

Для цитирования: Сарычева М.М., Важенин А.В., Доможирова А.С. Результаты многокомпонентного лечения пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(1): 110–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-110-118

For citation: Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Domozhirova A.S. Results of multicomponent treatment of patients with progression of primary brain glioma. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(1): 110–118. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-1-110-118

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ПЕРВИЧНЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.М. Сарычева^{1,2}, А.В. Важенин², А.С. Доможирова^{2,3}

ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г. Челябинск, Россия¹

Россия, 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42. E-mail: Pimenovamm@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск, Россия²

Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64²

ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий
Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия³

Россия, 127051, г. Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1³

Аннотация

Цель исследования – определение наиболее эффективного подхода к лечению пациентов с продолжительным ростом глиом головного мозга. **Материал и методы.** В исследование включено 200 пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга, которым в период с 2001 по 2021 г. проведено лечение на базе ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». Средний возраст – 47,86 ± 11,47 года. Соотношение мужчин и женщин – 1:1. В 125 случаях диагностирован продолженный рост глиом высокой степени злокачественности, у 40 больных отмечено прогрессирование глиом низкой степени злокачественности, у 35 пациентов зафиксирована трансформация глиом низкой степени злокачественности в высокозлокачественные глиомы. Реоперация была проведена у 92 пациентов. Повторная лучевая терапия выполнена 140 пациентам. У 60 пациентов методом выбора явилась химиотерапия. **Результаты.** Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 36 мес, показатели 1-летней ОВ – 96,0 %; 2-летней – 59,4 %. Метод-специфическая общая выживаемость – 15 мес. Отмечена тенденция к увеличению показателей ОВ у повторно прооперированных больных во всех подгруппах. При оценке влияния вида лучевой терапии наиболее высокие показатели метод-специфической ОВ отмечены при проведении стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) и сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ 23 и 47 мес, $p > 0,05$) – в подгруппе глиом высокой степени злокачественности, а у больных с продолжительным ростом глиом головного мозга низкой степени злокачественности (60 и 72 мес, $p > 0,05$). У пациентов с трансформацией низкокзлокачественных глиом в высокозлокачественные метод-специфическая ОВ была выше при проведении химиолучевой терапии по сравнению с пациентами, которые получили химиотерапию или лучевую терапию в самостоятельном варианте – 32, 12 и 24 мес соответственно ($p > 0,05$). **Заключение.** Оптимальным подходом к лечению больных с продолжительным ростом первичных глиальных опухолей головного мозга является повторная операция. Методом выбора при повторном курсе лучевой терапии могут быть СФНТ или СТЛТ. Лечение пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высокозлокачественные глиомы должно включать повторные курсы химиолучевой терапии.

Ключевые слова: нейроонкология, рецидивные опухоли головного мозга, глиома, нейтронная лучевая терапия.

RESULTS OF MULTICOMPONENT TREATMENT OF PATIENTS WITH PROGRESSION OF PRIMARY BRAIN GLIOMA

M.M. Sarycheva^{1,2}, A.V. Vazhenin², A.S. Domozhirova^{2,3}

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia¹

42, Blucher St., 454000, Chelyabinsk, Russia. E-mail: Pimenovamm@mail.ru¹

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia²

64, Vorovskogo St., 454000, Chelyabinsk, Russia²

Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia³

24, b.1, Petrovka St., 127051, Moscow, Russia³

Abstract

The aim of this study was to determine the most effective approach to the treatment of patients with continuous growth of brain glioma. **Material and Methods.** The study included 200 patients with progression of primary brain glioma, who were treated at the Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine in the period from 2001 to 2021. The average age of patients was 47.86 ± 11.47 years. The ratio of men to women was 1:1. The continuous growth of high-grade glioma was detected in 125 cases. The progression of low-grade glioma was observed in 40 patients. Transformation of low-grade glioma into high-grade glioma was found in 35 patients. Re-surgery was performed in 92 patients. Repeated radiation therapy was given to 140 patients. Chemotherapy as the method of choice was administered to 60 patients. **Results.** The median overall survival (OS) time was 36 months. The 1- and 2-year survival rates were 96.0 % and 59.4 %, respectively. The method-specific overall survival time was 15 months. There was a tendency towards an increase in OS in all subgroups of patients who underwent re-surgery. The highest method-specific overall survival rates were observed in patients who received stereotactic radiation therapy (STRT) and combined photon-neutron therapy (CPNT): 23 and 47 months in patients with high-grade glioma and 60 and 72 months in patients with continuous growth of low-grade glioma, respectively ($p > 0.05$). In patients with the transformation of low-grade glioma into high-grade glioma, the method-specific OS was higher in patients who received combination of chemotherapy and radiation therapy compared to those who received chemotherapy or radiation therapy alone: 32, 12, and 24 months, respectively ($p > 0.05$). **Conclusion.** Repeated surgery is the optimal treatment approach for patients with continuous growth of primary brain glioma. In cases with repeated radiotherapy courses, CPNT or STRT can be the methods of choice. Treatment of patients with transformation of low-grade gliomas into high-grade gliomas should include repeated course of chemoradiotherapy.

Key words: neurooncology, recurrent brain tumors, glioma, neutron beam therapy.

Введение

Согласно гистологической классификации опухолей ВОЗ 2016 г. и ее пересмотру 2021 г., все глиальные опухоли головного мозга делятся на высоко- и низкоккачественные [1]. Для высококачественных глиом (ВЗГ) характерно агрессивное течение с высоким риском локального рецидива, предопределяющим неблагоприятный прогноз [2]. Низкоккачественные глиомы (НЗГ), напротив, развиваются более медленно и, как правило, имеют относительно благоприятный прогноз. Однако в течение 5 лет после лечения они также рецидивируют в 70–75 % случаев [3]. Лечение рецидивирующих глиальных опухолей разной степени злокачественности остается сложной задачей, учитывая относительную неэффективность существующих методов и отсутствие рандомизированных исследований, на которых построилась бы базисная терапия. Так, согласно рекомендациям американской национальной онкологической сети, для лечения прогрессирующих злокачественных и

низкоккачественных глиом могут применяться те же методы, что и при первичных опухолях: операция, химиотерапия и лучевая терапия [4].

Перспективные рандомизированные исследования, непосредственно оценивающие эффект повторной операции при прогрессировании первичных глиом головного мозга, в литературе не представлены. Имеющиеся на эту тему публикации в подавляющем большинстве приводят доказательства преимущества данного подхода. По мнению их авторов, повторное хирургическое вмешательство достоверно улучшает результаты лечения [5]. Не до конца определена роль химиотерапевтического компонента в лечении прогрессирующих глиом головного мозга. При лечении прогрессирования первичных НЗГ головного мозга используется всего 2 схемы с доказанной эффективностью – монокимиотерапия темозоломидом и комбинация планиносодержащих препаратов и винкристина [6]. Препаратами выбора для лечения прогрессирования первичных ВЗГ головного мозга

являются темозоломид, бевацизумаб, карбоплатин, прокабазин, винкристин, ломустин. Однако их эффективность также не очень высока [7, 8].

Среди наиболее часто используемых методов лечения глиом головного мозга – лучевая терапия, хотя мнения специалистов об эффективности повторного облучения противоречивы. Сообщается о достижении клинического эффекта в 9–80 % и объективного ответа – в 22–80 % наблюдений. Такой разброс в данных может быть обусловлен тем обстоятельством, что большая часть рецидивов (90–95 %) локализуется в поле облучения, в пределах 95 % изодозы, и в этой связи очевидно, что повторное стандартное облучение не всегда эффективно [9].

Возможности повторного облучения продолженного роста глиом головного мозга удалось расширить за счет современных технологий, обеспечивающих точное подведение высоких доз к ограниченной мишени, таких как брахитерапия и стереотаксическая лучевая терапия. Другим направлением, позволяющим преодолеть радиорезистентность рецидивных опухолей, является применение лучевых технологий с большей биологической эффективностью, чем у фотонного излучения. Речь идет о разновидностях адронной терапии – протонной и нейтронной. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) за счет высокого градиента дозы на границе с окружающими тканями имеет несомненные преимущества при повторном облучении. По данным литературы, медиана общей выживаемости у пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга после СТЛТ колеблется от 10 до 26 мес, но недостатком метода являются ограничение по объему поражения и высокий риск возможного развития радионекроза [10]. В последние годы расширяется применение протонной терапии в лечении пациентов с продолженным ростом глиом головного мозга. По данным А.М. Saeed et al., медиана общей выживаемости (ОВ) после повторного облучения составляет 14,2 мес, но имеется высокий риск развития поздних токсических эффектов, таких как

радиационно-индуцированный некроз [11].

Также в лечении пациентов с рецидивами злокачественных глиом головного мозга применяется еще одна разновидность адронной терапии – нейтронная терапия, которая менее популярна в силу физических и технических проблем ее реализации. Вместе с тем, опыт применения нейтронов и результаты завершенных исследований свидетельствуют об их высокой эффективности в определенных клинических ситуациях, в частности при облучении местнораспространенных и рецидивных опухолей с высоким уровнем гипоксии, определяющим высокую радиорезистентность данных процессов [12–14]. Однако практически нет публикаций, посвященных влиянию нейтронной терапии на результаты лечения пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга.

Целью исследования явилось определение наиболее эффективного подхода к лечению больных с продолженным ростом глиом головного мозга.

Материал и методы

В данное исследование вошли результаты лечения 200 пациентов с подтвержденным по данным гистологического заключения, МРТ-перфузии или ПЭТ-КТ с метионином прогрессированием глиальных опухолей головного мозга, находившихся на стационарном лечении в 2001–21 гг. в Челябинском областном центре онкологии и ядерной медицины. Средний возраст пациентов составил $47,8 \pm 11,4$ года. Соотношение мужчин и женщин было практически равным. Повторно прооперированы 92 (46 %) пациента. Ретроспективно все больные разделены на следующие группы:

- группа 1 – 125 (62,5 %) пациентов с прогрессированием высокозлокачественных глиом головного мозга;
- группа 2 – 40 (20 %) больных с прогрессированием глиом низкой степени злокачественности;
- группа 3 – 35 (17,5 %) пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в ВЗГ на этапе процедурирования.

После подтверждения прогрессирования гли-

Таблица 1/Table 1

Характеристика пациентов исследуемых групп Characteristics of patients in the study groups

Показатель/ Parameter	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	Пациенты с глиомами G3-G4/ Group 1 Patients with G3-G4 glioma (n=125)	Пациенты с глиомами G1-G2/ Group 2 Patients with G1-G2 glioma (n=40)	Пациенты с трансформацией глиом G1-G2 в глиомы G3-G4/ Group 3 Patients with transformation of G1-G2 glioma into G3-G4 glioma (n=35)
	Пол/Gender		
Муж/Male	68 (54,4 %)	16 (40,0 %)	21 (60 %)
Жен/Female	57 (45,6 %)	24 (60,0 %)	14 (40 %)
	Возраст/Age		
> 50 лет/years	67 (53,6 %)	24 (60,0 %)	24 (68,5 %)
< 50 лет/ years	58 (46,4 %)	16 (40,0 %)	11 (31,5 %)

альной опухоли головного мозга вопрос о назначении метода лечения решался индивидуально. Так, СТЛТ на аппарате CyberKnife была назначена 46 пациентам с небольшими (2–3 см) рецидивными опухолями с четкими, ровными границами, определяемыми при МР-перфузии или по данным ПЭТ-КТ с метионином. Стереотаксическая лучевая терапия проводилась как в самостоятельном варианте (n=34), так и в сочетании с монокимиотерапией темозоломидом (n=12). Планирование облучения осуществлялось по 75–80 % изодозе с подведением от 25 до 42 Гр за 3–7 фракций с отступом на СTV до 2–3 мм.

Нейтронная лучевая терапия проведена 43 больным, из них 15 – в самостоятельном варианте, 3 пациентам к нейтронной терапии добавлена химиотерапия темозоломидом, 25 больным проведен курс сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ). Нейтронная терапия выполнялась в центре нейтронной терапии г. Снежинска нейтронным пучком (12 МВ) в режиме мультифракционирования с разовой очаговой дозой 0,3 Гр 2 раза в день, с интервалом между фракциями не менее 3 ч, до подведения суммарной очаговой дозы 2,4 Гр. Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу нейтронно-фотонной терапии в среднем составлял 20–25 %.

Дистанционная лучевая терапия 50 пациентам выполнялась на линейных ускорителях Elekta Synergy, Varian Unique, Varian Clinac с разовой очаговой дозой 2 Гр на визуализируемые по данным МРТ (МРТ-перфузии) рецидивные опухолевые очаги размерами более 3 см, с отступом не менее 1–1,5 см, с подведением суммарной очаговой дозы 30–40 Гр (с учетом остаточной дозы от предыдущего курса лучевой терапии), до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 изоГр. Самостоятельный вариант дистанционной лучевой терапии получили 24 пациента, в 26 случаях к нему была добавлена монокимиотерапия темозоломидом.

Химиотерапия назначалась в самостоятельном варианте (n=61) или в дополнение к лучевому лечению (n=45). В последнем случае основными препаратами были темозоломид – в дозе 200 мг/м², 1–5-й день, каждые 28 дней, 6–9 циклов (n=45) – и комбинация препаратов по схеме бевоцезумаб в сочетании с иринотеканом в стандартных дозах (n=16).

Для определения оптимальной тактики лечения мы разделили пациентов каждой группы на 3 подгруппы: с проведением химиотерапии, с повторным курсом лучевой терапии, с сочетанием лучевого и химиотерапевтического методов лечения.

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

нием первичных глиальных опухолей головного мозга были показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней общей выживаемости (время от момента начала лечения до смерти от любой причины), рассчитанные по методу Каплана–Майера. Также с учетом того, что срок наступления прогрессирования после первичного лечения варьировал от 3 до 110 мес (медиана – 31 мес), проанализирована метод-специфическая ОВ. На наш взгляд, она также свидетельствует об эффективности проводимого лечения при прогрессировании опухолей мозга. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Медиана ОВ для всех пациентов с продолженным ростом глиом головного мозга после лечения составила 60 мес (95 % ДИ=49,2–70,8), 1-летняя ОВ – 97,0 %; 2-летняя – 74,1 %; 3-летняя – 63,7 % (рис. 1). Медиана ОВ после лечения рецидива для всех пациентов составила 24 мес (95 % ДИ=17,1–30,1).

Несмотря на то, что все пациенты имели только глиомы головного мозга, показатели выживаемости, прогноз и ответ на лечение отличались в зависимости от уровня злокачественности опухоли. В связи с этим анализ показателей выживаемости был проведен отдельно для группы прогрессирующих глиом высокой и низкой степени злокачественности, а также для подгруппы пациентов с трансформацией в высокозлокачественный вариант. Медиана ОВ пациентов с прогрессированием глиом высокой степени злокачественности составила 36 мес, 1-летняя ОВ – 96,0 %; 2-летняя ОВ –

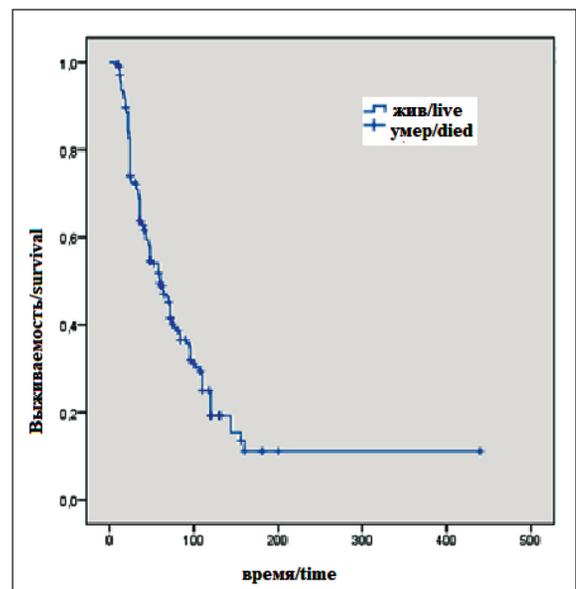


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с прогрессирующим глиальными опухолями головного мозга, мес
Fig. 1. Overall survival of patients with glioma progression, months

Таблица 2/Table 2

Выживаемость пациентов с прогрессированием ВЗГ головного мозга в зависимости от варианта лечения

Survival rates in patients with progression of high-grade glioma according to treatment option

Вариант лечения/ Treatment option		1-летняя ОВ/ 1 year OS	2-летняя ОВ/ 2 year OS	3-летняя ОВ/ 3 year OS	5-летняя ОВ/ 5 year OS	Метод-специфическая ОВ (ОВ без прогрессии)/ Method-specific OS (OS without progression)
Химиотерапия/ Chemotherapy (n=41)	Темозоломид/ Temozolomide (n=25)	86,7 %	63,9 %	54,1 %	24 %	17 мес/months
	Бевацизумаб + Иринотекан/ Bevacizumab + Irinotecan (n=16)	93,3 %	46,7 %	26,7 %	–	12 мес/months
Лучевая терапия/ Radiation therapy (n=56)	Дистанционная лучевая терапия/ External beam radiation therapy (n=8)	87,5 %	43,8 %	32 %	16 %	18 мес/months
	Нейтронная терапия/ Neutron therapy (n=15)	93,3 %	46,7 %	–	–	12 мес/months
	СТЛТ/ Stereotactic radiotherapy (n=25)	96,0 %	64,0 %	40 %	18,2 %	16 мес/months
	СФНТ/Combined photon–neutron radiation therapy (n=8)	98,9 %	87,0 %	62,5 %	31,3 %	47 мес/months
Химиолучевое лечение/ Chemoradiation treatment (n=28)	Дистанционная лучевая терапия + химиотерапия/ External beam radiation therapy + chemotherapy (n=13)	91,4 %	38,6 %	15,4 %	–	13 мес/months
	Нейтронная терапия + химиотерапия/ Neutron therapy + chemotherapy (n=3)	91,7 %	66,7 %	41,7 %	–	9 мес/months
	СТЛТ + химиотерапия/ Stereotactic radiation therapy + chemotherapy (n=12)	96,3 %	66,7 %	33,3 %	16,7 %	23 мес/months

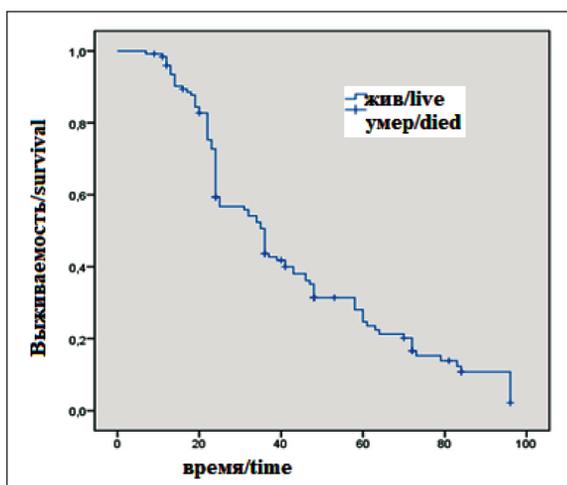


Рис. 2. Показатели общей выживаемости у пациентов с прогрессированием первичных высокозлокачественных глиом головного мозга, мес

Fig. 2. Overall survival rates in patients with progression of primary high-grade glioma, months

59,4 %, 3-летняя ОВ – 46,1 %, 5-летняя ОВ – 31,3 %. Метод-специфическая ОВ – 15 мес (рис. 2).

Анализируя результаты лечения с учетом выбранного варианта терапии, мы не выявили значимых различий ($p=0,79$), но отметили, что наибольшие показатели метод-специфической выживаемости были в подгруппе больных, получивших лучевую терапию, – 47 мес, а именно при сочетанном курсе СФНТ. При химиолучевом лечении наиболее эффективным оказалась СТЛТ с последующей монокимиотерапией темозоломидом – 23 мес. При оценке эффективности химиотерапевтического компонента отмечено незначительное преимущество, без значимых различий при назначении темозоломида в монорежиме в сравнении со схемой бевацизумаб + иринотекан – 17 и 12 мес ($p=0,87$) (табл. 2).

Показатель ОВ у пациентов с прогрессированием глиом головного мозга низкой степени злокачественности, как и ожидалось, был значительно выше – 130 мес, 1-летняя ОВ – 97,4 %; 5-летняя – 80,3 %. Метод-специфическая ОВ – 60 мес (рис. 3). Анализ показателей метод-специфической выживаемости у больных с прогрессированием НЗГ головного мозга, как и в случае с ВЗГ, продемонстрировал,

Таблица 3/Table 3

Выживаемость пациентов с прогрессированием первичных НЗГ головного мозга в зависимости от варианта лечения

Survival rates in patients with progression of primary low-grade glioma according to treatment option

Вариант лечения/ Treatment option	1-летняя ОВ/ 1 year OS	3-летняя ОВ/ 3 year OS	5-летняя ОВ/ 5 year OS	Метод-специфическая ОВ (ОВ без прогрессии)/ Method-specific OS (OS without progression)
Химио- терапия/ Chemotherapy (n=12)				
Темозоломид/ Temozolomide (n=12)	91,9 %	87,0 %	78,9 %	24 мес/months
Дистанционная лучевая терапия/ External beam radiation therapy (n=7)	83,0 %	56,3 %	–	10 мес/months
Лучевая тера- пия/ Radiation therapy (n=28)				
Сочетанная фотонно-нейтронная лучевая терапия/ Combined photon-neutron radiation therapy (n=8)	97,3 %	89,4 %	83,0 %	72 мес/months
Стереотаксическая лучевая терапия/ Stereotactic radiation therapy (n=13)	96,4 %	87,2 %	82,3 %	60 мес/months

что лучшие результаты получены при СФНТ и СТЛТ – 72 и 60 мес соответственно ($p=0,47$), что, на наш взгляд, свидетельствует о том, что сочетание нейтронной терапии и повторного курса дистанционной лучевой терапии позволяет преодолевать радиорезистентность и оказывает более значимый эффект по сравнению с самостоятельным курсом дистанционной лучевой терапии. В отношении метода СТЛТ, вероятнее всего, высокие результаты лечения связаны с относительно небольшими размерами опухолевых очагов (до 3 см), тогда как дистанционная лучевая терапия в большинстве случаев проводилась при опухолях размерами >3 см (табл. 3).

Анализируя результаты лечения больных с трансформацией НЗГ головного мозга в высокозлокачественные глиомы, установили, что метод-специфическая ОВ у данных больных была значительно ниже – 32 мес, ОВ – 98 мес (рис. 4). Одним из важных моментов нашей работы стало определение дальнейшей тактики лечения пациентов с трансформацией. Основной вопрос, возникший у нас: «Необходимо ли проводить курсы химиотерапии темозоломидом, рекомендованные для больных с прогрессированием глиом низкой степени злокачественности, или лечение должно быть более агрессивным и предусматривать

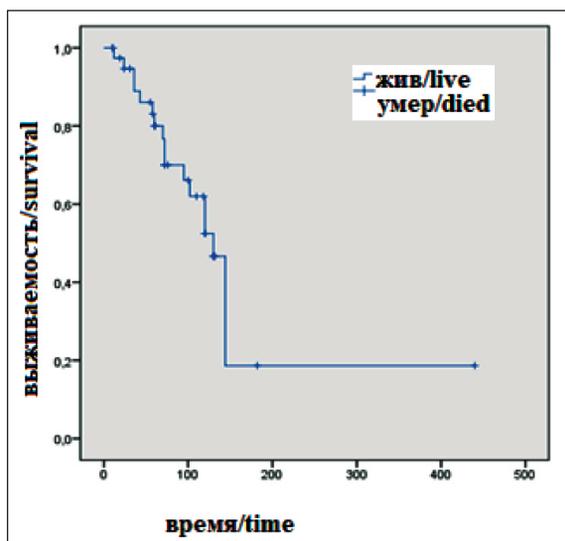


Рис. 3. Показатели общей выживаемости у пациентов с прогрессированием низкозлокачественных глиом головного мозга, мес

Fig. 3. Overall survival rates in patients with progression of low-grade brain glioma, months

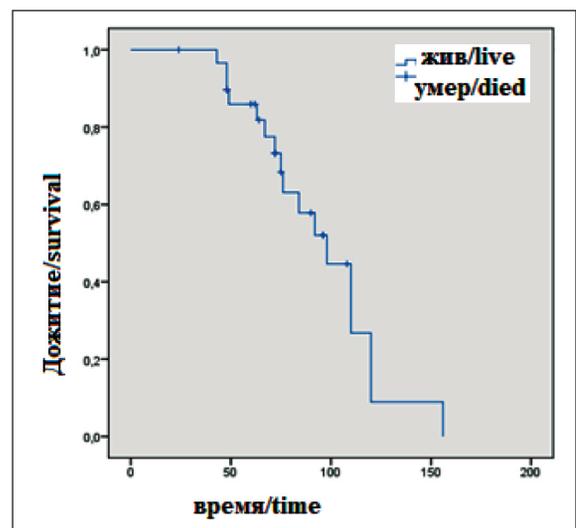


Рис. 4. Показатели общей выживаемости у пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высокозлокачественные глиомы, мес

Fig. 4. Overall survival rates in patients with transformation of low-grade glioma into high-grade gliomas, months

Показатели выживаемости у пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высокозлокачественные глиомы в зависимости от варианта лечения
Survival rates in patients with the transformation of low-grade glioma to high-grade glioma according to treatment option

Вариант лечения/ Treatment	1-летняя ОВ/ 1 year OS	3-летняя ОВ/ 3 year OS	5-летняя ОВ/ 5 year OS	Метод-специфическая ОВ (ОВ без прогрессии)/ Method-specific OS (OS without progression)	
Химиотерапия/ Chemotherapy (n=8)	Темозоломид/ Temozolomide (n=8)	98,9 %	85,7 %	68,6 %	12 мес/months
Лучевая терапия/ Radiation therapy (n=10)	Дистанционная лучевая терапия/ External beam radi- ation therapy (n=10)	92,3 %	86,4 %	64,0 %	24 мес/months
	Дистанционная лучевая терапия + химиотерапия/ External radiation therapy + chemotherapy (n=13)	99,5 %	91,3 %	87,5 %	32 мес/months
Химиолучевая терапия/ Chemoradiotherapy (n=17)	Сочетанная фотонно- нейтронная лучевая терапия + химиотерапия/ Combined photon-neutron radiation therapy + chemotherapy (n=4)	100 %	89,3 %	50,3 %	38 мес/months

сочетание лучевого с химиотерапевтическим компонентом, как при высокозлокачественных глиомах?» Мы не получили значимых различий ввиду небольшого количества больных, включенных в исследование, но отметили тенденцию к увеличению показателя метод-специфической ОВ при химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией в самостоятельном варианте – 38 и 12 мес соответственно ($p=0,78$) (табл. 4).

В целом, была очевидна разница в применении лучевой терапии (фотонной дистанционной или СФНТ) в сочетании с химиотерапией по сравнению с изолированным применением этих методов у пациентов с трансформацией степени дифференцировки глиом и увеличением степени злокачественности. По всей видимости, момент трансформации в высокозлокачественный тип определил эффективность влияния химиотерапевтического компонента аналогично тому, что характерно при лечении первичных глиом высокой степени злокачественности.

Еще одной задачей данного исследования стала оценка влияния хирургического вмешательства на результаты лечения прогрессирующих опухолей. Отмечена тенденция к увеличению показателей ОВ у повторно оперированных больных как с прогрессированием ВЗГ, так и НЗГ головного мозга – 17 и 72 мес, тогда как у неоперированных пациентов эти показатели составили 13 и 60 мес ($p=0,60$).

Оценивая эффективность проведенного лечения с позиции лучевых осложнений, мы отметили ран-

ние лучевые реакции в виде тошноты и головных болей, не превышающие пороговые значения, – в 3–5 % случаев и только у больных, получавших СФНТ.

При динамическом наблюдении всем пациентов один раз в 6 мес выполнялось контрольное МРТ головного мозга с контрастным усилением – для оценки динамики процесса после лечения, исключения дальнейшего продолженного роста опухоли и поздних лучевых осложнений. У 2 пациентов, получивших СТЛТ, отмечены явления постлучевого некроза, по поводу чего назначена терапия бевацизумабом, с положительным эффектом. Поздних лучевых осложнений у больных, получивших повторную лучевую терапию другими методами, не зафиксировано.

Заключение

На основании полученных данных мы пришли к предварительному заключению, что всем пациентам с продолженным ростом глиом головного мозга рекомендована реоперация при отсутствии противопоказаний. Методом выбора при лечении процедуривов как высокозлокачественных, так и низкозлокачественных глиом головного мозга, на наш взгляд, является проведение СФНТ. При процедуривах низкозлокачественных глиом также эффективна СТЛТ. Лечение пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в ВЗГ должно включать комбинацию методов и проведение повторного курса химиолучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K.K., Pfister S.M., Reifjenberger G., Soffiatti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021; 23(8): 1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
2. Salvati M., Bruzzaniti P., Relucanti M., Nizzola M., Familiari P., Giugliano M., Scafa A.K., Galletta S., Li X., Chen R., Barbaranelli C., Frati A., Santoro A. Retrospective and Randomized Analysis of Influence and Correlation of Clinical and Molecular Prognostic Factors in a Mono-Operative Series of 122 Patients with Glioblastoma Treated with STR or GTR. *Brain Sci.* 2020; 10(2): 91. doi: 10.3390/brainsci10020091.
3. Tom M.C., Park D.Y.J., Yang K., Leyrer C.M., Wei W., Jia X., Varra V., Yu J.S., Chao S.T., Balagamwala E.H., Suh J.H., Vogelbaum M.A., Barnett G.H., Prayson R.A., Stevens G.H.J., Peereboom D.M., Ahluwalia M.S., Murphy E.S. Malignant Transformation of Molecularly Classified Adult Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 105(5): 1106–12. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.025.
4. Wen P.Y., Weller M., Lee E.Q., Alexander B.M., Barnholtz-Sloan J.S., Barthel F.P., Batchelor T.T., Bindra R.S., Chang S.M., Chiocca E.A., Cloughesy T.F., DeGroot J.F., Galanis E., Gilbert M.R., Hegi M.E., Horbinski C., Huang R.Y., Lassman A.B., Le Rhun E., Lim M., Mehta M.P., Mellinghoff I.K., Mimmitt G., Nathanson D., Platten M., Preusser M., Roth P., Sanson M., Schiff D., Short S.C., Taphoorn M.J.B., Tonn J.C., Tsang J., Verhaak R.G.W., von Deimling A., Wick W., Zadeh G., Reardon D.A., Aldape K.D., van den Bent M.J. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol.* 2020; 22(8): 1073–1113. doi: 10.1093/neuonc/noaa106.
5. Zhao Y.H., Wang Z.F., Pan Z.Y., Péus D., Delgado-Fernandez J., Pallud J., Li Z.Q. A Meta-Analysis of Survival Outcomes Following Reoperation in Recurrent Glioblastoma: Time to Consider the Timing of Reoperation. *Front Neurol.* 2019; 10: 286. doi: 10.3389/fneur.2019.00286.
6. Nahed B.V., Redjal N., Brat D.J., Chi A.S., Oh K., Batchelor T.T., Ryken T.C., Kalkanis S.N., Olson J.J. Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015; 125(3): 609–30. doi: 10.1007/s11060-015-1910-2.
7. Wick W., Gorlia T., Benzdus M., Taphoorn M., Sahm F., Harting I., Brandes A.A., Taal W., Domont J., Idbaih A., Campone M., Clement P.M., Stupp R., Fabbro M., Le Rhun E., Dubois F., Weller M., von Deimling A., Golfopoulou V., Bromberg J.C., Platten M., Klein M., van den Bent M.J. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1954–63. doi: 10.1056/NEJMoa1707358.
8. Wei W., Chen X., Ma X., Wang D., Guo Z. The efficacy and safety of various dose-dense regimens of temozolomide for recurrent high-grade glioma: a systematic review with meta-analysis. *J Neurooncol.* 2015; 125(2): 339–49. doi: 10.1007/s11060-015-1920-0.
9. Buglione M., Pedretti S., Poliani P.L., Liserre R., Gipponi S., Spena G., Borghetti P., Pegurri L., Saiani F., Spiazzi L., Tesini G., Uccelli C., Triggiani L., Magrini S.M. Pattern of relapse of glioblastoma multiforme treated with radical radio-chemotherapy: Could a margin reduction be proposed? *J Neurooncol.* 2016; 128(2): 303–12. doi: 10.1007/s11060-016-2112-2.
10. Morris S.L., Zhu P., Rao M., Martir M., Zhu J.J., Hsu S., Bal-lesler L.Y., Day A.L., Tandon N., Kim D.H., Shepard S., Blanco A., Esquenazi Y. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Combination with Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma. *World Neurosurg.* 2019; 127: 523–33. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.193.
11. Saeed A.M., Khairnar R., Sharma A.M., Larson G.L., Tsai H.K., Wang C.J., Halasz L.M., Chinnaiyan P., Vargas C.E., Mishra M.V. Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Glioblastoma Treated with Proton Beam Therapy Reirradiation: Analysis of the Multi-Institutional Proton Collaborative Group Registry. *Adv Radiat Oncol.* 2020; 5(5): 978–83. doi: 10.1016/j.adro.2020.03.022.
12. Мусабаева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Лисин В.А. Нейтронная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15(3): 67–71. [Musabaeva L.I., Choinzonov E.L., Gribova O.V., Startseva Z.A., Velikaya V.V., Lisin V.A. Neutron therapy in the treatment of radioresistant malignant tumors. *Siberian Journal of Oncology.* 2016; 15(3): 67–71. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-67-71.
13. Мусабаева Л.И., Головков В.М. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 1(2): 88–94. [Musabaeva L.I., Golovkov V.M. Fast neutron therapy for cancer patients. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 1(2): 88–94. (in Russian)].
14. Кандакова Е.Ю., Важеннин А.В., Кузнецова А.И., Важеннин И.А., Панышин Г.А., Цаллагова З.С. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии. *Вестник научного центра Рентгенодиагностики.* 2014(14). [Kandakova E.YU., Vazhenin A.V., Kuznecova A.I., Vazhenin I.A., Pan'shin G.A., Callanova Z.S. The results of combined photon-neutron therapy in conditions of an escalation of the neutron dose in the general course of combined photon-neutron therapy. *Bulletin of the X-ray Radiology Research Center.* 2014(14). (in Russian)].

Поступила/Received 11.07.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 15.11.2022

Принята к публикации/Accepted 30.11.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сарычева Марина Михайловна, кандидат медицинских наук, 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» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). E-mail: Pimenovamm@mail.ru. SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X.

Важеннин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, и.о. ректора, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия). ORCID: 0000-0002-7912-9039.

Доможирова Алла Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск, Россия); ученый секретарь, ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0806-3164.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сарычева Марина Михайловна: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание статьи.

Важеннин Андрей Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Доможирова Алла Сергеевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Marina M. Sarycheva, MD, PhD, radiotherapist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; Assistant, Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). E-mail: Pimenovamm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0284-275X.

Andrey V. Vazhenin, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Acting Rector, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia). ORCID: 0000-0002-7912-9039.

Alla S. Domozhirova, MD, DSc, Professor of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia); Scientific Secretary, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0806-3164.

AUTHOR CONTRIBUTION

Marina M. Sarycheva: research concept and design, statistical processing, compilation of a draft manuscript.

Andrey V. Vazhenin: scientific data analysis, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Alla S. Domozhirova: scientific data analysis, critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.