

Ukr Neurosurg J. 2022;28(2):46-53
doi: 10.25305/unj.257785

Етапність стереотаксичної радіохірургії в лікуванні рецидивних гліобластом

Грязов А.Б., Земскова О.В., Грязов А.А.

Відділення радіонейрохірургії,
Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.
Ромоданова НАМН України, Київ,
Україна

Надійшла до редакції 30.04.2022
Прийнята до публікації 25.05.2022

Адреса для листування:

Грязов Андрій Борисович,
Відділення радіонейрохірургії,
Інститут нейрохірургії ім. акад.
А.П. Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, 04050,
Україна, e-mail: grandoc61@gmail.
com

Мета: оцінити ефективність стереотаксичної радіохірургії як методу терапії з урахуванням загальної виживаності у пацієнтів з гліобластою, що рецидивує, на всіх етапах лікування.

Матеріали і методи. Проаналізовано дані 66 пацієнтів (40 чоловіків та 26 жінок віком від 30 до 86 років (середній вік – 60 років)), які перебували на лікуванні в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України у 2016–2021 рр. з молекулярно-генетично підтвердженим діагнозом «гліобластома дикого типу». Розмір пухлини становив від 1,8 до 6,4 см, об'єм – від 6 до 30 см³ (середній об'єм – 12 см³). Відбирали лише пацієнтів, які отримували лікування в декілька етапів і яким обов'язково проводили стереотаксичну радіохірургію (СРХ) або лише СРХ після біопсії, або СРХ при рецидиві після операції та променевої терапії, або СРХ при наступних рецидивах. При оцінці результатів урахували: 1) вік на момент встановлення діагнозу, 2) обсяг хірургічної резекції, 3) застосування променевої терапії, 4) використання ад'ювантної хіміотерапії після СРХ та критерії оцінки відповіді при солідних пухлинах. Загальну виживаність (ЗВ) обчислювали після встановлення діагнозу та після проведення СРХ.

Результати. Пацієнти отримували СРХ у середньому через 10 міс після встановлення початкового діагнозу. Медіана тривалості спостереження становила 8 міс після СРХ і 12 міс – після встановлення діагнозу, медіана ЗВ для всіх пацієнтів – відповідно 9 міс (від 1 до 42 міс, $p=0,008$, $\chi^2=7,008$) і 20 міс (від 4 до 64 міс). Медіана ЗВ для молодших пацієнтів (<50 років) – 32,5 міс, для літніх осіб (≥ 50 років) – 14,8 міс ($p=0,04$, $\chi^2=3,870$). У пацієнтів, які отримали СРХ через 10 міс після встановлення діагнозу, медіана ЗВ становила 32,2 міс, у тих, хто отримав СРХ раніше ніж через 10 міс, – 16 міс ($p=0,004$, $\chi^2=8,145$). Радіохірургічні дози >15 Гр асоціювалися із середньою виживаністю 9 міс, дози <15 Гр – із середньою виживаністю 7 міс ($p=0,01$, $\chi^2=6,756$). У пацієнтів, які отримали ад'ювантну терапію бевацизумабом та/або хіміотерапію після СРХ, медіана ЗВ становила 12 міс, у пацієнтів, які не отримали додаткову терапію після СРХ, – 7 міс ($p=0,04$, $\chi^2=4,19$).

Висновки. Стереотаксична радіохірургія підвищує ефективність лікування гліобластом. Можливе застосування цього методу на різних етапах лікування. Загальна виживаність у наших спостереженнях залежала від терміну проведення СРХ після встановлення діагнозу, віку пацієнта, дози опромінення та супутньої ад'ювантної хіміотерапії.

Ключові слова: рецидивна гліобластома; стереотаксична радіохірургія; променева терапія; нейрохірургія; хіміотерапія

Вступ

Гліобластома (ГБМ) – найпоширеніше і найнебезпечніше первинне злоякісне новоутворення центральної нервової системи [1]. Через агресивний та інфільтративний характер і складність патофізіології ГБМ є однією з найскладніших для лікування пухлин [2]. Майже завжди ця пухлина рецидивує з виживаністю без прогресування (ВБП) захворювання зазвичай <9 міс і виживаністю від 12 до 16 міс незалежно від комбінованих стратегій лікування (агресивна хірургічна резекція, хіміотерапія і променева терапія). Лише декілька пацієнтів виживають протягом 2,5 року, менше 5% – протягом 5 років після початкового діагнозу [4,5].

Методами лікування рецидиву пухлини є хірургія, радіохірургія, таргетна та імунотерапія. Рецидив пов'язаний з майже універсальною смертністю. Медіанна виживаність після рецидиву становить від 9 до 20 міс [6–8] залежно від стратегії лікування.

Через відсутність стандартних рекомендацій щодо лікування рецидивної гліобластоми існують різні підходи до терапії. Бевацизумаб (BEV), гуманізоване моноклональне антитіло проти судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), і впроваджений у стандартну терапію темозоломід, хоча не спричинили підвищення загальної виживаності (ЗВ), але поліпшили ВБП [7,9]. Резекція рецидивної ГБМ є альтернативою,

Copyright © 2022 Грязов А.Б., Земскова О.В., Грязов А.А.



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

але однієї хірургічної операції недостатньо для контролю через інфільтративний характер захворювання. Крім того, ГБМ часто поширюється на інші ділянки мозку пацієнта, які погіршують вихідний неврологічний або фізіологічний стан, обмежуючи хірургічний доступ [10], але потенційна кумулятивна токсичність і ризик радіаційного некрозу обмежують регулярне застосування променевої терапії [11].

Стереотаксичну радіохірургію (СХР) як метод лікування рецидивної ГБМ вивчають понад 20 років. Опубліковано лише одне проспективне рандомізоване дослідження, в якому вивчали вплив СРХ, який застосовували додатково до звичайної дистанційної променевої терапії, на виживаність пацієнтів з недавно діагностованою ГБМ. Автори не виявили користі для пацієнтів при призначенні СРХ як бустерної терапії порівняно зі стандартним опроміненням і кармустином (BCNU) [12]. Докази щодо СРХ при рецидиві пухлини не дають підставу зробити СРХ стандартною практикою [6,13–16]. Стереотаксична радіохірургія видається привабливою альтернативою через малонвазивність при вогнищевих рецидивах. Крім того, субміліметрову точність СРХ і крутий градієнт дози вважають корисними у разі рецидиву, оскільки раніше застосовували високу дозу опромінення, а деякі неінвазивні альтернативи (поля для лікування пухлин (ТТФ)), не є широкодоступними.

Мета: оцінити ефективність стереотаксичної радіохірургії як методу терапії з урахуванням загальної виживаності у пацієнтів з гліобластомою, що рецидивує, на всіх етапах лікування.

Матеріали і методи

Учасники дослідження

Аналізували результати лікування пацієнтів, які отримали СРХ з приводу ГБМ у період з 2016 до 2021 р. в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України.

Від усіх хворих отримано усвідомлену та добровільну письмову згоду на участь у дослідженні.

Проведення дослідження схвалене Комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №2 від 15.04.2019).

Критерії залучення в дослідження:

1. Верифікований діагноз ГБМ.
2. Метод лікування – СРХ.

Характеристика групи

Стереотаксичну радіохірургію ГБМ проведено 66 хворим віком від 30 до 86 років (середній вік – 60 років). Серед пацієнтів переважали чоловіки (40). Розмір пухлини становив від 1,8 до 6,4 см, об'єм – від 6 до 30 см³ (середній об'єм – 12 см³) (**Таблиця**).

Дизайн дослідження

Опромінення пухлин проводили з 5 напрямків за методикою Dyn Arc і з 8–12 напрямків за методикою IMRT залежно від показників beamlets. Найчастіше використовували методику Dyn Arc+ IMRT.

У разі проведення однофракційної СРХ середня доза становила 15 Гр, у разі застосування гіпофракційної СРХ сумарна доза опромінення – від 40 до 60 Гр (медіана – 30 Гр), підведена за 3-5 фракцій залежно від розміру пухлини. Доза за фракцію – від 4 до 8 Гр. Максимальна кількість фракцій залежала від розміру та локалізації пухлини.

Таблиця. Характеристика групи хворих (n=66)

Показник	Значення
Чоловіки	40 (60,6%)
Жінки	26 (39,3%)
Вік, роки:	
мінімальний	30
максимальний	80
Обсяг операції:	
повна резекція	26 (42,4%)
часткова резекція	30 (45,4%)
біопсія	8 (12,1%)
Променева терапія після операції	66 (100%)
Темозоломід	26 (39,3%)
Темозоломід + BEV	10 (15,1%)
Час між встановленням діагнозу, рецидивом та проведенням СРХ, міс*	10 (1–64)
Доза, розрахована за BED для однієї фракції, коли декілька фракцій були доставлені з використанням α/β 10, Гр*	15 (10–40)
Об'єм пухлини, см ³ *	12 (6–30)

Примітка: BED – біологічна ефективна доза; BEV – бевацизумаб. * – Наведено середнє арифметичне, мінімальне і максимальне значення.

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтінках сірого, в електронній – у кольорі.

Пухлину контурували за допомогою суміщення магнітно-резонансних зображень, які передавались на планувальну станцію і накладались на комп'ютерні томограми хворого в термопластичній масці. Макроскопічний об'єм пухлини визначали на планувальній станції Brain LAB. Обсяг опромінення розраховували за візуальним об'ємом пухлини (GTV) + 5 мм незміненої навколишньої тканини (PTV). Планувальний лікувальний об'єм мішені був обмежений 90%-ізодозною кривою.

Статистичний аналіз

Медіану ЗВ оцінювали за допомогою аналізу виживання Каплана–Мейєра. Ураховували вік хворого, стать, радіохірургічну дозу, об'єм пухлини, використання ад'ювантної хіміотерапії. Статистично значущими вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки (p) <0,05.

Результати та їх обговорення

Пацієнти отримували СРХ у середньому через 10 міс (від 1 до 64 міс) після встановлення діагнозу. Медіана спостереження становила 8 міс після СРХ та 12 міс – після встановлення діагнозу.

Поодинокі ураження проліковано у 50 (75,7%) пацієнтів, у решти – численні ураження. У зв'язку з рецидивом пухлини 10 (15,1%) хворих отримали

повторний сеанс СРХ. Лише СРХ проведено 4 (6,0%) пацієнтам.

Середня тривалість періоду між першим та другим лікуванням становила 5 міс (від 1 до 40 міс). Середня прописана доза – 15 Гр (від 10 до 40 Гр).

Розрахункова медіана ЗВ для всіх пацієнтів становила 9 міс (від 1 до 42 міс, $p=0,008$, $\chi^2=7,008$) після СРХ і 20 міс (від 4 до 64 міс) – після встановлення діагнозу. Медіана ЗВ для молодших пацієнтів (<50 років) – 32,5 міс, для літніх осіб (≥ 50 років) – 14,8 міс ($p=0,04$, $\chi^2=3,870$) (**Рис. 1**).

У пацієнтів, які отримали СРХ через 10 міс після встановлення діагнозу, медіана ЗВ становила 32,2 міс, у тих, хто отримав СРХ раніше ніж через 10 міс, – 16 міс ($p=0,004$, $\chi^2=8,145$) (**Рис. 2**).

Радіохірургічні дози >15 Гр корелювали із середньою виживаністю 9 міс, дози <15 Гр – із середньою виживаністю 7 міс ($p=0,01$, $\chi^2=6,756$) (**Рис. 3**).

У пацієнтів, які отримували ад'ювантну терапію бевацизумабом (BEV) та/або хіміотерапію після СРХ, медіана виживання становила 12 міс порівняно із 7 міс у пацієнтів, які не отримували жодної додаткової терапії після СРХ ($p=0,04$, $\chi^2=4,19$) (**Рис. 4**).

Установлено, що об'єм пухлини не впливав на медіану ЗВ ($p=0,494$, $p=0,08$ та $p=0,622$ відповідно).

Прогноз у разі ГБМ, незважаючи на мультимодальні методи лікування (хірургія, променева терапія

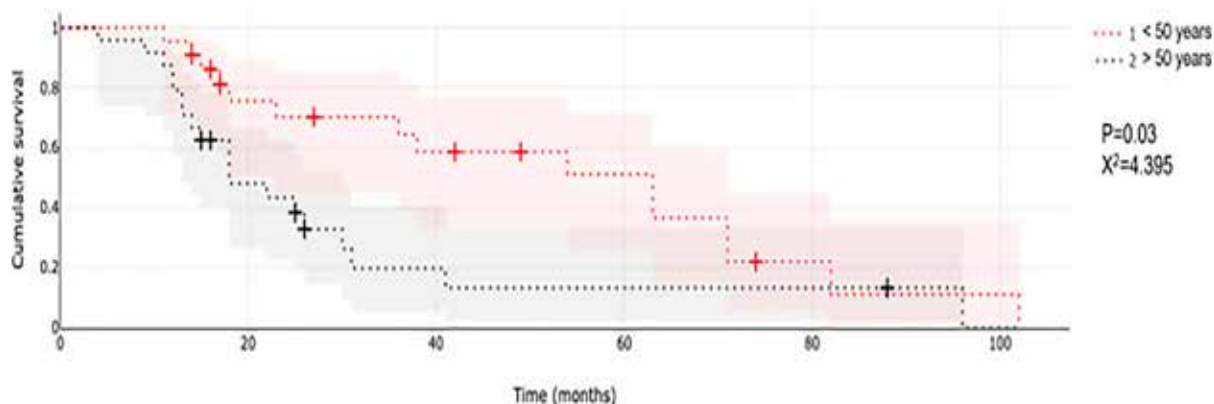


Рис. 1. Порівняння середньої виживаності у вікових групах

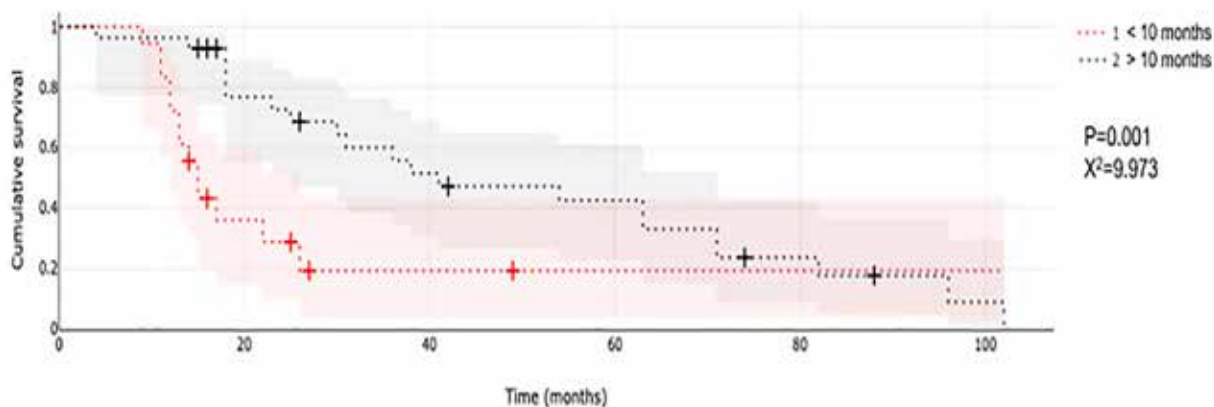


Рис. 2. Порівняння загальної виживаності пацієнтів, які отримували стереотаксичну радіохірургію впродовж 10 міс після діагностики або пізніше

та хіміотерапія), залишається несприятливим. Захворювання характеризується агресивною локальною інвазією. Рецидиви в більшості випадків виникають проксимальніше від вихідного вогнища пухлини. Тому були вивчені такі підходи, як хірургічне втручання, лише СРХ (**Рис. 5 і 6**) або СРХ з додатковими варіантами лікування. Отримано різні показники виживаності. Оцінено незалежні предиктори виживаності у пацієнтів з ГБМ, які отримували СРХ, щоб визначити їхній вплив на медіану ЗВ, зокрема дозу, термін проведення СРХ після встановлення діагнозу та вік.

Медіана ЗВ була більшою у пацієнтів, які отримували лікування у більш ранні терміни, хоча різниця не була статистично значущою (35,3 і 29,5 міс, $p=0,415$). Проведено порівняння ЗВ пацієнтів, які отримали СРХ із супутньою хіміотерапією, та осіб, які отримали лише СРХ (**Рис. 7 та 8**).

У деяких дослідженнях, в яких оцінювали результати у пацієнтів, які отримували BEV разом із СРХ, і порівнювали їх з такими у пацієнтів, що отримували лише СРХ, виявлено, що у першій групі були вищі показники ВБП і ЗВ (медіана ВБП становила 5,2 та 2,1 міс, медіана ЗВ – 11,2 і 2,1 міс) [16,17]. У разі застосування ад'ювантної терапії бевацизумабом при повторному опроміненні з приводу рецидивної ГБМ у 25 пацієнтів медіана ВБП становила 7,3 міс,

медіана ЗВ – 12,4 міс [17]. Дослідження збільшення дози однофракційної радіохірургії при рецидиві ГБМ на тлі терапії BEV показало, що лікування BEV за 10–14 днів до СРХ було пов'язане зі зменшенням середнього об'єму ураження з 4,7 до 2,86 см³ ($p=0,103$). Медіана ВБП і ЗВ становила 7,5 і 12 міс відповідно [2].

У нашому дослідженні у пацієнтів, які отримували переважно ад'ювантну терапію СРХ з BEV і рідше – темозоломід, медіана ЗВ становила 12 міс, у тих, хто не отримував жодної ад'ювантної терапії, – 7 міс ($p=0,04$).

Показано, що бевацизумаб як анти-VEGF знижує тиск інтерстиціальної рідини та нормалізує судинну мережу пухлини. Він також зменшує набряк і запобігає радіонекрозу після СРХ [18–21]. Поєднання СРХ з BEV має подвійний ефект на ендотеліальні клітини: СРХ цитотоксичний для судинних клітин, високі дози опромінення спричиняють апоптоз ендотелію мікросудин, а BEV підвищує чутливість ендотеліальних клітин до високих доз опромінення [22]. Крім того, високі дози СРХ мають аблятивну дію на ендотеліальні клітини судин, яка перевищує таку при променевої терапії [23].

Час між операцією та СРХ/рецидивом вважали незалежним чинником, пов'язаним із ЗВ. Установлено сильний зв'язок між часом між операцією та СРХ і ЗВ після СРХ. Пацієнти з більшим інтервалом (>20,2

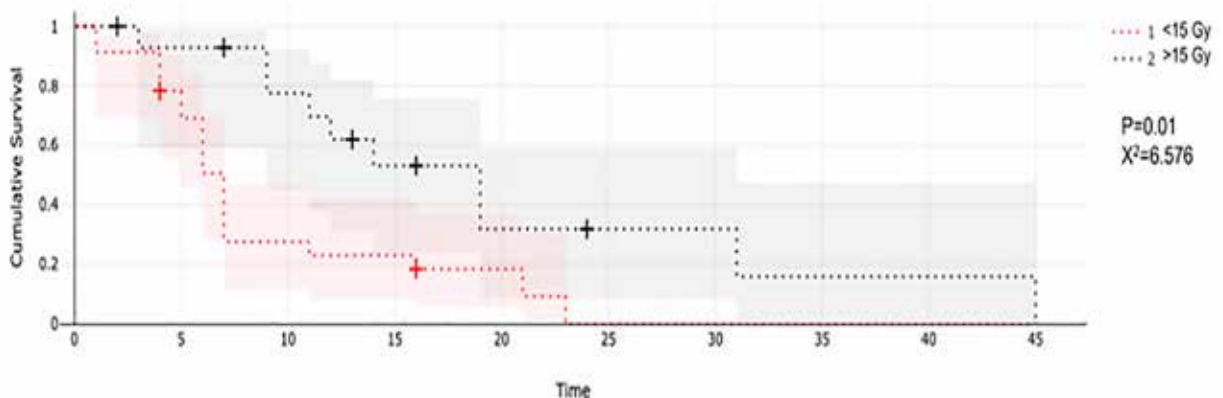


Рис. 3. Порівняння загальної виживаності пацієнтів після одноразової радіохірургії

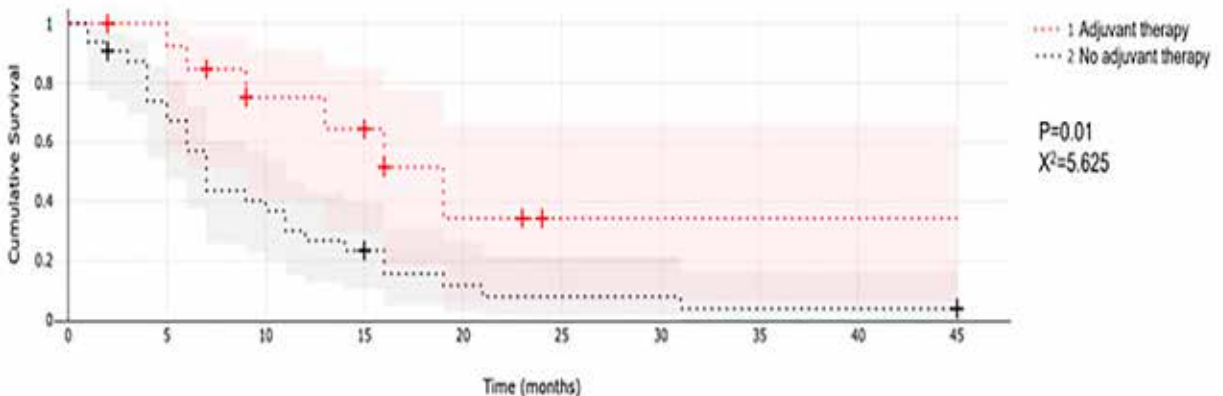


Рис. 4. Порівняння медіани виживання після стереотаксичної радіохірургії у пацієнтів, які отримували та неотримували ад'ювантну терапію

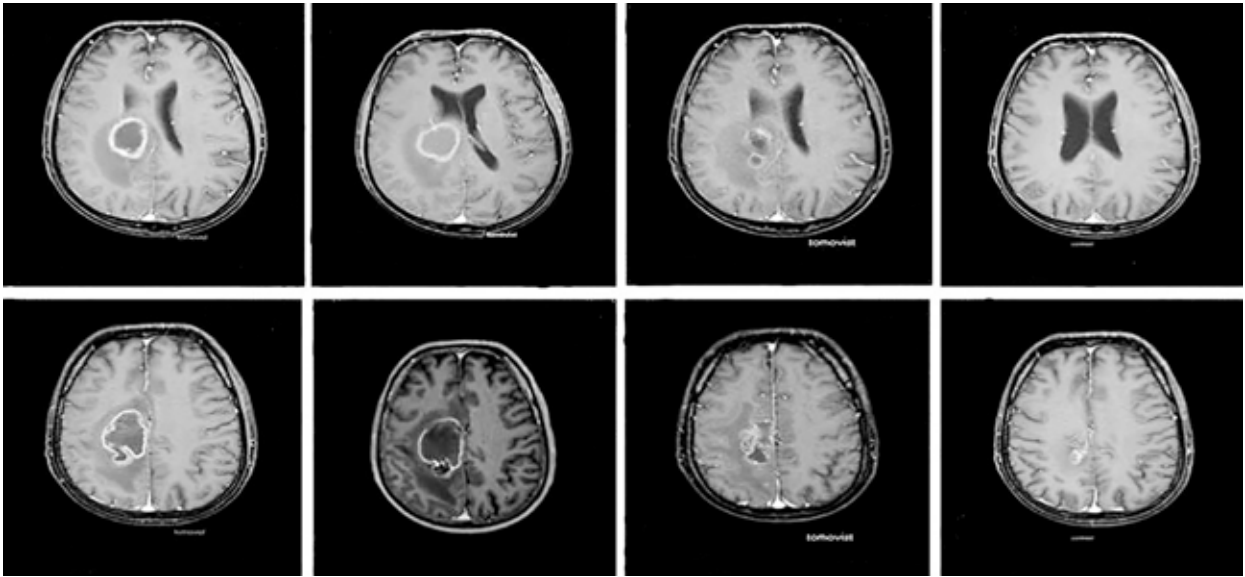


Рис. 5. Пацієнт віком 55 років. За даними біопсії діагностовано гліобластома. Проведено CPX в одну фракцію. Магнітно-резонансна терапія до CPX (А) та після CPX: через 1 тиж (Б), 3 тиж (В) і 4 тиж (Г). Радіомодифікація Трікосайдом (метронідазолом). У подальшому проведено 10 сеансів хіміотерапії (темозоламід). Повна відповідь на лікування. Досягнуто контролю за ростом пухлини. Безрецидивний період – 37 міс

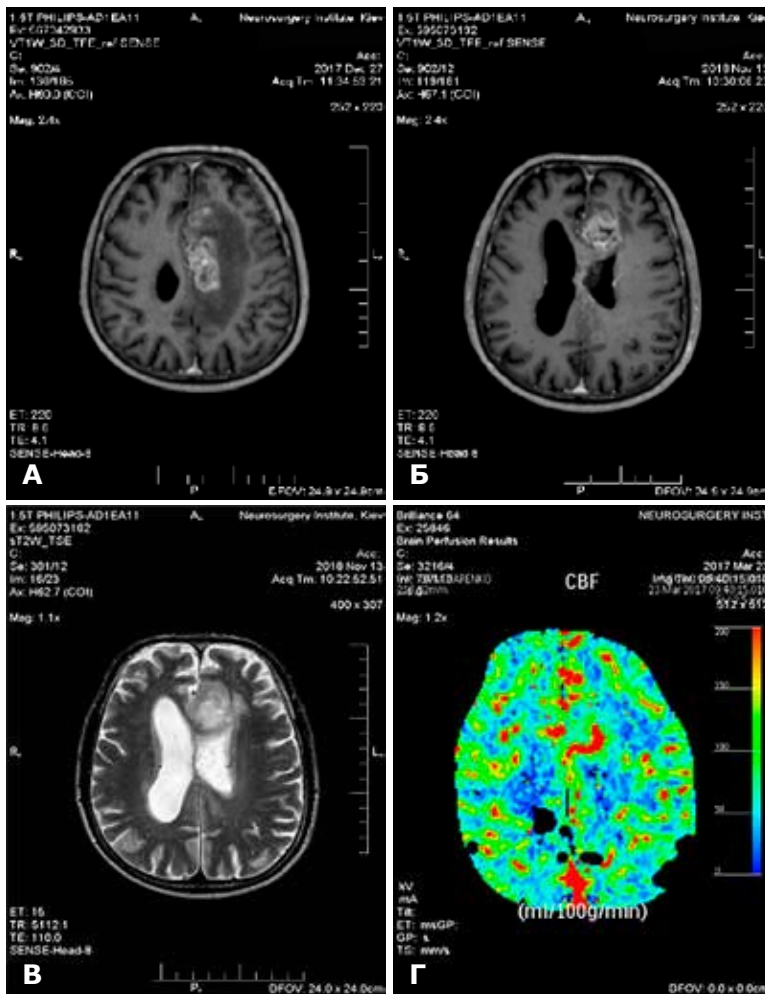


Рис. 6. Той самий пацієнт. Магнітно-резонансна терапія: А та Б – T1-зважені зображення; В – T2-зважені зображення; Г – комп'ютерна томографія, перфузія. Через три роки після радіохірургії та курсів хіміотерапії темозоламідом спостерігається вогнище мультифокального росту гліобластоми з протилежного боку великого розміру. Проведено гіпофракційну повторну CPX

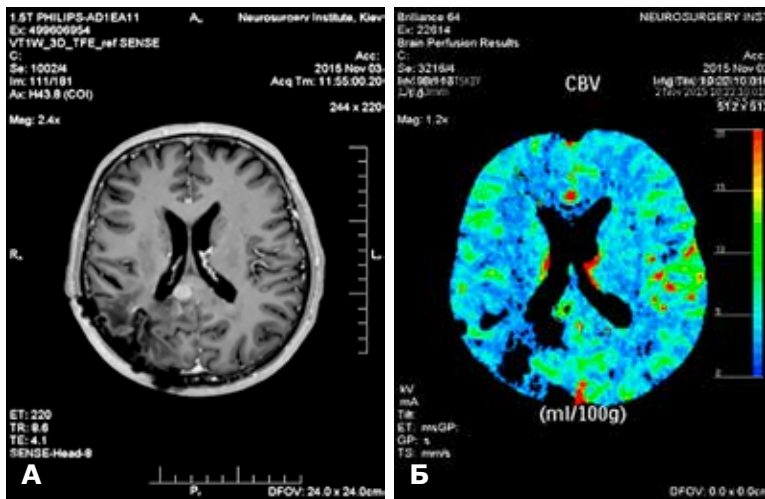


Рис. 7. Хвора віком 51 рік. Стан після видалення гліобластоми та проведення CPX. Локальний рецидив через 18 міс: А – магнітно-резонансна терапія, T1-зважене зображення з контрастуванням; Б – комп'ютерна томографія, перфузія (зображення об'єму кровотоку). Вогнище рецидиву гліобластоми. Проведено CPX в одну фракцію із супутньою хімотерапією (на вогнище рецидиву об'ємом $2,2\text{cm}^3$ – 18 Gr)

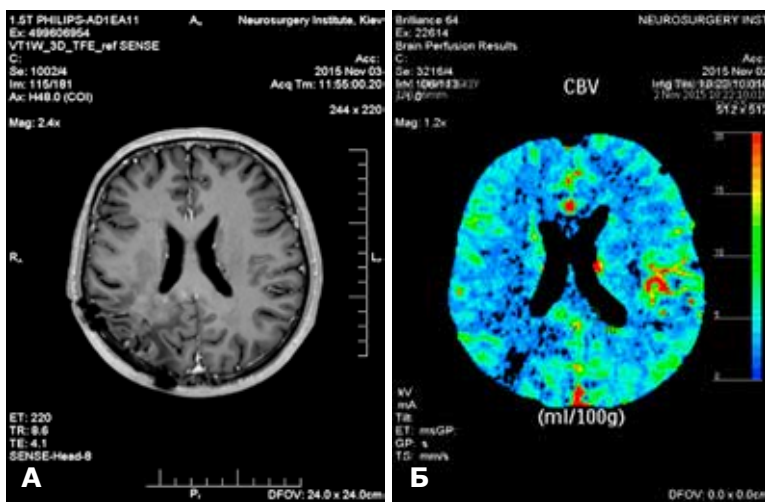


Рис. 8. Та сама хвора. Стан через 6 міс після CPX рецидиву гліобластоми: А – магнітно-резонансна терапія. Вогнище не візуалізується у T1-зваженому зображенні з контрастуванням; Б – комп'ютерна томографія. Показники об'єму і швидкості кровотоку низькі (гіперперфузія). Безрецидивний період – 11 міс

міс) мали кращу виживаність (медіана ЗВ – 15,1 міс, $p=0,001$) порівняно з тими, кому проводили CPX через 15–20 міс після операції (медіана ЗВ – 8,3 міс) [6]. У цій серії також виявили, що більший період (>10 міс) між встановленням діагнозу та проведенням CPX корелює з більшою ЗВ (**Рис. 9**).

У пацієнтів, які отримали CPX через 10 міс після встановлення діагнозу, медіана ЗВ становила 36,2 міс, у тих, хто отримав CPX упродовж 10 міс після встановлення діагнозу, – 15,0 міс ($p=0,004$). Тривалість періоду між встановленням діагнозу та проведенням CPX не впливала на медіану ЗВ після CPX ($p=0,364$). Інші автори повідомляють, що тривалість періоду від первинного діагнозу до CPX не корелював із ЗВ до CPX [16]. Ми погоджуємося з B.S. Imber та співавт. [6], що у пацієнтів з більшою тривалістю періоду до рецидиву прогресування пухлини відбувається повільніше, а отже, дещо уповільненіший перебіг захворювання. Навпаки, пацієнти, які лікувалися від рецидиву раніше ніж через 10 міс, можуть мати агресивнішу пухлину та рецидиви пухлини зі швидким ростом. Жодні відмінності у демографічних характеристиках, типі мікрочірургічної резекції чи методі променевої терапії не пояснюють такі результати.

Гліобластоми частіше діагностують у віці від 55 до 85 років. У США середній вік появи виявів становить

64 роки. Вік пацієнтів з ГБМ і супутні захворювання можуть прогнозувати виживання та ймовірність того, що пацієнти отримають і витримають агресивне лікування. Деякі автори повідомляють про вік як про важливу прогностичну змінну. Так, молодші пацієнти (<60 років) на момент встановлення діагнозу мали більшу виживаність [24].

В інших дослідженнях повідомлялося, що у пацієнтів молодше 50 років на момент проведення радіохірургії ЗВ після CPX поліпшилося [6,16]. Медіана ЗВ для молодших пацієнтів (<50 років) – 37,1 міс, для літніх осіб (≥ 50 років) – 18,6 міс ($p=0,04$).

Хоча вік пацієнтів не впливав суттєво на медіану виживаності після CPX, 6-місячна різниця за цим показником у нашому дослідженні є добрим результатом з огляду на прогноз захворювання. Наші дані узгоджуються з літературними даними [25–29].

Незважаючи на показники виживаності після встановлення діагнозу або CPX, більшість авторів виявили, що молодший вік корелює з поліпшенням виживаності. Молодші пацієнти можуть краще переносити процедури та, ймовірно, мають кращий прогноз.

Загальний стан пацієнта може бути кращим предиктором переносності лікування та виживаності, ніж вік при встановленні діагнозу [9], що також можна

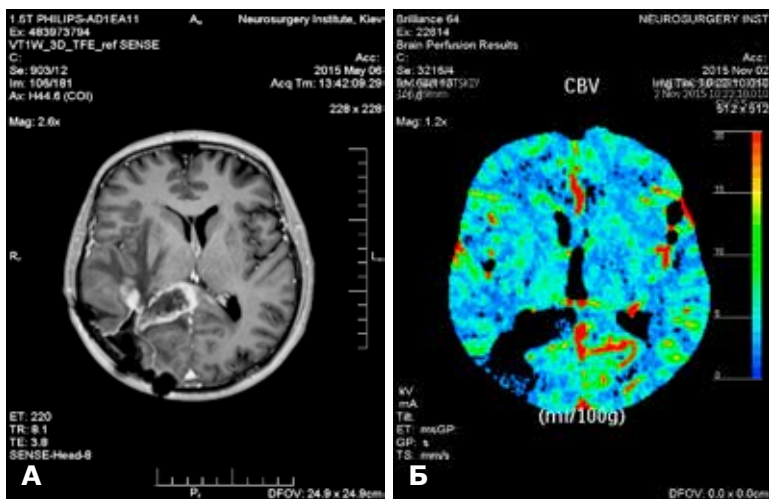


Рис. 9. Магнітно-резонансна терапія через 7 міс після курсу гіпофракційної СРХ (5 фракцій по 8 Гр) з приводу рецидиву пухлини через 10,5 міс після СРХ (А, показано стрілками). Мультиспіральна комп'ютерна томографія: гіперперфузія (Б). Хіміотерапія: темозоломід + авастин. Стан пацієнта задовільний. Загальна виживаність – 26 міс

враховувати у молодших групах населення. У наших пацієнтів не виявлено значущого зв'язку з індексом Карновського у разі СРХ ($p=0,165$).

Дозу і кількість фракцій опромінення та призначення конкомітантної терапії обирають з урахуванням молекулярного статусу пухлини, загального стану пацієнта, об'єму пухлини, попередніх доз опромінення.

Приклад

Діагноз. Внутрішньомозкова пухлина лівої потиличної ділянки (гліобластома) IDH-wildtype, MGMT. Стан після хірургічного видалення пухлини та радіотерапії. Локальний рецидив. Патогістологічний та імуногістохімічний висновок № 13SP114926: гліобластома WHO Gr IV, ICD-O 9440/3), IDH-wildtype.

Початок опромінення. Конкомітантна хіміотерапія: темозоломід N20 140 мг per os. Мішень опромінення – зона рецидиву та перифокальна тканина в потиличній ділянці ліворуч PTV=Tumor + 5 mm. Методика опромінення: IMRT + Dyn Arc MLC. Кількість фракцій опромінення – 5. Об'єм мішені опромінення – V PTV=42,710 см³, V Tumor=29,002 см³, разова доза – 8 Гр, сумарна доза на 99,5 % об'єму мішені опромінення – 40,0 Гр, максимальна доза – 34,47 Гр BED₍₁₁₎=38 Гр. Доза іонізуючого випромінювання на критичні структури головного мозку – в межах толерантності.

Метааналіз показав, що найчастіше призначали у середньому 16 Гр [10]. Інші автори також повідомляють, що використання граничних доз опромінення >15 Гр є важливим прогностичним чинником виживання пацієнтів [13]. В іншому звіті ті самі автори виявили, що медіана ЗВ для пацієнтів, які отримали граничні дози 15 Гр, становила 12 міс, для тих, хто отримав <15 Гр, – 8,2 міс [24]. У пацієнтів, які отримали дози >15 Гр, середня виживаність становила 9 міс, в осіб, які отримали дози <15 Гр ($p=0,01$), – 7 міс, що узгоджується з даними літератури.

Об'єм пухлини у нашій серії не впливав на медіану ЗВ після СРХ ($p=0,494$, $p=0,08$ та $p=0,622$ відповідно). Інші автори показали, що обсяг лікування не корелював сильно з виживанням чи прогресуванням захворювання [6,16]. У декількох дослідженнях показано, що об'єм пухлини є важливим прогностичним чинником, і запропоновано низку порогових значень як сурогат прогнозу виживання, припускаючи, що пухлини невеликого об'єму більше

підходять для СРХ [13,15,29]. Дослідження за участю 297 пацієнтів виявило, що пухлини меншого розміру (<14 см³) пов'язані з кращою ЗВ [13].

Висновки

Стереотаксична радіохірургія є методом лікування гліобластоми, який можна застосовувати на різних етапах терапії та який особливо ефективний при лікуванні рецидиву гліобластоми, коли етапи хірургії і променевої терапії пройдені та залишається лише радіохірургія і ад'ювантні методи хіміотерапії.

Загальна виживаність у наших спостереженнях залежала від терміну початку стереотаксичної радіохірургії, віку пацієнтів, дози опромінення та супутньої ад'ювантної хіміотерапії. Отримані результати узгоджуються з даними літератури.

Слід провести додаткові багатоцентрові дослідження, щоб дати остаточні рекомендації щодо стереотаксичної радіохірургії.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного та національного комітетів з етики і Гельсінської декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам.

Інформована згода

Від кожного із пацієнтів отримано інформовану згоду.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

- Shah JL, Li G, Shaffer JL, Azoulay MI, Gibbs IC, Nagpal S, Soltys SG. Stereotactic Radiosurgery and Hypofractionated Radiotherapy for Glioblastoma. *Neurosurgery*. 2018 Jan 1;82(1):24-34. doi: 10.1093/neuros/nyx115
- Abbassy M, Missios S, Barnett GH, Brewer C, Peereboom DM, Ahluwalia M, Neyman G, Chao ST, Suh JH, Vogelbaum MA. Phase I Trial of Radiosurgery Dose Escalation Plus Bevacizumab in Patients With Recurrent/Progressive Glioblastoma. *Neurosurgery*. 2018 Sep 1;83(3):385-392. doi: 10.1093/neuros/nyx369

3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96. doi: 10.1056/NEJMoa043330
4. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Sep 27. Chapter 8. doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8
5. Bunevicius A, Sheehan JP. Radiosurgery for Glioblastoma. *Neurosurg Clin N Am*. 2021 Jan;32(1):117-128. doi: 10.1016/j.nec.2020.08.007
6. Imber BS, Kanungo I, Braunstein S, Barani IJ, Fogh SE, Nakamura JL, Berger MS, Chang EF, Molinaro AM, Cabrera JR, McDermott MW, Sneed PK, Aghi MK. Indications and Efficacy of Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Glioblastoma: 2 Decades of Institutional Experience. *Neurosurgery*. 2017 Jan 1;80(1):129-139. doi: 10.1227/NEU.0000000000001344
7. Fernandes C, Costa A, Osório L, Lago RC, Linhares P, Carvalho B, Caeiro C. Current Standards of Care in Glioblastoma Therapy. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Sep 27. Chapter 11. doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch11
8. Regev O, Merkin V, Blumenthal DT, Melamed I, Kaisman-Elbaz T. Tumor-Treating Fields for the treatment of glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Pract*. 2021 Apr 20;8(4):426-440. doi: 10.1093/nop/npab026
9. Braun K, Ahluwalia MS. Treatment of Glioblastoma in Older Adults. *Curr Oncol Rep*. 2017 Oct 26;19(12):81. doi: 10.1007/s11912-017-0644-z
10. 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 Oct;96(43):e8293. doi: 10.1097/MD.00000000000008293
11. Guan Y, Xiong J, Pan M, Shi W, Li J, Zhu H, Gong X, Li C, Mei G, Liu X, Pan L, Dai J, Wang Y, Wang E, Wang X. Safety and efficacy of Hypofractionated stereotactic radiosurgery for high-grade Gliomas at first recurrence: a single-center experience. *BMC Cancer*. 2021 Feb 5;21(1):123. doi: 10.1186/s12885-021-07856-y
12. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, Schultz CJ, Sause W, Okunieff P, Buckner J, Zamorano L, Mehta MP, Curran WJ Jr. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 1;60(3):853-60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.011
13. Niranjan A, Monaco EA III, 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. doi: 10.1159/000466998
14. Guseynova K, Liscak R, Simonova G, Novotny J Jr. Gamma knife radiosurgery for local recurrence of glioblastoma. *Neuro Endocrinol Lett*. 2018 Oct;39(4):281-287
15. Kong DS, Lee JJ, Park K, Kim JH, Lim DH, Nam DH. Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. *Cancer*. 2008 May 1;112(9):2046-51. doi: 10.1002/cncr.23402
16. Cuneo KC, Vredenburg JJ, Sampson JH, Reardon DA, Desjardins A, Peters KB, Friedman HS, Willett CG, Kirkpatrick JP. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Apr 1;82(5):2018-24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.074
17. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, Lymberis S, Yamada Y, Chang J, Abrey LE. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Sep 1;75(1):156-63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.043
18. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):249-57. doi: 10.1038/35025220
19. Winkler F, Kozin SV, Tong RT, Chae SS, Booth MF, Garkavtsev I, Xu L, Hicklin DJ, Fukumura D, di Tomaso E, Munn LL, Jain RK. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell*. 2004 Dec;6(6):553-63. doi: 10.1016/j.ccr.2004.10.011
20. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Feb 1;67(2):323-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.010
21. Gerstner ER, Duda DG, di Tomaso E, Ryg PA, Loeffler JS, Sorensen AG, Ivy P, Jain RK, Batchelor TT. VEGF inhibitors in the treatment of cerebral edema in patients with brain cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Apr;6(4):229-36. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.14
22. Cabrera AR, Cuneo KC, Vredenburg JJ, Sampson JH, Kirkpatrick JP. Stereotactic radiosurgery and bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Jun 1;10(6):695-9. doi: 10.6004/jnccn.2012.0072
23. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol*. 2008 Oct;18(4):240-3. doi: 10.1016/j.semradonc.2008.04.005
24. Niranjan A, Kano H, Iyer A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Role of adjuvant or salvage radiosurgery in the management of unresected residual or progressive glioblastoma multiforme in the pre-bevacizumab era. *J Neurosurg*. 2015 Apr;122(4):757-65. doi: 10.3171/2014.11.JNS13295
25. Skeie BS, Enger PØ, Brøgger J, Ganz JC, Thorsen F, Heggdal JJ, Pedersen PH. γ knife surgery versus reoperation for recurrent glioblastoma multiforme. *World Neurosurg*. 2012 Dec;78(6):658-69. doi: 10.1016/j.wneu.2012.03.024
26. Koga T, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Saito N, Nakagawa K, Shibahara J, Todo T. Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. *Cancer*. 2012 Sep 1;118(17):4193-200. doi: 10.1002/cncr.27372
27. Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE 2nd, Peters KB, Allen K, Hoang JK, Chang Z, Craciunescu O, Vredenburg JJ, Friedman HS, Kirkpatrick JP. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Aug 1;86(5):873-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.029
28. Martínez-Carrillo M, Tovar-Martín I, Zurita-Herrera M, Del Moral-Ávila R, Guerrero-Tejada R, Saura-Rojas E, Osorio-Ceballos JL, Arrebola-Moreno JP, Expósito-Hernández J. Salvage radiosurgery for selected patients with recurrent malignant gliomas. *Biomed Res Int*. 2014;2014:657953. doi: 10.1155/2014/657953
29. Elliott RE, Parker EC, Rush SC, Kalhorn SP, Moshel YA, Narayana A, Donahue B, Golfinos JG. Efficacy of gamma knife radiosurgery for small-volume recurrent malignant gliomas after initial radical resection. *World Neurosurg*. 2011 Jul-Aug;76(1-2):128-40; discussion 61-2. doi: 10.1016/j.wneu.2010.12.053