

Ukr Neurosurg J. 2023;29(1):38-47
doi: 10.25305/unj.270580

Гіпофракційна променева терапія у пацієнтів з гліобластомою: перший досвід в Україні та перспективи

Грязов А.Б.¹, Главацький О. Я.², Чувашова О.Ю.³, Земскова О.В.^{1,2}, Андрійченко О.Г.¹, Кручок І.В.¹, Грязов А.А.¹, Спасіченко І.П.¹, Хмельницький Г.В.⁴, Шуба І.М.⁵, Стулей В.А.⁶

¹ Відділення радіонейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділ ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Відділ нейрорадіології та радіонейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁴ Відділення внутрішньомозкових пухлин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁵ Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁶ Кафедра штучного інтелекту, Інститут прикладного системного аналізу НТУУ «КПІ імені І. Сікорського», Київ, Україна

Надійшла до редакції 27.12.2022
Прийнята до публікації 07.02.2023

Адреса для листування:

Земскова Оксана Володимирівна,
Відділення радіонейрохірургії,
Інститут нейрохірургії ім. акад.
А.П. Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, 04050,
Україна, e-mail: oxzemskova@gmail.com

Мета: дослідити виживаність пацієнтів із вперше діагностованою гліобластомою (ГБ) у групах із гіпофракційним режимом опромінення, стандартним фракціонуванням та при опроміненні всього головного мозку.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективне нерандомізоване одноцентрове дослідження 205 пацієнтів із вперше діагностованою верифікованою ГБ 4-го ступеня злоякісності за класифікацією WHO, пролікованих в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України у період з 2014 до 2020 рр. Середній вік пацієнтів – 53,8 років (95% довірчий інтервал (ДІ) – 52,1–55,5). Чоловіків було 114 (55,6%), жінок – 91 (44,4%). За режимом променевої терапії (ПТ) пацієнтів розподілили на три групи: 49 (23,9%) пацієнтів (стандартна ПТ: 30 фракцій, сумарна доза – 60,0 Гр) – група сПТ, 110 (53,7%) пацієнтів (гіпофракційна ПТ: 15 фракцій, сумарна доза – 52,5 Гр) – група гПТ, 46 (22,4%) пацієнтів – група WBRT (опромінення всього головного мозку). Аналіз виживаності (загальна виживаність (ЗВ), безпрогресивна виживаність (БПВ)) проведено з використанням методу Каплана–Майєра, логарифмічного рангового тесту та χ^2 -тесту.

Результати. Медіани ЗВ для груп сПТ, гПТ, WBRT становили 15,0 (95% ДІ – 14,1–17,1), 16,5 (95% ДІ – 14,1–18,8) та 8,7 (95% ДІ – 7,5–9,5) міс відповідно. За ЗВ групи сПТ і гПТ статистично значущо не відрізнялися ($p=0,06757$), але порівняно з групою WBRT встановлено статистично значущу різницю ($p=0,00000$). Для груп сПТ і гПТ медіана БПВ становила 9,0 (95% ДІ – 9,0–10,0) та 9,0 (95% ДІ – 8,0–10,0) міс відповідно, для групи WBRT – 5,1 (95% ДІ – 4,0–6,0) міс. За БПВ групи сПТ і гПТ статистично значуще відрізнялися від групи WBRT ($p=0,00000$), але не між собою ($p=0,43374$). Ризик смерті для групи WBRT порівняно із групою сПТ був у 2,5 разу вищим (відношення ризиків (ВР) – 2,5 (95% ДІ – 1,45–4,46)), порівняно з групою гПТ – у 3,5 разу вищим (ВР – 3,5 (95% ДІ – 2,09–5,88)). Ризик прогресування для групи WBRT був у 2,8 разу вищим (ВР – 2,78 (95% ДІ – 1,63–4,74)) порівняно з групою сПТ і в 3,1 разу вищим (ВР – 3,12 (95% ДІ – 1,91–5,10)) – порівняно з групою гПТ.

Аналіз публікацій виявив широке впровадження в клінічну практику гПТ, що притамане для сучасної радіаційної онкології. Це пов'язано із низкою клінічних переваг гПТ.

Висновки. У дослідженій когорті відсутня значуща різниця за виживаністю пацієнтів між групами сПТ і гПТ, що є аргументом на користь застосування гПТ у пацієнтів із ГБ. Подальша розробка проблеми є необхідною для визначення категорії пацієнтів, які матимуть найбільші клінічні переваги від застосування гПТ.

Ключові слова: новоутворення; гліобластома; променева терапія; гіпофракціонування; аналіз виживаності

Вступ

Гліобластома (ГБ) – це найзлоякісніша пухлина головного мозку у дорослих, яка характеризується вкрай агресивним перебігом та резистентністю до лікування. Цим пояснюється негативний прогноз для такої категорії пацієнтів, з низькими шансами на довгострокову виживаність [1]. Стандартизоване мультимодальне лікування вперше діагностованої

ГБ (первинна ГБ) передбачає максимально безпечну резекцію пухлини з ад'ювантною хіміо-променевою терапією за Stupp-протоколом. У 2005 р. R. Stupp та співавт. у проспективному рандомізованому дослідженні вперше продемонстрували, що поєднання алкілюючої хімотерапії (ХТ) темозоломідом з променевою терапією (ПТ) збільшує медіану загальної виживаності (ЗВ) при ГБ на 2,5 міс порівняно з ПТ у



монорежимі [2]. Дослідження, що довели позитивний вплив ад'ювантної ПТ як у монорежимі, так і в комплексі з BCNU-XT, на виживаність пацієнтів зі злоякісними гліомами, вперше проведено майже 50 років тому [3].

У 2020 р. опубліковано популяційне дослідження E. Burtona та співавт., в якому проаналізовано Національний онкологічний реєстр NCDB (National Cancer Database) США з когортою 17 451 дорослих з ГБ за 2005–2012 рр. Показано, що неможливість виконання стандартної ПТ пов'язана зі зменшенням виживаності [4]. У 80% випадків рецидивів ГБ виникає у зоні, яку було опромінено [5]. При цьому частота рецидивів ГБ є вкрай високою (близько 90%), але стандарту лікування рецидивних ГБ досі не існує [6]. Повторна операція може бути розглянута для близько 25% пацієнтів з рецидивом ГБ через велику ймовірність суттєвого післяопераційного неврологічного погіршення. Крім того, попри значні технологічні досягнення в сучасній радіаційній онкології, повторне опромінення пов'язане з високим ризиком променевої токсичності, зокрема радіаційно-індукованого некрозу головного мозку [6, 7].

Отже, нині ПТ є неодмінною складовою мультимодального лікування пацієнтів з ГБ. Актуальність проблеми підвищення ефективності ПТ у нейроонкології не викликає сумніву. Останнім часом досліджуються підходи, альтернативні стандартній ПТ (сПТ) (разова вогнищева доза (РВД) – 2,0 Гр, сумарна вогнищева доза (СВД) – 60,0 Гр, 30 фракцій), зокрема різні режими опромінення (гіпофракціонування, гіперфракціонування, збільшення загальної дози, застосування бусту тощо). У цій публікації проаналізовано власний досвід застосування гіпофракційної ПТ (гПТ, опромінення зі збільшенням РВД та зменшенням кількості фракцій опромінення) в ад'ювантному лікуванні пацієнтів з первинною ГБ щодо онкологічних результатів, а саме вплив на виживаність. Також продемонстровано погляд на гПТ, представлений у сучасній фаховій літературі.

Мета – дослідити виживаність пацієнтів із вперше діагностованою гліобластою у групах із гіпофракційним режимом опромінення, стандартним фракціонуванням та при опроміненні всього головного мозку.

Матеріали і методи

Учасники дослідження

Проведено ретроспективне нерандомізоване одноцентрове дослідження 205 пацієнтів із вперше діагностованою верифікованою ГБ, пролікованих в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України у період з 2014 до 2020 рр.

На момент останнього контакту в рамках дослідження (09.09.2021 – точка правого цензурування) 41 (20,0%) пацієнт був живим, 164 (80,0%) – померли.

Аналіз проведено в рамках науково-дослідної роботи Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України «Дослідити ефективність ад'ювантних імунотерапевтичних та радіотерапевтичних технологій у комплексному лікуванні злоякісних гліальних пухлин головного мозку» (науковий керівник теми – д-р мед. наук, проф. О.Я. Главацький). Проведення дослідження схвалене

комісією з етики та біоетики установи (протокол №3 від 6 червня 2016 р.).

Від усіх пацієнтів отримана письмова інформована згода на проведення дослідження згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 –2008), директивою Європейського товариства 86/609 щодо участі людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказом Міністерства охорони здоров'я України зі змінами №690 від 23.09.2009 р.

Критерії залучення у дослідження:

- вік пацієнтів ≥ 18 років;
- усвідомлена та добровільна письмова згода на лікування, бажання та здатність дотримуватися процедур дослідження і подальшого спостереження;
- очікувана тривалість життя >3 міс;
- патогістологічно підтверджений діагноз ГБ;
- функціональний статус за індексом Карновського (К) ≥ 60 балів.

Характеристики групи

Середній вік пацієнтів у загальній вибірці становив 53,8 років (95% довірчий інтервал (ДІ) – 52,1–55,5), медіана – 55 років. Чоловіків було 114 (55,6%), жінок – 91 (44,4%).

За обсягом хірургічної резекції розподіл був таким: у 82 (40,0 %) пацієнтів – видалення пухлини по перифокальній зоні (gross total resection), у 23 (11,2%) – субтотальне видалення пухлини, у 69 (33,7%) – часткове видалення пухлини, у 31 (15,1%) – стереотаксична біопсія.

У всіх випадках діагноз ГБ 4-го ступеня злоякісності за класифікацією ВООЗ верифіковано патоморфологічно після хірургічного лікування.

З огляду на те, що переважна частина вибірки належить до періоду, який передував широкому впровадженню в клінічну практику молекулярно-генетичних досліджень (насамперед щодо статусу метилювання промотору гена O^6 -метилюанін-ДНК-метилтрансферази (MGMT), мутації гена ізоцитратдегідрогенази (IDH)), ми маємо обмежені відомості щодо розподілу пацієнтів за цими показниками. У цій публікації наведено дані щодо розподілу пацієнтів відповідно до статусу метилювання промотору гена MGMT у загальній вибірці з урахуванням предиктивного значення цієї ознаки щодо відповіді на алкілюючу ХТ [8]. Такі молекулярно-генетичні маркери, як коделеція 1p/19q та мутаційний статус гена IDH, у попередніх класифікаціях пухлин центральної нервової системи ВООЗ розглядали як важливий прогностичний чинник, але в класифікації 2016 р. ці ознаки вважають характерними ознаками підтипів гліоми, а не такими, що пов'язані із певним прогностичним впливом у межах окремого підтипу [9].

У дослідженій когорті дані щодо статусу метилювання промотору гена MGMT відсутні у більше ніж у половини пацієнтів (106 (51,7%) з 205 пацієнтів). У 99 (48,3%) із 205 випадках, коли така діагностика проводилась, розподіл за статусом метилювання промотору гена MGMT був наступний: у 46 (22,4%) було відсутнє метилювання промотору гена MGMT, у 53 (25,9%) – промотор гена MGMT був метильованим.

Таблиця 1. Характеристики досліджуваної когорти (n=205)

Показник	Стандартна ПТ, n= 49	Гіпофракційна ПТ, n= 110	Опромінення всього головного мозку, n= 46	Усього
Стать:				
чоловіки	25 (12,2%)	48 (23,4%)	18 (8,8%)	91 (44,4%)
жінки	24 (11,7%)	62 (30,2%)	28 (13,7%)	114 (55,6%)
Обсяг резекції:				
по перифокальній зоні	23 (11,2%)	59 (28,8%)	0 (0%)	82 (40,0%)
субтотально	11 (5,4%)	12 (5,8%)	0 (0%)	23 (11,2%)
частково	10 (4,9%)	29 (14,2%)	30 (14,6%)	69 (33,7%)
стереотаксична біопсія	5 (2,4%)	10 (4,9%)	16 (7,8%)	31 (15,1%)
Вік, роки:				
≤59	33 (16,1%)	73 (35,6%)	29 (14,2%)	135 (65,9%)
>59	16 (7,8%)	37 (18,1%)	17 (8,3%)	70 (34,2%)
Локалізація ГБ:				
лобарна	32 (15,6%)	76 (37,1%)	5 (2,4%)	113 (55,1%)
з медіанним поширенням	17 (8,2%)	34 (16,6%)	11 (5,4%)	62 (30,2%)
мультифокальний процес	0 (0%)	0 (0%)	30 (14,6%)	30 (14,6%)
Індекс за шкалою Карновського, бал				
90	13 (6,4%)	33 (16,1%)	0 (0%)	46 (22,4%)
80	24 (11,7%)	46 (22,4%)	2 (1,0%)	72 (35,1%)
70	11 (5,4%)	22 (10,7%)	17 (8,3%)	50 (24,4%)
60	1 (0,5%)	9 (4,4%)	27 (13,2%)	37 (18,1%)
ХТ:				
не проводилась	44 (21,4%)	100 (48,8%)	26 (12,7%)	35 (17,1%)
проводилась:	5 (2,4%)	10 (4,9%)	20 (9,8%)	170 (82,9%)
темозоломід ХТ	38 (18,5%)	87 (42,4%)	16 (7,8%)	141 (68,8%)
PCV ХТ	6 (2,9%)	13 (6,3%)	10 (4,9%)	29 (14,1%)

Таблиця 2. Вік, функціональний статус за шкалою Карновського та параметри променевого лікування

Показник	Стандартна ПТ, n= 49		Гіпофракційна ПТ, n= 110		Опромінення всього головного мозку, n= 46	
	Середнє значення	Медіана	Середнє значення	Медіана	Середнє значення	Медіана
Вік, роки	52,8 (49,6–55,8)	54,0 (49,0–58,0)	54,0 (51,8–56,3)	55,0 (52,0–58,0)	54,4 (50,1–58,7)	58,0 (51,0–60,0)
Індекс Карновського, бал	80,0 (77,9–82,1)	80,0 (80,0–80,0)	79,4 (77,6–81,0)	80,0 (80,0–80,0)	64,6 (63,0–66,2)	60,0 (60,0–70,0)
BED ₁₁ , Гр	70,9 (70,9–70,9)	70,9 (70,9–70,9)	69,2 (69,2–69,2)	69,2 (69,2–69,2)	35,8 (34,1–37,4)	36,4 (36,4–36,4)
СВД, Гр еквівалентно 2,0 Гр режиму опромінення	60,0 (60,0–60,0)	60,0 (60,0–60,0)	58,6 (58,6–58,6)	58,6 (58,6–58,6)	30,3 (28,9–31,7)	30,8 (30,8–30,8)
PTV (planning tumor volume), см ³	98,1 (92,7–103,4)	95,2 (88,3–102,5)	103,6 (96,6–112,0)	94,4 (90,7–105,2)	1530,3 (1476,1–590,6)	1522,9 (1448,1–1581,3)
Кількість фракцій опромінення	29,7 (29,0–30,0)	30,0 (30,0–30,0)	14,9 (14,8–15,0)	15,0 (15,0–15,0)	6,4 (5,6–7,2)	5,0 (5,0–5,0)

Примітка: у дужках наведено 95% довірчий інтервал.

Рішення щодо лікувальної тактики в кожному випадку приймала група, до складу якої входили нейрохірург, онколог, радіаційний онколог та радіолог.

Характеристики когорти наведено в **Табл. 1 та 2**.

Дизайн дослідження

Відповідно до режиму ПТ пацієнтів розподіляли на три групи: 49 (23,9%) пацієнтів (група сПТ) – стандартний режим (30 фракцій, РВД – 2,0 Гр, СВД – 60,0 Гр), 110 (53,7%) пацієнтів (група гПТ) – гПТ (15 фракцій, РВД – 3,5 Гр, СВД – 52,5 Гр), 46 (22,4%) пацієнтів (група WBRT) – опромінення всього головного мозку через мультифокальний або дифузний характер поширення пухлинного процесу. Опромінення проводили за допомогою лінійного прискорювача «Trilogy» (США, 6 MeV). При стандартному та гіпофракційному режимах опромінення здійснювали за допомогою IMRT (радіотерапії з модулюванням інтенсивності), що є вдосконаленішою ПТ порівняно із 3D-конформною ПТ. До основних переваг IMRT належать однорідний розподіл дози в мішені опромінення, здатність підводити дозу до мішені опромінення з максимально щадним ставленням до структур і тканин, розташованих поруч із ділянкою опромінення. Крім того, такий спосіб пов'язаний зі зменшенням тривалості сеансу променевого лікування, що знижує променеве навантаження на пацієнта і дає змогу ефективніше використовувати ресурси лікувальних установ. Опромінення всього головного мозку проводили за допомогою методики конформних зустрічних полів (conformal beam).

Хіміотерапію застосовано у більшості пацієнтів (170 (82,9%)), зокрема алкілювальну ХТ (темозолomid) – у 141 (68,8%), PCV ХТ – у 29 (14,1%). У 35 (17,1%) пацієнтів ад'ювантне променеве лікування проведено в монорежимі без ХТ.

У 141 (68,8%) пацієнта, яким застосовували темозоломід-ХТ, використано такі режими ХТ:

- конкомітантний (темозолomid – 75 мг/м² поверхні тіла, щодня протягом усього курсу опромінення) – 137 (66,8%) пацієнтів;

- ад'ювантний підтримувальний режим (темозолomid – 150–200 мг/м² поверхні тіла циклами по 5 днів кожні 28 днів після закінчення променевого лікування) – 112 (54,6%) пацієнтів.

Комбінацію конкомітантного і ад'ювантного підтримувального режиму застосовано 109 (53,2%) пацієнтам.

Розподіл пацієнтів за кількістю циклів ад'ювантної підтримувальної темозоломід-ХТ був таким:

- <6 циклів – 34 (16,6%) пацієнта (9 (4,4%) із групи сПТ, 23 (11,2%) із групи гПТ, 2 (1%) із групи WBRT);

- 6–10 циклів – 50 (24,4%) пацієнтів (11 (5,4%) із групи сПТ, 36 (17,6%) із групи гПТ, 3 (1,5%) із групи WBRT);

- >10 циклів – 28 (13,7%) пацієнтів (8 (3,9%) із групи сПТ, 17 (8,3%) із групи гПТ, 3 (1,5%) із групи WBRT).

У всіх випадках ХТ проводили за відсутності протипоказань.

Статистичний аналіз

Аналіз виживаності проведено із застосуванням методу Каплана-Майєра, логарифмічного рангового тесту і χ^2 -тесту.

Показник ЗВ визначали як час від дати хірургічної операції до смерті, показник БПВ (безпрогресивна виживаність) – від дати хірургічної операції до клініко-радіологічного підтвердження прогресування або смерті.

Відношення ризиків (ВР) розраховано з 95% ДІ.

Статистичну значущість результатів визначали порівнянням показників р-value з установленим критичним рівнем прийняття/відхилення статистичних гіпотез $\alpha=5\%$.

Статистичні розрахунки проводили за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення Statistica 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc.

Результати та їхнє обговорення

Аналіз загальної виживаності

У групі сПТ при медіані часу спостереження 24,4 міс медіана ЗВ становила 15,0 (95% ДІ – 14,1–17,1) міс, у групі гПТ при медіані часу спостереження 22,3 міс – 16,5 (95% ДІ – 14,1–18,8) міс. Медіана ЗВ для групи WBRT становила 8,7 (95% ДІ – 7,5–9,5) міс. Медіана часу спостереження для цієї групи не досягається за час цензурованих спостережень.

Медіана ЗВ для загальної вибірки становила 14,1 (95% ДІ – 12,8–15,5) міс. Медіана спостереження для об'єднаної групи сПТ і гПТ – 23,8 міс. Цей показник розраховано без урахування групи WBRT, оскільки залучення такої групи спотворює цей показник для всієї вибірки.

Розрахунки за χ^2 -тестом показали наявність статистично значущої різниці за ЗВ між сПТ і WBRT та між гПТ і WBRT ($\chi^2=41,31794$, $df=2$, $p=0,00000$) (**Рис. 1**). Дані щодо ЗВ залежно від режиму опромінення наведено на **Рис. 2-4**.

Розрахунки за Logrank-тестом виявили відсутність статистично значущої різниці за ЗВ між групами сПТ і гПТ ($p=0,06757$) (**Рис. 5**). Спостерігається чітка тенденція до збільшення ЗВ у групі гПТ після досягнення медіани порівняно із іншими групами дослідження.

Аналіз виживаності без прогресування

У групі сПТ медіана БПВ становила 9,0 (95% ДІ – 9,0–10,0) міс, у групі гПТ – 9,0 (95% ДІ – 8,0–10,0) міс, у групі WBRT – 5,1 (95% ДІ – 4,0–6,0) міс (**Рис. 6**). Для загальної вибірки медіана БПВ становила 8,8 (95% ДІ – 7,0–9,0) міс.

Аналіз виявив наявність статистично значущої різниці за БПВ між групами сПТ і WBRT, між гПТ і WBRT ($\chi^2=42,13263$, $df=2$, $p=0,00000$) (див. **Рис. 6**). Не встановлено статистично значущої різниці за БПВ між групами сПТ і гПТ (Logrank-тест $p=0,43374$) (**Рис. 7**).

Результати розрахунків показників виживаності в досліджуваних групах наведено у **Табл. 3**.

Аналіз співвідношення ризику смерті та прогресування залежно від режиму опромінення

У пацієнтів групи WBRT ризик смерті виявився вищим у 2,5 разу (ВР – 2,5 (95% ДІ – 1,45–4,46)) порівняно з групою сПТ і в 3,5 разу вищим (ВР – 3,5 (95% ДІ – 2,09–5,88)) – порівняно із групою гПТ.

З огляду на отримані дані щодо ЗВ у досліджуваних групах (див. **Рис. 1**) оцінка співвідношення ризику смерті у пацієнтів груп сПТ і гПТ не є коректною через

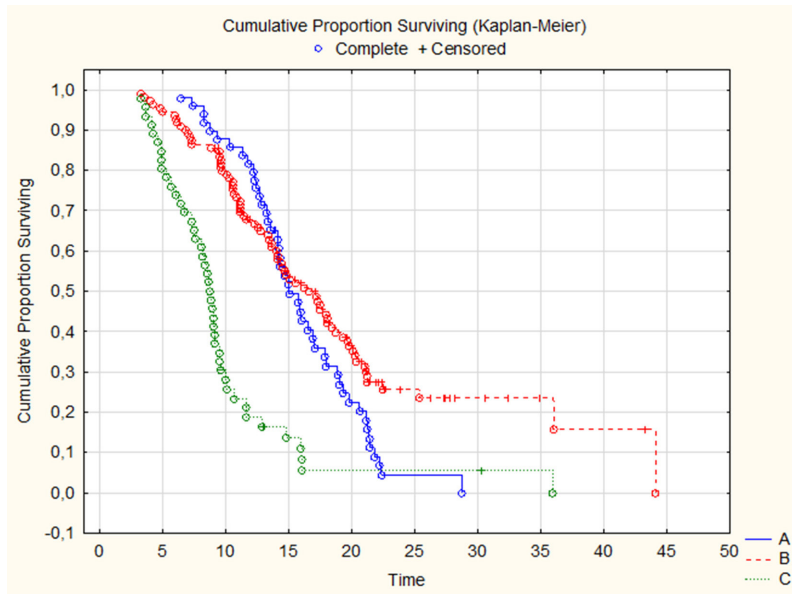


Рис. 1. Криві Каплана–Майера ЗВ 205 пацієнтів з ГБ у групах стандартного режиму опромінення (А), гіпофракційної ПТ (В) та опромінення всього головного мозку (С)

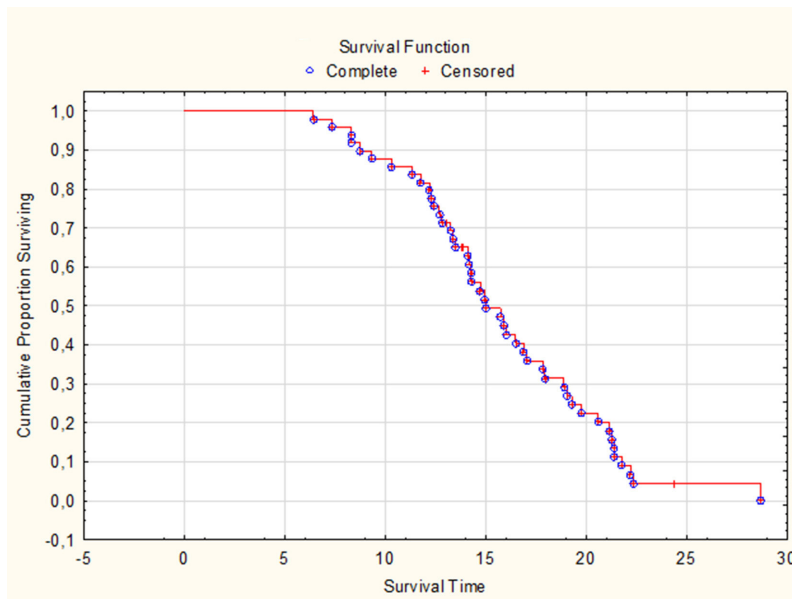


Рис. 2. Крива Каплана–Майера ЗВ 49 пацієнтів з ГБ у групі стандартного фракціонування ПТ

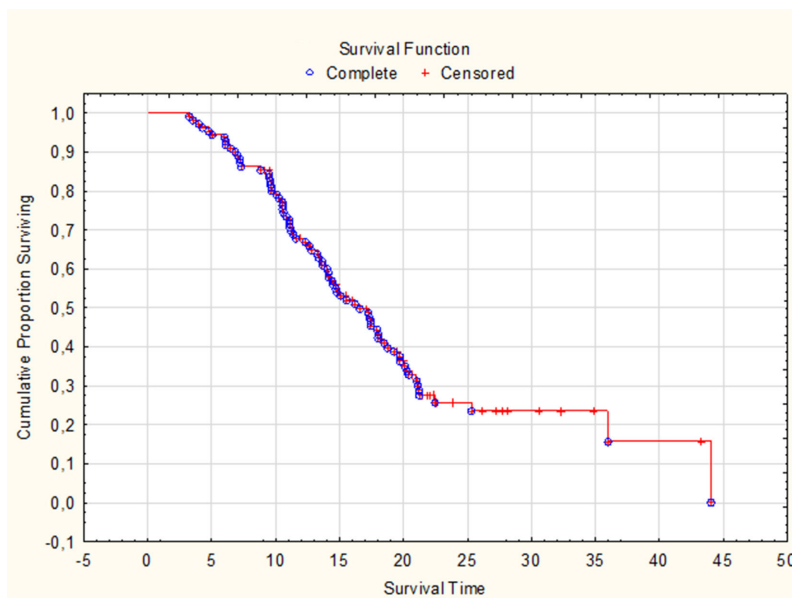


Рис. 3. Крива Каплана–Майера ЗВ 110 пацієнтів з ГБ у групі гіпофракційної ПТ

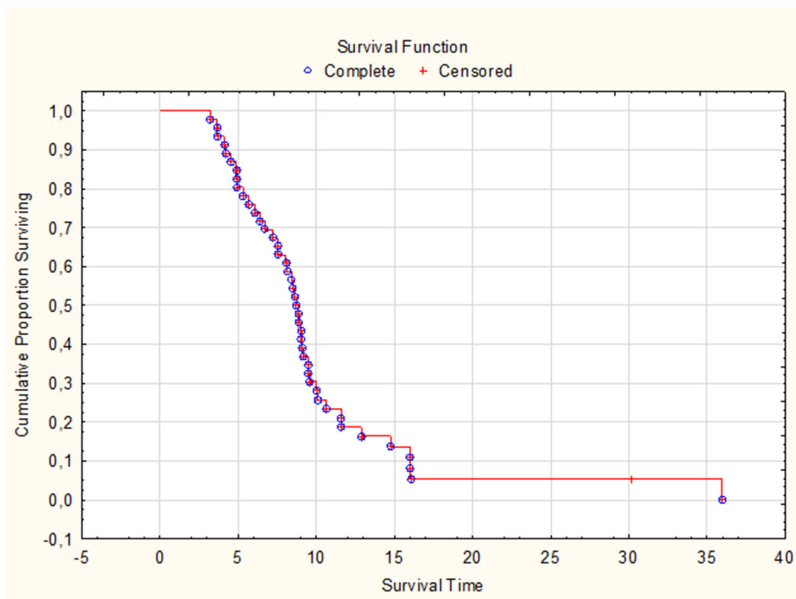


Рис. 4. Крива Каплана–Майера ЗВ 46 пацієнтів з ГБ у групі опромінення всього головного мозку

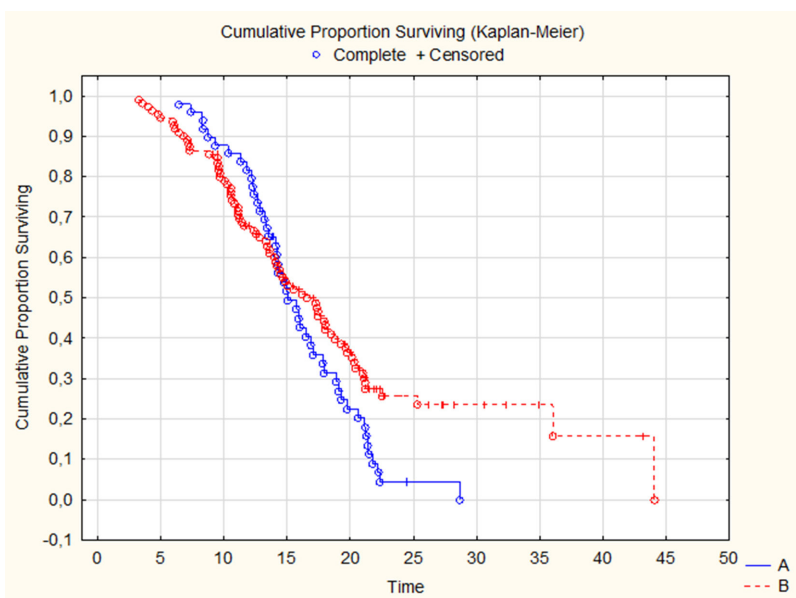


Рис. 5. Криві Каплана–Майера ЗВ пацієнтів з ГБ у групі стандартного режиму опромінення (А) та гіпофракційної ПТ (В)

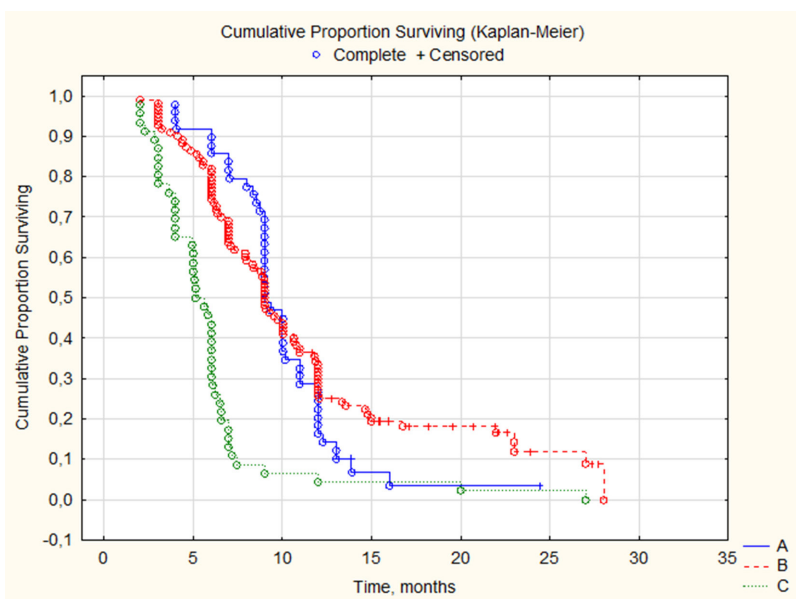


Рис. 6. Криві Каплана–Майера БПВ для пацієнтів з ГБ у групах стандартного режиму опромінення (А), гіпофракційної ПТ (В) та опромінення всього головного мозку (С)

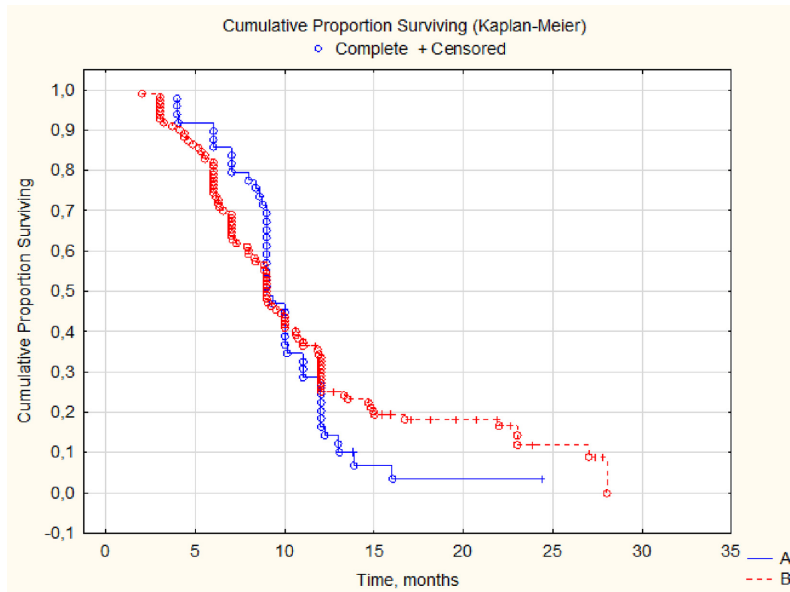


Рис. 7. Криві Каплана-Майера БПВ пацієнтів з ГБ у групах стандартного режиму опромінення (А) та гіпофракційної ПТ (В)

Таблиця 3. Вживаність у досліджуваних групах, міс

Показник	сПТ, n=49	гПТ, n=110	Загальна вибірка, n=205
Медіана ЗВ	15,0 (14,1-17,1)	16,5 (14,1-18,8)	14,1 (12,8-15,5)
Медіана БПВ	9,0 (9,0-10,0)	9,0 (8,0-10,0)	8,8 (7,0-9,0)
Медіана часу спостереження	24,4	22,3	23,8*

Примітки. * Для об'єднаної групи сПТ і гПТ, без групи WBRT (пояснення у тексті). У дужках наведено 95% ДІ.

відсутність статистично значущої різниці за ризиками та значенням ВР (0,73 (95% ДІ – 0,51–1,03)).

Ризик прогресування для групи WBRT виявився в 2,8 разу вищим (ВР – 2,78 (95% ДІ – 1,63–4,74)) порівняно з групою сПТ і в 3,1 разу вищим (ВР – 3,12 (95% ДІ – 1,91–5,10)) – порівняно з групою гПТ. Оцінка співвідношення ризику між групами сПТ і гПТ не є коректною з урахуванням значення ВР (0,89 (95% ДІ – 0,64–1,24)).

Протягом періоду спостереження не зареєстровано жодного випадку тяжкої променевої токсичності ≥ 3 -го ступеня за СТС (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0)), з клінічним погіршенням, що потребувало би госпіталізації та інтенсивної терапії, та променеви ускладнень, які би загрожували життю пацієнта. Променеві реакції контролювали призначенням стероїдної та симптоматичної терапії. Деталізації цього аспекту, а також впливу на якість життя режимів опромінення буде присвячена окрема публікація.

Дискусія щодо місця гіпофракціонування в променевому лікуванні нейроонкологічних пацієнтів триває. Про це свідчать недавно опубліковані системні огляди та метааналізи [10–15].

Ширше впровадження в клінічну практику гіпофракційного підходу характерне для сучасної радіаційної онкології, а не пов'язане лише з окремими

нозологіями чи уподобанням окремих фахівців. Така тенденція зумовлена низкою об'єктивних причин.

У 2021 р. D. Rodin та співавт. оприлюднили результати анонімного опитування «Гіпофракційна радіотерапія в реальних клінічних умовах: інтернаціональне ESTRO-GIRO опитування» 2316 радіаційних онкологів у 2018–2019 рр. за ініціативи ESTRO-GIRO (The European Society for Radiotherapy and Oncology's Global Impact of Radiotherapy in Oncology [16]). Серед опитаних фахівців більше половини (58,1%) належали до академічної спільноти (афілійовані з університетом), більшість респондентів працювали на високотехнологічному обладнанні, зокрема використовували лінійний прискорювач (93,3%), КТ-3D-планування (90,0%) та IMRT (85,0%). Дослідження охоплювало всі світові регіони відповідно до класифікації Світового банку та містило такі категорії: клінічний досвід, економічний та ресурсний вплив, професійна культура, думка пацієнтів. Аналіз результатів опитування світової фахової спільноти виявив прогрес у загальному сприйнятті та узгодженості щодо використання гПТ у паліативному лікуванні, але продемонстрував значні відмінності у визначенні показань при непаліативних клінічних сценаріях, а також між географічними регіонами та групами за рівнем доходів. Автори стверджують, що отримані дані свідчать про необхідність розробки

заходів, спрямованих на підтримку фахівців щодо прийняття клінічних рішень (clinical decision-support) та цілеспрямованих на навчання, для усунення прогалів у знаннях лікарів та поінформованості пацієнтів, з акцентом на країни з низьким та нижчим за середній рівнем доходів. Зазначається, що поліпшення глобального впровадження гіпофракціонування є важливим кроком до збільшення наявності та доступу до лікування.

У 2015 р. Глобальна робоча група з радіотерапії для боротьби з раком (the Global Task Force on Radiotherapy for Cancer Control (GTRCC)) дослідила медичні та економічні переваги збільшення використання радіотерапії у країнах з низьким та середнім доходом. Ця група розробила модель з використанням середньої кількості фракцій опромінення за курс ПТ з урахуванням типу пухлини та інших індивідуальних клінічних даних. За рівної ефективності двох схем опромінення перевагу віддавали меншій кількості фракцій. Результати цього дослідження засвідчили, що найнижчий рівень використання гПТ спостерігається у регіонах з обмеженим доступом до високотехнологічного обладнання [17]. У дослідженні ESTRO-GIRO підтверджено, що обмежений доступ до сучасних променеви технологій є основною перешкодою до застосування гіпофракційних схем опромінення [16]. Установлено, що можливість застосування IMRT є одним з найсильніших предикторів використання режимів гіпофракціонування в непаліативному променевому лікуванні. У дослідженні D. Dearnaley та співавт. (2016) продемонстровано, що використання IMRT при конвенційній ПТ пов'язане зі зниженням променевої токсичності більш ніж на 50% [18]. Отже, режим фракціонування має менший вплив на променеву токсичність, аніж ступінь прецизійності підведення дози до мішені опромінення.

Таким чином, оптимізація впровадження гПТ у клінічну практику не лише пов'язана з перевагами тактичного характеру, а і може мати стратегічний вплив на ефективність функціонування глобальної медичної системи.

У нейроонкології пошук ефективнішого лікування пацієнтів з ГБ залишається предметом особливої уваги дослідників, оскільки рівень 5-річної виживаності для цієї категорії пацієнтів не перевищує 10% навіть у разі використання інноваційної персоналізованої терапії. З погляду зміни підходів до ПТ у пацієнтів із пухлинними ураженнями головного мозку одним із найбільших упереджень щодо ширшого впровадження гіпофракційних режимів опромінення є променева токсичність, хоча останнім часом гіпофракційний режим ПТ для певних категорій пацієнтів з ГБ розглядається як оптимальніший. Це стосується насамперед пацієнтів, які мають найменш сприятливий прогноз (похилого віку та з низьким функціональним статусом (poor-prognosis patients)) [19–21]. Натомість можливість істотно зменшити тривалість променевого лікування сприяє ширшому впровадженню гіпофракціонування для лікування нейроонкологічних пацієнтів, які належать до категорії з вищими шансами на виживаність. Цій категорії пацієнтів присвячена опублікована у 2022 р. праця P. Chidle та співавт., в якій порівняли результати гіпофракційного (СВД – 50,0 Гр, 20 фракцій) та конвенційного (СВД – 60,0 Гр, 30 фракцій) режимів ПТ у пацієнтів з ГБ молодого віку з високим рівнем функціонального стану (young and

fit patients). Установлено, що гПТ може забезпечити еквівалентні результати лікування та зменшити навантаження від лікувального процесу порівняно зі стандартною ПТ у молодих пацієнтів з ГБ з високим функціональним статусом [22].

У 2020 р. J.-C. Trone та співавт. опублікували системний огляд і метааналіз, присвячений використанню гПТ у пацієнтів з ГБ, який є одним із найгрунтовніших [11]. Проаналізовано 2283 публікації за 1985–2020 рр. Автори дійшли висновку, що оскільки лише деякі дослідження були рандомізованими та до якості більшості звітів є зауваження, важко однозначно визначити місце гіпофракціонування при ГБ, але отримані результати засвідчують, що гПТ забезпечує порівнянню виживаність з меншою тривалістю курсу опромінення.

У системному аналізі L. Guo та співавт. (2021) [14], присвяченому оцінці ефективності гПТ при вперше діагностованій ГБ без вікових обмежень, установлено, що, зменшуючи загальну тривалість лікування, гіпофракціонування не лише може збільшити знищення пухлинних клітин за рахунок більшої дози на фракцію, а і зменшити потребу в медичних ресурсах. На відміну від сПТ гПТ асоціюється із тенденцією до поліпшення прогнозу при ГБ.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами сучасних фахових публікацій, присвячених гПТ у пацієнтів з ГБ. Аналіз когорти 205 пацієнтів з ГБ, розподілених відповідно до режиму ад'ювантної ПТ, показав, що виживаність (як ЗВ, так і БПВ) у групах сПТ і гПТ не відрізняється статистично значущо. Натомість пацієнти з найгіршим прогнозом, яким було проведено WBRT, мали статистично значущо гіршу виживаність, аніж пацієнти груп сПТ і гПТ.

Проаналізовано лише наші перші результати. Доцільним є проведення детальнішого аналізу з фокусом на групах сПТ і гПТ. Слід порівняти вплив цих режимів на якість життя пацієнтів, їхню променеву токсичність, дослідити предикторний вплив на результати лікування та відношення ризиків. Такий аналіз дасть змогу деталізувати наш досвід щодо гПТ у пацієнтів з ГБ.

Загальновідомо, що лише рандомізація гарантує рівномірний розподіл усіх характеристик у групах, що досліджуються, та дає змогу робити висновки щодо причино-наслідкових взаємозв'язків, пов'язаних із ефективністю лікування. Проте саме рандомізовані контрольовані дослідження критикують за відсутність зовнішньої валідності, тобто не зрозуміло, наскільки результати конкретного дослідження можна поширити на загальну популяцію з огляду на селективність залучення в рандомізовані дослідження [23, 24]. Нерандомізовані дослідження є альтернативою, але існує ризик, що групи, які аналізують, відрізнятимуться за характеристиками, що впливатиме на результати дослідження. Для нерандомізованих досліджень зазвичай використовують множинні регресійні моделі, але дедалі частіше застосовують так званий метод оцінки схильності (propensity score analysis (PSA)). Цей метод забезпечує оцінку результатів лікування завдяки урахуванню впливу коваріат, що характеризують вибірку [25, 26]. Це обґрунтовує доцільність застосування нами саме методу оцінки схильності для подальшого аналізу, але слід ураховувати, що використання такого підходу значно обмежуватиме обсяг вибірки, а отже, потужність статистичних методів.

Зрозуміло, що в цій публікації ми не наводимо системний огляд, а лише висвітлюємо погляди на гіпофракціонування в сучасній радіаційній онкології. Нині чітко прослідковується тенденція щодо ширшого застосування гіпофракціонування в променевому лікуванні нейроонкологічних пацієнтів. Триває пошук консенсусу щодо такого підходу. З одного боку, стандартний режим опромінення протягом десятиліть зарекомендував себе як задовільний щодо ефективності та безпечності, з іншого – цей режим фракціонування впроваджено в клінічну практику на підставі досліджень, які належать до найбільш раннього етапу розвитку радіаційної онкології (майже 100 років тому) [27, 28].

З огляду на інноваційні досягнення, пов'язані із технологічними можливостями сучасної радіаційної онкології, потребує зміни парадигма відповідних клінічних підходів. Прецизійність опромінення нині незрівнянно вища, аніж в ті часи, коли режим опромінення (30 фракцій, РВД – 2,0 Гр) став стандартним для ад'ювантної ПТ пацієнтів з ГБ. Незважаючи на постійний пошук ефективнішого лікування злоракісних гліом, відсутній значний прогрес щодо лікування цієї категорії пацієнтів за будь-яким підходом.

Гіпофракціонування в променевому лікуванні дає змогу зменшити час перебування пацієнта в клініці, що знижує епідеміологічний ризик (зокрема коронавірусної інфекції (COVID-19)), навантаження на медичний персонал та осіб, які доглядають за пацієнтами, дає змогу оптимізувати використання технологічного парку медичних закладів. Скорочення часу опромінення вдвічі (з 6 до 3 тиж) пов'язане зі збільшенням комфорту для пацієнта, особливо з огляду на те, що виживаність більшості пацієнтів з ГБ становить 12–18 міс. Менша тривалість курсу променевого лікування зменшує тягар на глобальну систему охорони здоров'я. У разі ефективного впровадження гПТ може оптимізувати надання допомоги онкологічним пацієнтам у рамках Національної системи охорони здоров'я України. Однак дослідники цієї проблеми наголошують на відсутності консенсусу високого рівня. Насамперед це зумовлено недостатньою кількістю клінічних досліджень з високим рівнем доказовості. Тому одним із актуальних завдань для нейроонкології є проведення масштабних проспективних рандомізованих досліджень, присвячених гіпофракційному опроміненню, які дадуть змогу сформулювати клінічні рекомендації з рівнем консенсусу, близьким до 100%.

Є побоювання щодо можливого збільшення променевої токсичності при використанні вищих РВД і скороченні часу опромінення. Необхідне глибоке розуміння, які саме радіобіологічні ефекти пов'язані зі зміною режиму фракціонування ПТ. У цьому зв'язку варта уваги проблема індивідуальної радіочутливості. Існують достовірні дані, які свідчать про значну варіабельність індивідуальної радіочутливості, що впливає на результати променевого лікування. У зв'язку з цим виникає ще одне важливе питання, пов'язане з радіобіологічними дослідженнями: яким чином співвідноситься радіочутливість пухлини і пацієнта? Відповідь на це запитання дасть змогу наблизити до вибору найоптимальнішого режиму фракціонування завдяки уніфікуванню підходів до індивідуалізації променевого лікування пацієнтів.

Усе викладене вище дає підставу стверджувати, що гПТ у пацієнтів із ГБ пов'язана з певними

позитивними клінічними ефектами, що зумовлює необхідність продовження аналізу результатів дослідження. На нашу думку, подальша розробка проблеми дасть змогу виявити категорії пацієнтів, які матимуть найбільшу користь від застосування гПТ, що супроводжуватиметься позитивним впливом на їхню виживаність та якість життя.

Висновки

Результати проведеного нами дослідження демонструють відсутність значущої різниці за виживаністю між групами сПТ і гПТ, що зумовлює доцільність застосування гПТ як складової мультиmodalного лікування первинної ГБ.

Медіана ЗВ у пацієнтів групи сПТ, гПТ, WBRT становила 15,0 (95% ДІ – 14,1–17,1) міс, 16,5 (95% ДІ – 14,1–18,8) міс, 8,7 (95% ДІ – 7,5–9,5) міс відповідно. Медіана ЗВ для загальної вибірки – 14,1 (95% ДІ – 12,8–15,5) міс.

За ЗВ групи сПТ і гПТ статистично значущо не відрізнялися ($p=0,06757$), але порівняно з групою WBRT встановлено статистично значущу різницю ($p=0,00000$).

Для груп сПТ і гПТ медіана БПВ становила 9,0 (95% ДІ – 9,0–10,0) та 9,0 (95% ДІ – 8,0–10,0) міс відповідно, для групи WBRT – 5,1 (95% ДІ – 4,0–6,0) міс.

За БПВ групи сПТ і гПТ статистично значуще відрізнялися від групи WBRT ($p=0,00000$), але не між собою ($p=0,43374$).

Ризик смерті для групи WBRT порівняно із групою сПТ був у 2,5 разу вищим (ВР – 2,5 (95% ДІ – 1,45–4,46)), порівняно з групою гПТ – у 3,5 разу вищим (ВР – 3,5 (95% ДІ – 2,09–5,88)).

Ризик прогресування для групи WBRT був у 2,8 разу вищим (ВР – 2,78 (95% ДІ – 1,63–4,74)) порівняно з групою сПТ і в 3,1 разу вищим (ВР – 3,12 (95% ДІ – 1,91–5,10)) – порівняно з групою гПТ.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Усі процедури, виконані хворим під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного і національного комітетів з етики та Гельсінській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам. Проведення дослідження затверджене Комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №3 від 6 червня 2016 року).

Інформована згода

Усвідомлена та добровільна письмова згода на участь у дослідженні отримана у кожного пацієнта.

Фінансування

Дослідження виконано без спонсорської підтримки.

Список літератури

- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol.* 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1-v100. doi: 10.1093/neuonc/noz150
- 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; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96. doi: 10.1056/NEJMoa043330
3. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*. 1978 Sep;49(3):333-43. doi: 10.3171/jns.1978.49.3.0333
 4. Burton E, Yusuf M, Gilbert MR, Gaskins J, Woo S. Failure to complete standard radiation therapy in glioblastoma patients: Patterns from a national database with implications for survival and therapeutic decision making in older glioblastoma patients. *J Geriatr Oncol*. 2020 May;11(4):680-687. doi: 10.1016/j.jgo.2019.08.014
 5. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, Salvati M, Muni R, Bozzao A, Lanzetta G, Scarpino S, Arcella A, Enrici RM. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol*. 2010 Dec;97(3):377-81. doi: 10.1016/j.radonc.2010.08.020
 6. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma--are we there yet? *Neuro Oncol*. 2013 Jan;15(1):4-27. doi: 10.1093/neuonc/nos273
 7. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarria P, Belka C. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol*. 2021 Feb 18;16(1):36. doi: 10.1186/s13014-021-01767-9
 8. Wick W, Osswald M, Wick A, Winkler F. Treatment of glioblastoma in adults. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Jul 25;11:1756286418790452. doi: 10.1177/1756286418790452
 9. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendzus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Zakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffietti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Mar;18(3):170-186. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z
 10. Amelio D, Lorentini S, Schwarz M, Amichetti M. Intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma: a systematic review on clinical and technical issues. *Radiother Oncol*. 2010 Dec;97(3):361-9. doi: 10.1016/j.radonc.2010.08.018
 11. Trone JC, Vallard A, Sotton S, Ben Mrad M, Jmour O, Magné N, Pommier B, Laporte S, Ollier E. Survival after hypofractionation in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2020 Jun 8;15(1):145. doi: 10.1186/s13014-020-01584-6
 12. Hanna C, Lawrie TA, Rogozińska E, Kernohan A, Jefferies S, Bulbeck H, Ali UM, Robinson T, Grant R. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 23;3(3):CD013261. doi: 10.1002/14651858.CD013261.pub2
 13. Nassiri F, Taslimi S, Wang JZ, Badhiwala JH, Dalcourt T, Ijad N, Pirouzmand N, Almenawer S, Stupp R, Zadeh G. Determining the Optimal Adjuvant Therapy for Improving Survival in Elderly Patients with Glioblastoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 1;26(11):2664-2672. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3359
 14. Guo L, Li X, Chen Y, Liu R, Ren C, Du S. The efficacy of hypofractionated radiotherapy (HFRT) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: A meta-analysis. *Cancer Radiother*. 2021 Apr;25(2):182-190. doi: 10.1016/j.canrad.2020.08.049
 15. Melo SM, Marta GN, Latorraca COC, Martins CB, Efthimiou O, Riera R. Hypofractionated radiotherapy for newly diagnosed elderly glioblastoma patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Nov 4;16(11):e0257384. doi: 10.1371/journal.pone.0257384
 16. Rodin D, Tawk B, Mohamad O, Grover S, Moraes FY, Yap ML, Zubizarreta E, Lievens Y. Hypofractionated radiotherapy in the real-world setting: An international ESTRO-GIRO survey. *Radiother Oncol*. 2021 Apr;157:32-39. doi: 10.1016/j.radonc.2021.01.003
 17. Atun R, Jaffray DA, Barton MB, Bray F, Baumann M, Vikram B, Hanna TP, Knaul FM, Lievens Y, Lui TY, Milosevic M, O'Sullivan B, Rodin DL, Rosenblatt E, Van Dyk J, Yap ML, Zubizarreta E, Gospodarowicz M. Expanding global access to radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(10):1153-86. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00222-3
 18. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, Graham J, Kirkbride P, Logue J, Malik Z, Money-Kyrle J, O'Sullivan JM, Panades M, Parker C, Patterson H, Scrase C, Staffurth J, Stockdale A, Tremlett J, Bidmead M, Mayles H, Naismith O, South C, Gao A, Cruickshank C, Hassan S, Pugh J, Griffin C, Hall E; CHHiP Investigators. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1047-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4
 19. Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R; Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):916-26. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70265-6
 20. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, Osoba D, Rossiter JP, Sahgal A, Hirte H, Laigle-Donadey F, Franceschi E, Chinot O, Golfopoulos V, Fariselli L, Wick A, Feuvret L, Back M, Tills M, Winch C, Baumert BG, Wick W, Ding K, Mason WP; Trial Investigators. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1027-1037. doi: 10.1056/NEJMoa1611977
 21. Gregucci F, Surgo A, Bonaparte I, Laera L, Ciliberti MP, Carbonara R, Gentile MA, Giraldi D, Calbi R, Caliandro M, Sasso N, D'Oria S, Somma C, Martinelli G, Surico G, Lombardi G, Fiorentino A. Poor-Prognosis Patients Affected by Glioblastoma: Retrospective Study of Hypofractionated Radiotherapy with Simultaneous Integrated Boost and Concurrent/Adjuvant Temozolomide. *J Pers Med*. 2021 Nov 4;11(11):1145. doi: 10.3390/jpm11111145
 22. Chidley P, Shanker M, Phillips C, Haghghi N, Pinkham MB, Whittle JR, Sia J. Moderately hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy with temozolomide for young and fit patients with glioblastoma: an institutional experience and meta-analysis of literature. *J Neurooncol*. 2022 Nov;160(2):361-374. doi: 10.1007/s11060-022-04151-z
 23. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet*. 2005 Jan 1-7;365(9453):82-93. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8
 24. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 1999 Jul 31;319(7205):312-5. doi: 10.1136/bmj.319.7205.312
 25. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Sep 5;113(35-36):597-603. doi: 10.3238/arztebl.2016.0597
 26. Lalani N, Jimenez RB, Yeap B. Understanding Propensity Score Analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Jul 1;107(3):404-407. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.02.638
 27. Lederman M. The early history of radiotherapy: 1895-1939. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981 May;7(5):639-48. doi: 10.1016/0360-3016(81)90379-5
 28. Mould RF. Invited review: the early years of radiotherapy with emphasis on X-ray and radium apparatus. *Br J Radiol*. 1995 Jun;68(810):567-82. doi: 10.1259/0007-1285-68-810-567