

Роль хирургического компонента в лечении рецидивов высокозлокачественных глиом головного мозга

© М.М. САРЫЧЕВА¹, А.В. ВАЖЕНИН^{1,2}, Т.М. ШАРАБУРА^{1,2}, И.А. ВАЖЕНИН¹, Е.Я. МОЗЕРОВА^{1,2}, А.А. ЛОЖКОВ¹, Р.Ю. КАРАБУТ¹, А.Т. ЖУМАБАЕВА¹, Н.В. КОЛЫГАНОВА¹, Т.А. КОПАТЬ²

¹ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — анализ влияния хирургического лечения на общую выживаемость (ОВ) при проведении многокомпонентного лечения у пациентов с рецидивом злокачественных глиом головного мозга.

Материал и методы. В исследование вошли 124 пациента с рецидивами злокачественных глиом головного мозга, которым проведено комплексное лечение на базе ЧОКЦО за период с 2000 по 2018 г. Из них 67 пациентов были с глиобластомами и 57 пациентов — с анапластическими астроцитомами. Соотношение мужчин и женщин 1:1. Средний возраст составил 45,5 года. Все пациенты в результате ретроспективного анализа были разделены на две основные группы: в 1-й группе ($n=36$) пациенты с реоперацией, во 2-й группе ($n=88$) больные без операции. Дополнительно внутри этих групп выделено две подгруппы: с многокомпонентным лечением и монотерапией.

Результаты. Медиана ОВ составила 47 мес, медиана безрецидивной выживаемости — 22 мес. Показатели однолетней ОВ составили 91,1%, 2-летней — 68,2%, 3-летней — 57,9%, 5-летней — 43,1%. Медиана ОВ была выше у пациентов с реоперацией — 60 мес против 46 мес без операции ($p>0,5$). Показатели однолетней выживаемости были практически идентичны и составили 91,7 и 90,9%, а вот 3- и 5-летняя выживаемость была незначительно лучше у пациентов 1-й группы и составила 66 и 54,7%, 46,8 и 41,7% соответственно ($p>0,5$). Анализируя 1-, 2-, 3- и 5-летнюю ОВ при проведении многокомпонентного лечения или монотерапии, достоверного увеличения ОВ не отмечено.

Выводы. Хирургическое лечение рецидива злокачественных глиом головного мозга позволяет улучшить результаты общей выживаемости.

Ключевые слова: злокачественные глиомы, стереотаксическая лучевая терапия, нейтронная терапия, темозоломид.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сарычева М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0284-275X>, e-mail: pimenovamm@mail.ru;

Важенин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7912-9039>;

Шарабура Т.М. — <https://orcid.org/0000-0001-6562-9422>;

Важенин И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4769-341>;

Мозерова Е.Я. — <https://orcid.org/0000-0001-5269-7450>;

Ложков А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6385-807X>;

Карabut Р.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6651-8115>;

Жумабаева А.Т. — <https://orcid.org/0000-0003-3494-8038>;

Колыганова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4796-6526>;

Копать Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3633-1982>

Автор, ответственный за переписку: Сарычева М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0284-275X>, e-mail: pimenovamm@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сарычева М.М., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Важенин И.А., Мозерова Е.Я., Ложков А.А., Карabut Р.Ю., Жумабаева А.Т., Колыганова Н.В., Копать Т.А. Роль хирургического компонента в лечении рецидивов высокозлокачественных глиом головного мозга. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(4):271-276. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041271>

The role of a surgical component in the treatment of recurrent high-grade malignant gliomas

M.M. SARYCHEVA¹, A.V. VAZHENIN^{1,2}, T.M. SHARABURA^{1,2}, I.A. VAZHENIN¹, E.YA. MOZEROVA^{1,2}, A.A. LOZHKOVA¹, R.YU. KARABUT¹, A.T. ZHUMABAIEVA¹, N.V. KOLYGANOVA¹, T.A. KOPAT²

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

Objective — to analyze the impact of surgical treatment on overall survival (OS) during multi-component treatment in patients with recurrent malignant gliomas.

Subject and methods. The investigation enrolled 124 patients with recurrent malignant gliomas, who underwent combination treatment at the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine in 2000 to 2018. Of these, 67 and 57 patients had glioblastomas and anaplastic astrocytomas, respectively. The ratio of men to women was 1:1. The patients' mean age was 45.5 years. According to a retrospective analysis, all patients were divided into 2 study groups: 1) 36 reoperated patients;

2) 88 non-operated patients. Within these groups, 2 (multi-component treatment and monotherapy) subgroups were additionally identified.

Results. The median OS was 47 months; the median relapse-free survival was 22 months. The rates of one-year OS were 91.1%, 2-year OS, 68.2%, 3-year OS, 57.9%, and 5-year OS, 43.1%. The median OS was higher in the reoperated patients — 60 months versus 46 months in the non-operated ones ($p>0.5$). The one-year survival rates were almost identical and amounted to 91.7 and 90.9%, while the 3- and 5-year survival rates were slightly better in Group 1 patients and were 66 and 54.7, 46.8 and 41.7%, respectively ($p>0.5$). The analysis showed that there were no significant increases in 1-, 2-, 3- and 5-year OS rates after multicomponent treatment or monotherapy.

Conclusion. Surgical treatment for recurrent malignant gliomas can improve overall survival results.

Keywords: malignant gliomas, stereotactic radiation therapy, neutron therapy, temozolomide.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Sarycheva M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0284-275X>, e-mail: pimenovamm@mail.ru;

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

Sharabura T.M. — <https://orcid.org/0000-0001-6562-9422>;

Vazhenin I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4769-341>;

Mozerova E.Ya. — <https://orcid.org/0000-0001-5269-7450>;

Lozhkov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6385-807X>;

Karabut R.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6651-8115>;

Zhumabaeva A.T. — <https://orcid.org/0000-0003-3494-8038>;

Kolyganova N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4796-6526>;

Kopat T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3633-1982>

Corresponding author : Sarycheva M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0284-275X>, e-mail: pimenovamm@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sarycheva MM, Vazhenin AV, Sharabura TM, Vazhenin IA, Mozerova EYa, Lozhkov AA, Karabut RYu, Zhumabaeva AT, Kolyganova NV, Kopat TA. The role of a surgical component in the treatment of recurrent high-grade malignant gliomas. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2019;8(4):271-276. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041271>

На сегодняшний день вопрос лечения пациентов со злокачественными глиомами (ЗГ) головного мозга является наиболее актуальным: в отличие от первичных ЗГ, для которых прописаны стандарты лечения, при рецидиве таких стандартов нет. В лечении рецидивных опухолей могут использоваться все те же методы, что и при лечении первичных (повторное оперативное вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия). Однако однозначного мнения об эффективности каждой из этих методик на сегодняшний день нет.

Рассматривая роль хирургического компонента, L. Shaw и соавт. [1] в своем обзоре провели анализ существующей литературы с использованием баз данных PubMed и Ovid Medline за период с января 1980 г. по август 2013 г., касающейся изучения роли повторной операции у пациентов с рецидивирующими глиомами III и IV. Сосредоточив внимание на том, как повторное вмешательство влияет на результаты, послеоперационные осложнения и качество жизни, авторы выявили, что одним из предикторов улучшения выживаемости является временной интервал не менее 6 мес между операциями при условии удовлетворительного общего статуса пациентов (индекс Карновского не менее 70%). Таким образом, согласно их заключению, показанием к повторному хирургическому лечению является появление новых опухолевых очагов и ухудшение неврологического дефицита. Также необходимо отметить, что, по данным многих авторов, возраст пациентов не должен быть абсолютным противопоказанием к проведению повторной операции [2–4].

В повторном облучении ведущую роль в лечении рецидивов ЗГ в настоящее время отводят стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ). Так, медиана общей выживаемости, согласно данным мировой литературы, при применении СТЛТ составляет от 10 до 26 мес [5, 6], но, к сожалению,

имеется высокий риск токсического воздействия на ЦНС: развивается радионекроз, который может возникать спустя месяцы и даже годы после ее завершения. Значимый результат с улучшением клинической эффективности и увеличением общей выживаемости пациентов отмечен при сочетании СТЛТ и темозоломида и/или бевозуцумаба в сравнении с проведением только монокимиотерапии [7–14].

Таким образом, в данной статье предприняли попытку разобраться в сложной и до конца не ясной проблеме лечения данной категории пациентов. Так, выполнение повторного хирургического вмешательства, по данным многих авторов, достоверно улучшает результаты лечения, однако остается вопрос: что делать с больными, которым отказали в операции? Как улучшить показатели их общей выживаемости за счет более агрессивного лучевого компонента либо достаточно только химиотерапии? Ответ на вопрос до конца не ясен и требует дальнейшего детального рассмотрения.

Материал и методы

В исследование вошли 124 пациента с рецидивами ЗГ головного мозга, получившие комплексное лечение за период с 2002 по 2018 г. в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины. Всем пациентам лечение первичной опухоли было проведено в соответствии с общепринятыми стандартами и рекомендациями, показанием к проведению повторного лечения было наличие подтвержденного (по данным МРТ при верификации после хирургического вмешательства) диагноза — рецидив опухолевого процесса у сохраненных больных с индексом Карновского не менее 70% и ECOG — 1.

Все пациенты в результате ретроспективного анализа были разделены на две основные группы: в 1-ю группу

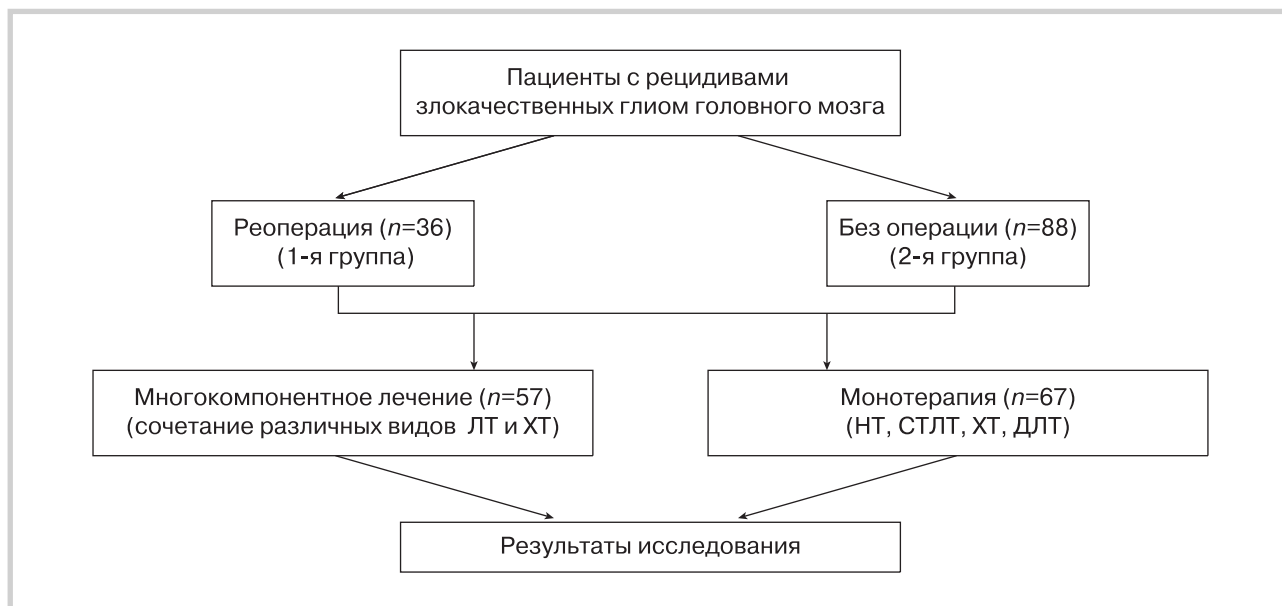


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Design of the investigation.

вошли 36 пациентов, которым выполнили повторную хирургическую операцию, 2-ю группу составили 88 больных, которым отказали в хирургическом лечении. Далее из этих двух групп выделили две основные подгруппы: больные, получившие многокомпонентное лечение (сочетание радиотерапии и химиотерапии), и пациенты, которым провели только монотерапию. Более детально дизайн исследования представлен на рис. 1.

Характеристика пациентов обеих групп отражена в табл. 1. Так, исходя из данных табл. 1, видно, что, несмотря на численное превосходство пациентов 2-й группы, в процентном соотношении обе исследуемые группы были сопоставимы по всем основным критериям.

После постановки диагноза (рецидив ЗГ головного мозга) вопрос о назначении того или иного метода лечения в каждом конкретном случае решали индивидуально. Так, стереотаксическая радиохирургия на аппарате Cyber Knife была показана лишь пациентам с небольшими (2–4 см) опухолями с четкими, ровными границами, ее проводили с применением дозы от 15 до 27 Гр за 3–7 фракций как в самостоятельном варианте, так и в дополнение к другим методикам облучения.

Повторную 3D-конформную лучевую терапию осуществляли при достаточно больших размерах образования (более 4 см) с нечеткими и неровными контурами, что требовало в свою очередь добавления отступа на СТВ от 1 до 1,5 см [15, 16].

В зону облучения (GTV) входила рецидивная опухоль, определяющаяся по данным МРТ-исследования с контрастным усилением, МРТ-перфузии или по данным ПЭТ/КТ с метионином. Выполняли режим стандартного фракционирования с подведением суммарной дозы 30–50 Гр за 15–25 фракций на аппарате Elekta Synergy.

При назначении нейтронной терапии (НТ) данной категории пациентов предприняли попытку преодолеть радиорезистентность рецидивных опухолей за счет применения излучения с большей биологической эффективностью в сравнении с фотонным излучением [17–20].

В схеме НТ использовали режим мультифракционирования с РОД 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом между фракциями не менее 3 ч до СОД 2,4 Гр. Суммарная доза нейтронного облучения, эквивалентного гамма-излучению Co-60, составила 14,4 изоГр. НТ в самостоятельном варианте выполнена 22 пациентам и 23 пациентам в дополнение к другим вариантам лечения.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Пол:				
женский	17	47,2	41	46,6
мужской	19	52,8	47	53,4
Возраст, годы:				
старше 50	21	58,3	52	59,1
моложе 50	15	41,7	36	40,9
Гистология:				
глиобластома	20	55,6	47	53,4
анапластическая астроцитома	16	44,4	41	46,6

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от объема проведенного лечения

Объем лечения	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Многокомпонентное лечение:				
сочетанная ФНТ+СТЛТ+ХТ	5	5,7	3	8,3
ДЛТ+ХТ	10	11,4	13	36,1
сочетанная ФНТ	1	1,1	2	5,6
ФНТ+ХТ	6	6,8	1	2,8
ДЛТ+СТЛТ	—	—	1	2,8
СТЛТ+ХТ	8	9,1	2	5,6
НТ+СТЛТ	3	3,4	—	—
НТ+ХТ	1	1,1	1	2,8
Монотерапия:				
ДЛТ	10	11,4	—	—
НТ	18	20,5	4	11,1
СТЛТ	19	21,6	4	11,1
ХТ	7	8	5	13,9

Таким образом, суммарная доза повторного облучения для всех пациентов составила 14–56 Гр до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 Гр.

В обеих исследуемых группах в большинстве случаев ($n=50$) лучевой компонент был усилен проведением химиотерапии (ХТ) темозоломидом (в дозе 200 мг/м² с 1-го по 5-й день каждые 28 дней) или бевосуземабом (в стандартных дозах). В монорежиме ХТ проведена 12 пациентам.

Более подробно объем проведенного лечения у пациентов двух групп отражен в табл. 2.

При оценке результатов лечения руководствовались наиболее значимыми показателями, показывающими эффективность проведенной терапии (медиана общей и безрецидивной выживаемости). Анализ результатов лечения выполнен при помощи программы IBM SPSS Statistics 20,0.

Результаты

Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов с рецидивами 3Г составила 47 мес, медиана безрецидивной выживаемости — 22 мес (рис. 2). Показатели однолетней ОВ 91,1%, 2-летней 68,2%, 3-летней 57,9%, 5-летней 43,1% соответственно.

Проводя оценку результатов лечения с учетом влияния хирургического компонента, получили следующие данные: медиана ОВ была выше у пациентов с реоперацией и составила 60 мес против 46 мес при отсутствии хирургического вмешательства, но данные недостоверны ($p>0,5$).

Показатели однолетней выживаемости были практически идентичны и составили 91,7 и 90,9%, а вот 3- и 5-летняя выживаемость была незначительно лучше у пациентов

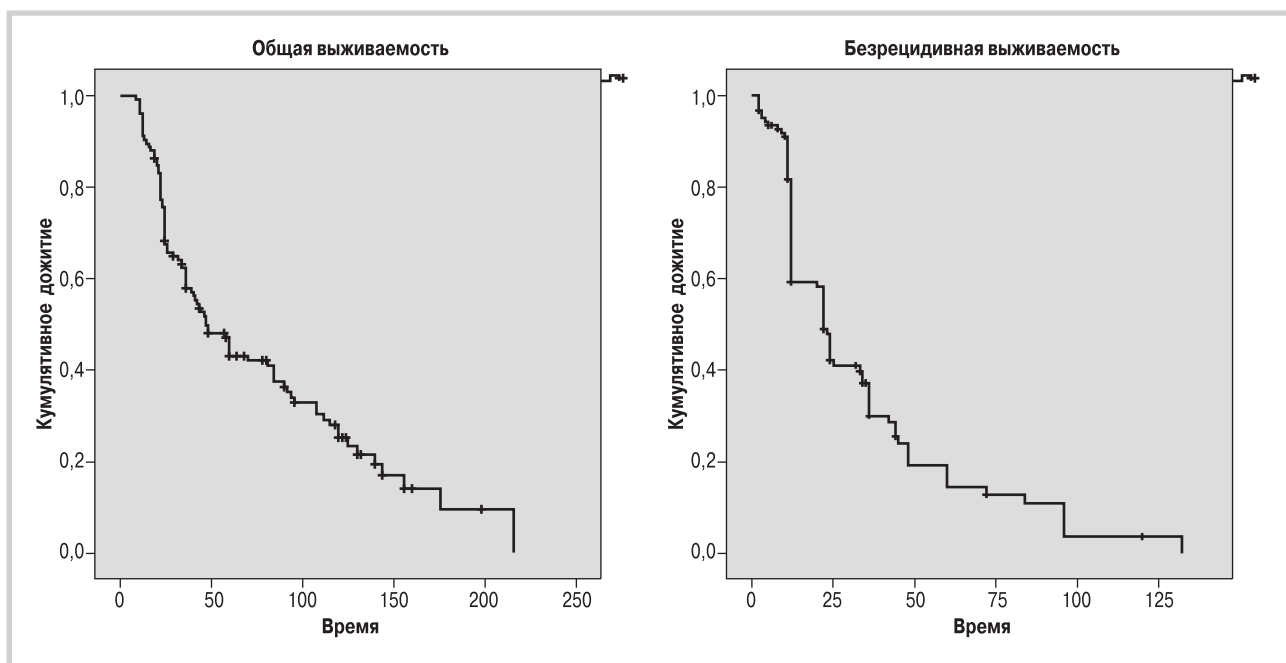


Рис. 2. Показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Fig. 2. Overall and relapse-free survival rates.

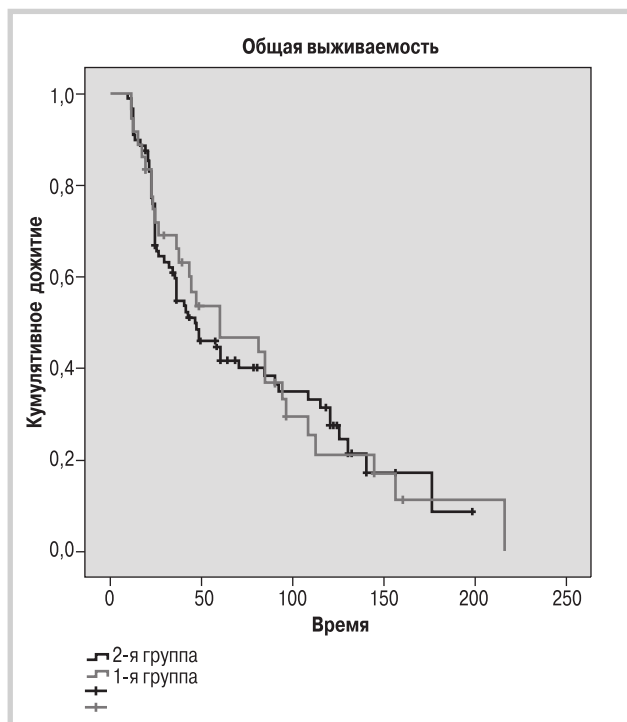


Рис. 3. Результаты общей выживаемости пациентов с ЗГ в зависимости от хирургического лечения.

Fig. 3. Results of overall survival in patients with malignant glioma in relation to surgical treatment.

1-й группы по сравнению со 2-й и составила 66 и 54,7, 46,8 и 41,7% соответственно ($p > 0,5$) (рис. 3).

Исходя из целей исследования, мы предприняли попытку оценить влияние лучевого и химиотерапевтического компонентов на результаты лечения при проведении в самостоятельном варианте (монотерапия) и в совокупности (многокомпонентное лечение) как в исследуемых группах, так и в общем без подгрупповой разбивки.

Показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней ОВ были практически сопоставимы как при проведении последовательного многокомпонентного лечения, так и при назначении только монотерапии в обеих исследуемых группах ($p < 0,5$).

При анализе данных в общей когорте пациентов установлено, что применение многокомпонентного лечения наиболее эффективно в сравнении только с монотерапией, что подтверждают показатели ОВ: наибольшие показатели отмечены в группе пациентов с проведением сочетанной фотонно-нейтронной терапии 72 мес против 48 мес при фо-

Таблица 3. Показатели ОВ пациентов с рецидивами злокачественных глиом головного мозга при применении различных вариантов лечения

Объем лечения	Показатель общей выживаемости, мес
Многокомпонентное лечение:	
сочетанная ФНТ+СТЛТ+ХТ	48
ДЛТ+ХТ	36
сочетанная ФНТ	72
ФНТ+ХТ	22
ДЛТ+СТЛТ	12
СТЛТ+ХТ	24
НТ+СТЛТ	22
НТ+ХТ	11
Монотерапия:	
ДЛТ	36
НТ	36
СТЛТ	50
ХТ	—

тонно-нейтронной терапии с дополнением СТЛТ и 12 мес при проведении конформной ДЛТ и СТЛТ соответственно ($p > 0,5$). Значимые результаты принесли добавление ХТ в схему лечения. Так, у пациентов с сочетанием фотонно-нейтронной терапии и ХТ медиана выживаемости составила 36 мес, при проведении СТЛТ и ХТ — 24 мес, фотонной ХЛТ — 22 мес. Наилучшие показатели ОВ были при проведении СТЛТ в самостоятельном варианте — 50 мес, а вот показатели ОВ после проведенной фотонной или нейтронной ЛТ были более скромными и составили 36 мес ($p < 0,5$). Результаты наиболее подробно отражены в табл. 3.

Результаты данного исследования показали достоверное увеличение показателей ОВ у пациентов при применении многокомпонентной терапии, наибольший вклад в результаты лечения отмечен при использовании нейтронной терапии.

Заключение

Хирургическое лечение рецидива злокачественных глиом головного мозга позволяет улучшить результаты общей выживаемости. Повторное облучение должно быть подобрано индивидуально с учетом размеров образования, сроков после ранее проведенной лучевой терапии и состояния общего статуса.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature. *Neurosurgery*. 2014;75(5):491-499; discussion 498-499. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000486>
2. Мартынов Р.С., Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., Алексеева Н.П. Осложнения раннего послеопе-

рационного периода рецидивных глиом головного мозга супратенториальной локализации. *Нейрохирургия*. 2016;2:30-36. Martynov RS, Gaidar BV, Parfenov VE, Martynov BV, Svistov DV, Alekseeva NP. Complications of the early postoperative period of recurrent gliomas of the brain of supratentorial localization. *Neirokhirurgia*. 2016;(2):30-36. (In Russ.).

3. Azoulay M, Santos F, Shenouda G, Petrecca K, Oweida A, Guiot MC, Owen S, Panet-Raymond V, Souhami L, Abdulkarim BS. Benefit of re-operation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution. *J Neurooncol*. 2017;132(3):419-426. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2383-2>
4. Mrugala MM, Kesari S, Ramakrishna N, Wen PY. Therapy for recurrent malignant glioma in adults. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004;4(5):23-35. <https://doi.org/10.1586/14737140.4.5.759>
5. Niranjana A, Monaco Iii EA, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery in the multimodality management of residual or recurrent glioblastoma multiforme. *Prog Neurol Surg*. 2018;31:48-61. <https://doi.org/10.1159/000466998>
6. Fetcko K, Lukas RV, Watson GA, Zhang L, Dey M. Survival and complications of stereotactic radiosurgery: A systematic review of stereotactic radiosurgery for newly diagnosed and recurrent high-grade gliomas. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8293. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008293>
7. Смолин А.В., Кобяков Г.Л., Конев А.В., Николаева С.Н., Шаманская Ю.Е., Соловей Т.Г. Возможности антиангиогенной терапии при рецидивах глиом высокой степени злокачественности. *Фарматека*. 2009;18:41-48. Smolin AV, Kobayakov GL, Konev AV, Nikolaeva SN, Shaman-skaya YuE, Solovei TG. Possibilities of antiangiogenic therapy for recurrent gliomas of a high degree of malignancy. *Farmateka*. 2009;(18):41-48. (In Russ.).
8. Klobukowski L, Falkov A, Chelimo C, Fogh SE. A retrospective review of re-irradiating patients' recurrent high-grade gliomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(9):563-70. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.05.004>
9. Schernberg A, Dhermain F, Ammari S, Dumont SN, Domont J, Patrikidou A, Pallud J, Dezamis E, Deutsch E, Louvel G. Reirradiation with concurrent bevacizumab for recurrent high-grade gliomas in adult patients. *Cancer Radiother*. 2017;22(1):9-16. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.06.013>
10. Schaub C, Tichy J, Schäfer N, Franz K, Mack F, Mittelbronn M, Kebir S, Thiebold AL, Waha A, Filmann N, et al. Prognostic factors in recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab. *J Neurooncol*. 2016;129(1):93-100. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2144-7>
11. Møller S, Munck AF, Rosenschöld P, Costa J, Law I, Poulsen HS, Engelholm SA, Engelholm S. Toxicity and efficacy of re-irradiation of high-grade glioma in a phase I dose- and volume escalation trial. *Radiother Oncol*. 2017;125(2):223-227. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.039>
12. Zemlin B, Martens B, Wiese R, Merten D. Timing of re-irradiation in recurrent high-grade gliomas: a single institution study. *J Neurooncol*. 2018;138(3):571-579. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2824-6>
13. Liu Y, Feng F, Ji P, Liu B, Ge S, Yang C, Lou M, Liu J, Li B, Gao G, Qu Y, Wang L. Improvement of health related quality of life in patients with recurrent glioma treated with bevacizumab plus daily temozolomide as the salvage therapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;169:64-70. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.03.026>
14. Дашенко П.В., Болдырева В.В., Герасимов В.А. Факторы риска рецидива в границах CTV-PTV при глиомах высокой степени злокачественности после альтернативных режимов лучевой терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017;6(4):20-28. Datsenko PV, Boldyreva VV, Gerasimov VA. Recurrence risk factors within the CTV-PTV margins in high-grade gliomas after alternative radiotherapy regimens. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2017;6(4):20-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20176420-28>
15. Демешко П.Д., Мерзлякова А.К., Синайко В.В. Результаты повторной лучевой терапии у неоперабельных пациентов с рецидивом высокозлокачественных глиом головного мозга. *Онкологический журнал*. 2016;10(1):76-83. Demeshko PD, Merzlyakova AK, Synaiko VV. Results of repeated radiation therapy in non-operated patients with recurrent high-malignant gliomas of the brain. *Onkologicheskii zhurnal*. 2016;10(1):76-83. (In Russ.).
16. Паньшин Г.А. Повторная радиотерапия при рецидивах высокозлокачественных (WHO Grade III—IV) глиом головного мозга (краткий обзор литературы). *Трудный пациент*. 2017;15(10-11):20-24. Pan'shin GA. Repeated radiotherapy for recurrent high-grade (WHO Grade III—IV) gliomas of the brain (a short review of the literature). *Tрудnyi patsient*. 2017;15(10-11):20-24. (In Russ.).
17. Важенин А.В., Доможирова А.С., Магда Э.П., Мокичев Г.В. Нейтронно-фотонная лучевая терапия опухолей головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2003;49(3):328-331. Vazhenin AV, Domozhirova AS, Magda EP, Mokichev GV. Neutron-photon radiation therapy of brain tumors. *Voprosy onkologii*. 2003;49(3):328-331. (In Russ.).
18. Важенин А.В., Рыкованов Г.Н., Магда Э.П., Мокичев Г.В., Кандакова Е.Ю., Мунасипов З.З., Кузнецова А.И. Уральский центр нейтронной терапии — Уникальный проект проблемной лаборатории «Радиационная онкология» ЮУНЦ РАМН. *Медицинская наука и образование Урала*. 2008;2:22-24. Vazhenin AV, Rykovanov GN, Magda EP, Mokichev GV, Kandakova EYu, Munasipov ZZ, Kuznetsova AI. Ural Center for Neutron Therapy — A unique project of the radiation oncology problem laboratory YuUNTs RAMN. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2008;(2):22-24. (In Russ.).
19. Гулидов И.А., Гордон К.Б., Гоголин Д.В., Мардынский Ю.С., Лепилина О.Г., Неледов Д.В., Галкин В.Н., Каприн А.Д. Повторное облучение интракраниальных опухолей активным сканирующим пучком протонов. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(5):63-70. Gulidov IA, Gordon KB, Gogolin DV, Mardynskii YuS, Lepilina OG, Neledov DV, Galkin VN, Kaprin AD. Re-irradiation of intracranial tumors with an active scanning proton beam. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2017;16(5):63-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-5-63-70>
20. Кандакова Е.Ю., Важенин А.В., Кузнецова А.И., Важенин И.А., Паньшин Г.А., Цалланова З.С. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии. *Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России*. 2014;14-4:7. Kandakova EYu, Vazhenin AV, Kuznetsova AI, Vazhenin IA, Pan'shin GA, Tsallanova ES. Results of the combined photon-neutron therapy in the conditions of escalation of a dose of neutrons generally a course of the combined photon-neutron therapy under conditions of neutron dose escalation in the general course of combined photon — neutron therapy. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenradiologii Minzdrava Rossii*. 2014;14-4:7. (In Russ.).

Поступила 14.01.19

Received 14.01.19

Принята в печать 27.02.19

Accepted 27.02.19