2	15
	Сочетанная фотонно-нейтронная лучевая терапия	100	38,6	17
Химиолучевое лечение (n = 17)	Дистанционная лучевая терапия + химиотерапия	88,9	35,0	16
	Стереотаксическая лучевая терапия + химиотерапия	100	55,0	23

Таблица 4

Показатели выживаемости в группе больных с рецидивами АА в зависимости от варианта лучевого лечения**Survival rates in the group of patients with relapses of AA, depending on the type of radiation treatment**

Вариант лечения		1-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	ВВП, мес
Лучевая терапия (n = 35)	Дистанционная лучевая терапия	84,6	53,8	17
	Нейтронная терапия	37,0	23,0	9
	Стереотаксическая лучевая терапия	100	81,8	24
	Сочетанная фотонно-нейтронная лучевая терапия	100	86,7	40
Химиолучевое лечение (n = 7)	Дистанционная лучевая терапия + химиотерапия	100,0	80	24

лучевых осложнений. В результате проведенных исследований у 5 пациентов после проведения СТЛТ отмечены явления постлучевого некроза. Поздних лучевых осложнений у больных с проведением других вариантов повторной лучевой терапии зафиксировано не было.

Также в рамках нашего исследования для 50 больных с прогрессией ВЗГ головного мозга мы сопоставили первичный план лучевого лечения с данными МРТ с КУ головного мозга, подтверждающими прогрессию. У всех больных вручную был околонтурен рецидивный опухолевый объем и загружен в первичный план лучевой терапии системы Мопасо. Согласно данным литературы [14, 15], характер прогрессирования мы определяли по взаимосвязи между расположением рецидивирующих опухолей и дозами облучения. Объем каждого рецидива, выявленного с помощью МРТ, коррелировал со 100 % назначенной дозы суммы планов лечения с помощью гистограммы доза — объем.

Рецидивы были разделены на несколько категорий:

1) «центральные», при которых 95 % или более объема рецидивирующей опухоли находилось в пределах 100–95 % изодозы;

2) «в поле», при котором 80 % или более рецидивного объема находилось в пределах 95 % изодозы;

3) «краевой», когда от 20 до 80 % рецидивного объема находится внутри поверхности 95 % изодозы;

4) «отдаленный», при котором менее 20 % рецидивного объема находилось внутри 95 % изодозы.

Сопоставляя срок возникновения рецидива с его расположением относительно изодозного распределения, при проведении первичного курса лучевой терапии нами была отмечена следующая тенденция: дистантные рецидивы (краевые и отдаленные) возникали в среднем в 12 мес, в то время как центральные рецидивы диагностировались в среднем через

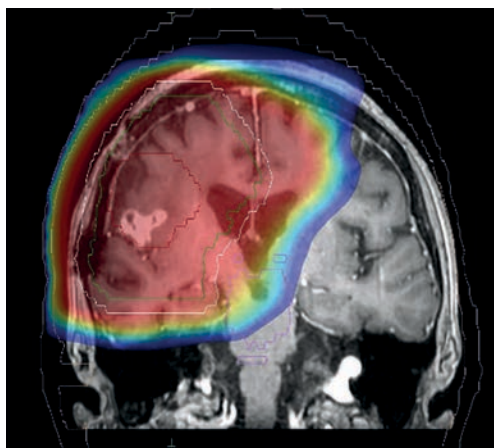


Рис. 4. Центральный рецидив ВЗГ головного мозга после проведённого лечения первичной опухоли головного мозга

Fig. 4. Central recurrence of HGG in the brain after the treatment of the primary brain tumor

20 мес после окончания курса лучевого (химиолучевого) лечения.

Среди больных, вошедших в наше исследование, у большинства пациентов (42 чел), были отмечены центральные рецидивы (рис. 4), у 6 — краевые рецидивы (рис. 5), и в 2 случаях зафиксирован отдаленный рецидив.

На основании полученных результатов мы сделали предположительные выводы: в связи с тем, что большая часть рецидивов локализуется в поле облучения в пределах 95 % изодозы, то очевидно, что повторное стандартное облучение не всегда эффективно, что и объясняет полученные нами и имеющиеся на сегодняшний день данные, отмечающие наилучшие результаты лечения у больных, прошедших повторный курс лучевой терапии с применением современных технологий, обеспечивающих точное подведение высоких доз к ограниченной мишени, таких как стереотаксическая лучевая терапия [16, 17] и применение излучений с большей биологической эффективностью в сравнении с фотонным излучением — протонной и нейтронной [18–20].

Выводы

Таким образом, на основе анализа полученных нами данных можно сделать вывод, что для пациентов с прогрессией первичных глиальных опухолей головного мозга характерно возникновение центральных рецидивов с более длительными сроками, чем при дистантных рецидивах. И, вероятнее всего, для преодоления их радиорезистентности при проведении

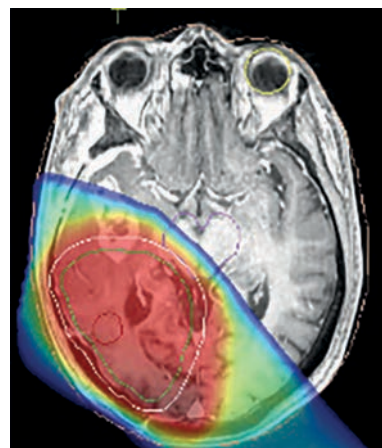


Рис. 5. Краевой рецидив ВЗГ головного мозга после проведённого лечения первичной опухоли головного мозга

Fig. 5. Regional recurrence of the HGG brain after the treatment of the primary brain tumor

повторного курса лучевой терапии, необходимо использование более современных и высокоточных техник лучевой терапии.

Список литературы / References

1. Bobek-Billewicz B, Stasik-Pres G, Majchrzak H, Zarudzi L. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using perfusion, diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *Folia Neuropathol.* 2010;48(2):81-92. PMID: 20602289.
2. Conde-Moreno AJ, García-Gomez R, Albert-Antequera M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy plus bevacizumab after response to bevacizumab plus irinotecan as a rescue treatment for high-grade gliomas. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015 May-Jun;20(3):231-8. DOI: 10.1016/j.rpor.2015.01.004.
3. Schnell O, Thorsteinsdottir J, Fleischmann DF, et al. Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2016 Dec;130(3):591-9. DOI: 10.1007/s11060-016-2267-x.
4. Piper RJ, Senthil KK, Yan JL, et al. Neuroimaging classification of progression patterns in glioblastoma: a systematic review. *J Neurooncol* (2018) 139:77-88. DOI: 10.1007/s11060-018-2843-3.
5. Jiang H, Yu K, Li M, Cui Y, Ren X, Yang C, Zhao X, Lin S. Classification of Progression Patterns in Glioblastoma: Analysis of Predictive Factors and Clinical Implications. *Front Oncol.* 2020 Nov 3;10:590648. DOI: 10.3389/fonc.2020.590648.
6. McDonald MW, Shu HK, Curran WJ Jr, et al. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jan 1;79(1):130-6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.048.
7. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:144-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.009.
8. Gaspar LE, Fisher BJ, Macdonald DR, et al. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications

- for external beam local treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:55-7. DOI: 10.1016/0360-3016(92)91021-e.
9. Ogura K, Mizowaki T, Arakawa Y, et al. Initial and cumulative recurrence patterns of glioblastoma after temozolomide-based chemoradiotherapy and salvage treatment: a retrospective cohort study in a single institution. *Radiat Oncol.* 2013 Apr 23;8:97. DOI: 10.1186/1748-717X-8-97.
 10. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, et al. Failure patterns and comparison of different target volume boundaries in glioblastoma patients treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiat Oncol.* 2010 Dec;9(3):377-81. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.020.
 11. Stewart J, Sahgal A, Chan AKM, et al. Pattern of Recurrence of Glioblastoma Versus Grade 4 IDH-Mutant Astrocytoma Following Chemoradiation: A Retrospective Matched-Cohort Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2022 Jan-Dec;21:53. DOI: 10.1177/15330338221109650.
 12. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:79-88. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00266-1.
 13. Tsien CI, Brown D, Normolle D, et al. Concurrent temozolomide and dose-escalated intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:273-9. DOI: 10.1158/1078-0432.
 14. Cordova JrA, AlmeidaT, Mara da Silva, et al. Evaluation of high-grade astrocytoma recurrence patterns after radiotherapy in the era of temozolomide: A single institution experience. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2018;23(3):154-60. DOI: 10.1016/j.rpor.2018.02.003.
 15. Ogura K, Mizowaki T, Arakawa Y, et al. Initial and cumulative recurrence patterns of glioblastoma after temozolomide-based chemoradiotherapy and salvage treatment: a retrospective cohort study in a single institution. *Radiat Oncol.* 2013 Apr 23;8:97. DOI: 10.1186/1748-717X-8-97.
 16. Krivoshepkin A, Gaytan A, Salim N, et al. Repeat Resection and Intraoperative Radiotherapy for Malignant Gliomas of the Brain: A History and Review of Current Techniques. *World Neurosurg.* 2019;132:356-62. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.09.037.
 17. De Maria L, Terzi di Bergamo L, Conti A, et al. CyberKnife for Recurrent Malignant Gliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Mar 29;11:652646. DOI: 10.3389/fonc.2021.652646.
 18. Gulidov I, Gordon K, Semenov A, et al. Proton re-irradiation of unresectable recurrent brain gliomas: clinical outcomes and toxicity. *J BUON.* 2021 May-Jun;26(3):970-6. PMID: 34268961.
 19. Gordon K, Gulidov I, Fathhuddinov T, et al. Fast Neutron Therapy in Cancer Treatment. *Int J Part Ther.* 2022 Aug 5;9(2):59-69. DOI: 10.14338/IJPT-22-00017.
 20. Post CCB, Kramer MCA, Smid EJ, et al. Patterns of re-irradiation for recurrent gliomas and validation of a prognostic score. *Radiat Oncol.* 2019 Jan;130:156-63. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.10.034.

Вклад авторов

Сарычева М.М.: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Важенин А.В.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Суханов В.А.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Мозерова Е.Я.: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions

Sarycheva M.M.: concept and design of the study, statistical processing, drafting the manuscript.

Vazhenin A.V.: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Sukhanov V.A.: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Mozerova E.Ya.: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Сарычева Марина Михайловна — к.м.н., врач-радиотерапевт, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; SPIN-код: 6116-6776; Pimenovamm@mail.ru

Сведения об остальных авторах статьи

Важенин Андрей Владимирович — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; SPIN-код: 1350-9411.

Суханов Василий Алексеевич — врач-рентгенолог ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; SPIN-код: 7139-7166.

Мозерова Екатерина Яковлевна — заведующая отделения радиотерапии №1 ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; к.м.н., доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет».

Results of Treatment of Patients with Progression of Primary Highly Malignant Brain Gliomas During a Repeated Course of Radiation Therapy. Own Experience

M.M. Sarycheva^{1,2}, A.V. Vazhenin², V.A. Sukhanov¹, E.Ya. Mozerova^{1,2}

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blucher Str., Chelyabinsk, 454087, Russia; Pimenovamm@mail.ru.

² South Ural State Medical University; 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russia.

Abstract

Purpose: To determine the most effective option for repeated radiation therapy in patients with continued growth of primary high-grade brain glioma, taking into account the isodose distribution during the initial course of radiation therapy.

Material and methods: As a result of a retrospective analysis, the results of treatment of 100 patients with confirmed progression of high-grade glioma treated at the Chelyabinsk Regional Center for Oncology and Nuclear Medicine in the period from 2010 to 2020 were evaluated. The ratio of men and women was approximately equal (56 men and 44 women). The mean age of patients of both sexes was 47.2±11.9 years. According to the histological conclusion, patients with glioblastomas (GB) prevailed (n = 58), 42 patients were diagnosed with anaplastic astrocytoma (AA). Reoperation was performed in 26 patients. Repeated radiation therapy in an independent variant was performed in 76 patients of them: 17 patients received a course of neuronal therapy in mono mode and in 17 patients in combination with external beam radiation therapy; 23 patients underwent stereotactic radiotherapy (SRS) using the CyberKnife device; in 19 cases, remote radiation therapy. In 24 cases, a chemotherapeutic component was added in addition to radiation treatment.

Results: Mean time to relapse was 23 months. The median overall survival (OS) for all patients was 35 months. (DI 26.2–43.7). Indicators of 1-year OS — 85.6 %; 3-year-old — 44.1 %, 5-year-old — 26.5 %. Depending on the type of radiation therapy: the highest progression-free survival (PFS) was found with SPLT and combined photon-neutron therapy (SPNT) as in the group of patients with recurrent EH for 15, 17, and AA 24 and 40 months, respectively.

Among the patients included in our study, the majority of patients (42 people) had central recurrences (in which 95 % or more of the volume of the recurrent tumor was within 100-95 % of the initial isodose), 6 had marginal relapses (20 to 80 % of the recurrent volume is within the surface of 95 % isodose), and in 2 cases a distant recurrence was recorded (less than 20 % of the recurrent volume was within 95 % of the isodose). Distant recurrences (marginal and distant) occurred within an average of 12 months, while central recurrences were diagnosed on average 26 months after the end of the course of radiation (chemoradiation) treatment.

Conclusion: Thus, when analyzing our data, in all patients with continued growth of primary high-grade brain gliomas, the method of choice for a repeated course of radiation therapy is stereotactic radiation therapy or a combined course of photon-neutron therapy, which allows to overcome the existing radioresistance.

Key words: *glioblastoma, relapse, repeated radiation therapy, temozolomide*

For citation: Sarycheva MM, Vazhenin AV, Sukhanov VA, Mozerova EYa. Results of Treatment of Patients with Progression of Primary Highly Malignant Brain Gliomas During a Repeated Course of Radiation Therapy. Own Experience. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(4):9-17. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-4-9-17

Information about the authors:

Sarycheva M.M. <https://orcid.org/0000-0002-0284-275X>

Vazhenin A.V. <https://orcid.org/0000-0002-7912-9039>

Sukhanov V.A. <https://orcid.org/0000-0003-4482-0564>

Mozerova E. Ya. <https://orcid.org/0000-0002-6333-0424>