

© К.Е. Медведева¹, И.А. Гулидов¹, А.А. Лемаева¹, С.А. Иванов^{1,2},
А.Д. Каприн^{2,3,4}

Безопасность и эффективность повторного облучения глиом высокой степени злокачественности активным сканирующим пучком протонов

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Kira E. Medvedeva¹, Igor A. Gulidov¹, Alena A. Lemaeva¹, Sergei A. Ivanov^{1,2},
Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

Safety and Efficacy of Re-irradiation with Pencil Beam Scanning Proton Therapy for High-Grade Glioma

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

³Peoples Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Лечение рецидивирующих высокозлокачественных глиом (ВЗГГМ) остается сложной клинической проблемой из-за высокой частоты рецидивов и ограниченных возможностей терапии. Повторное облучение, в частности протонной терапией, представляет перспективный, но недостаточно изученный подход к улучшению выживаемости данной группы пациентов.

Цель. Оценка безопасности и эффективности повторного облучения высокозлокачественных глиом головного мозга (ВЗГГМ) активным сканирующим пучком протонов.

Материалы и методы. Для анализа отобраны 63 пациента с рецидивами ВЗГГМ (Grade III–IV), получавшие повторное облучение на комплексе протонной терапии «Прометейс». Суммарная очаговая доза (СОД) составила 50,7 Гр (эквивалентно 56 Гр с учетом относительной биологической эффективности (ОБЭ)). Оценка эффективности проводилась по общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Токсичность оценивалась по частоте лучевых реакций.

Результаты. Медиана ОВ составила 11,1 мес., однолетняя выживаемость — 48,4 %, двухлетняя — 21,5 %. Медиана ВБП составила 6 мес., однолетняя ВБП — 40,4 %, двухлетняя — 19,3 %. Частота радионекроза — 4,8 %. Анализ прогностических факторов выявил значимое влияние возраста, общего соматического статуса и гистологического типа опухоли на выживаемость.

Выводы. Повторное облучение протонами является безопасным и эффективным методом лечения рецидивов

Introduction. The management of recurrent high-grade gliomas (HGGs) remains a significant clinical challenge due to the high recurrence rate and limited treatment options. Re-irradiation, particularly with proton beam therapy, represents a promising yet underexplored strategy for improving survival outcomes in this patient population.

Aim. To evaluate the safety and efficacy of re-irradiation using pencil beam scanning proton therapy for recurrent HGGs of the brain.

Materials and Methods. We analyzed 63 patients with recurrent HGGs (Grade III–IV) who underwent proton re-irradiation using the “Prometheus” proton therapy system. The total dose (TD) was 50.7 Gy (RBE-weighted 56 Gy based on relative biological effectiveness). Treatment outcomes were assessed through overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Toxicity was evaluated according to radiation-induced adverse events.

Results. Median OS was 11.1 months, with 1- and 2-year survival rates of 48.4 and 21.5 % respectively. Median PFS was 6 months, with 1- and 2-year PFS rates of 40.4 % and 19.3 %. The radionecrosis incidence was 4.8 %. Prognostic analysis identified significant associations between survival outcomes and age, performance status, and tumor histology.

Conclusion. Proton beam re-irradiation demonstrates favorable safety and efficacy for recurrent HGGs, show-

ВЗГГМ, демонстрирующим приемлемую токсичность и увеличение показателей выживаемости.

Ключевые слова: протонная терапия; повторное облучение; глиома; глиобластома

Для цитирования: Медведева К.Е., Гулидов И.А., Лемаева А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Безопасность и эффективность повторного облучения глиом высокой степени злокачественности активным сканирующим пучком протонов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2427

✉ Контакты: Медведева Кира Евгеньевна, dr.medvedeva.mrrc@gmail.com

Введение

Высокозлокачественные глиомы головного мозга (ВЗГГМ, Grade III–IV) представляют собой одну из наиболее агрессивных форм первичных опухолей центральной нервной системы. Глиобластома, наиболее распространенный тип ВЗГГМ, характеризуется высокой частотой рецидивирования и инфильтративным ростом, что делает ее лечение крайне сложным. Средняя выживаемость пациентов с глиобластомой составляет около 15 мес., при этом лишь 25 % достигают двухлетнего рубежа выживаемости [1].

При выявлении рецидива заболевания возможно проведение повторного хирургического лечения, смена линии химиотерапии либо повторное облучение рецидивной опухоли. Однако хирургическое лечение не всегда осуществимо из-за высокого риска ухудшения неврологического статуса пациента, а возможности лекарственной терапии часто ограничены из-за развития резистентности опухоли. В таких случаях альтернатив для лечения пациентов с ВЗГГМ почти не остается. Помимо эффективности терапии в отношении рецидивной опухоли, важным аспектом лечения является сохранение приемлемого качества жизни. Это напрямую связано с минимизацией нейротоксичности проводимого лечения, особенно при использовании лучевой терапии [2].

Повторное облучение рецидивных опухолей является перспективным методом, однако его применение ограничено риском лучевых осложнений. Протонная терапия, благодаря физическим свойствам пучка и особенностям пространственного распределения частиц, позволяет минимизировать дозу на здоровые ткани, что делает ее оптимальным вариантом для проведения повторного облучения [3, 4]. Цель данного исследования — оценка безопасности и эффективности повторного облучения ВЗГГМ активным сканирующим пучком протонов.

Материалы и методы

В анализ были включены 63 пациента в возрасте от 24 до 69 лет (средний возраст — $45,0 \pm 12,6$ года), у которых на момент

ing acceptable toxicity profiles and improved survival outcomes.

Keywords: proton therapy; re-irradiation; glioma; glioblastoma

For Citation: Kira E. Medvedeva, Igor A. Gulidov, Alena A. Lemaeva, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. Safety and efficacy of re-irradiation with pencil beam scanning proton therapy for high-grade glioma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2427

повторного облучения было подтверждено наличие глиальных опухолей высокой степени злокачественности (Grade III–IV). При этом у 11 пациентов (17,5 %) изначально были диагностированы глиомы низкой степени злокачественности (Grade I–II), которые со временем трансформировались в высокозлокачественные. Абсолютное большинство рецидивных опухолей в нашем исследовании располагалось в коре больших полушарий головного мозга.

Преобладающим типом опухолей (60,4 % случаев) была глиобластома, 33,3 % составила анапластическая астроцитома, и 6,3 % — олигодендроглиома.

Длительность анамнеза заболевания от момента первоначальной диагностики до проведения повторного облучения составила от 12 мес. до 18 лет, медиана данного показателя составила 27 мес. (95 % ДИ: 19–57 мес.). Объем опухоли составил, в среднем, $100,3 \text{ см}^3$ (41,9–220,4 см^3). Повторное хирургическое лечение до начала протонной терапии проводилось 21 пациенту (33,3 %, 95 % ДИ 22,0–46,3).

Диагноз был установлен на основе результатов морфологических и иммуногистохимических исследований, а также данных позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ–КТ) с использованием метионина либо тирозина. Критерии включения в исследование предусматривали возраст пациентов старше 18 лет, подтверждение рецидива опухоли с использованием ПЭТ–КТ для исключения радионекроза, интервал между первым и повторным курсом лучевой терапии не менее 12 мес., а также общий соматический статус пациентов по шкале Карновского в диапазоне от 70 до 90 баллов.

Лечение проводилось на комплексе протонной терапии «Прометеус» (АО «Протом»), оборудованном синхротроном, системой позиционирования пациентов и собственной системой дозиметрического планирования. Для каждого пациента изготавливались индивидуальные термopластические фиксирующие маски, обеспечивающие точность позиционирования в пределах $\pm 0,5 \text{ мм}$. Суммарная очаговая доза (СОД) составила 50,7 Гр, что эквивалентно 56 Гр с учетом относительной биологической эффективности

(ОБЭ) протонов, равной 1,1. Разовая очаговая доза (РОД) составила 1,8 Гр (эквивалентно 2 Гр). Планирование лечения основывалось на данных зарегистрированных изображений топометрической КТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием и ПЭТ–КТ. Запланированный объем облучения (РТV) включал отступы 0,3 см от биологического объема опухоли, определяемого зоной накопления контраста на T1-взвешенных изображениях МРТ и зоной накопления радиофармпрепарата на ПЭТ–КТ. При планировании учитывались критически важные структуры, такие как ствол головного мозга, зрительные пути и общий объем головного мозга.

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: общая выживаемость (ОВ) — время с момента начала повторного курса облучения до смерти пациента или последнего катамнестического осмотра; выживаемость без прогрессирования (ВБП) — время с момента начала лучевой терапии до появления локального прогрессирования. Токсичность оценивалась по частоте и степени выраженности острых и поздних лучевых реакций, включая радионекроз, радиодерматит и алопецию. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана — Майера, а прогностические факторы оценивались с помощью логистической регрессии. Все данные обрабатывались с использованием программы StatTech v. 3.1.6.

Результаты

Повторное облучение в запланированном объеме завершено у всех 63 пациентов (100 %). Медиана наблюдения за больными от момента

завершения курса протонной терапии составила 10,4 мес. (от 1,2 до 51,5 мес.).

На момент завершения катамнестического наблюдения в живых оставалось 13 пациентов (20,6 %), умерло 50 (79,4 %). Шесть человек из группы исследования погибли по причинам, не связанным с основным заболеванием.

Медиана ОВ составила 11,1 мес. (95 % ДИ: 7,9–16,0). Однолетняя выживаемость достигла 48,4 % (95 % ДИ: 35,1–60,5), а двухлетняя — 21,5 % (95 % ДИ: 11,6–33,5). Кривая общей выживаемости всех пациентов исследуемой группы представлена на рис. 1.

Учитывая, что 12 % пациентов погибли по причинам, не связанным с наличием основного заболевания, нами была оценена общая болезнь-специфическая выживаемость, вычисленная с исключением этих пациентов. Анализ показал, что медиана болезнь-специфической выживаемости составила 12,2 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 7,9–18,0 мес.).

В связи с тем, что медиана наблюдения в исследовании составила 10,1 мес., была проведена оценка однолетней и двухлетней выживаемости пациентов в исследуемой группе. Кривая болезнь-специфической выживаемости отражена на рис. 2.

Медиана ВБП составила 6 мес. (95 % ДИ: 5–14). Однолетняя ВБП — 40,4 % (95 % ДИ: 27,3–57,1), двухлетняя — 19,3 % (95 % ДИ: 9,4–31,8), трехлетняя — 12,9 % (95 % ДИ: 3,6–28,3). Однолетняя выживаемость составила 48,4 % (95 % ДИ: 35,1–60,5). Двухлетняя выживаемость — 21,5 % (95 % ДИ: 11,6–33,5). График выживаемости без прогрессирования приведен на рис. 3.

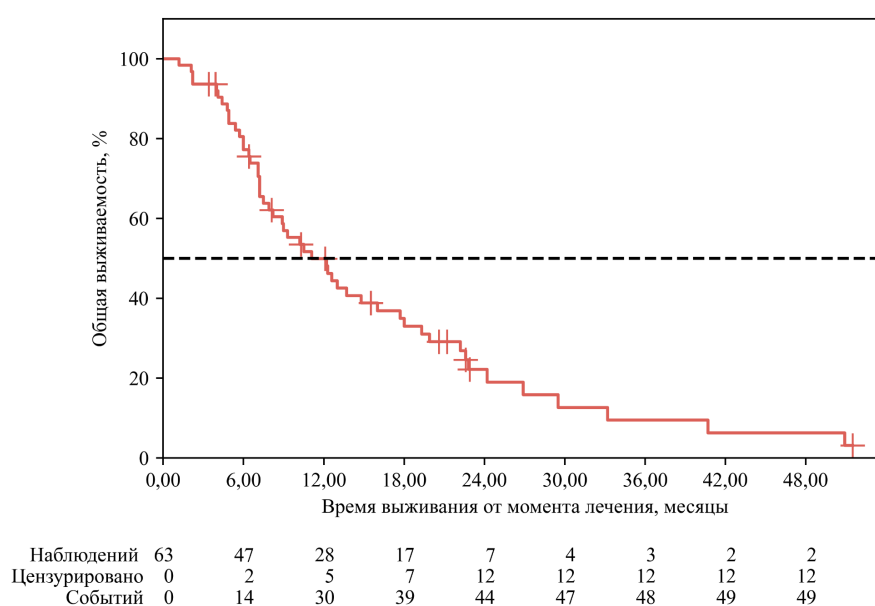


Рис. 1. Общая выживаемость в исследуемой группе (Каплан — Майер)

Fig. 1. Overall survival in the study group (Kaplan-Meier curve)

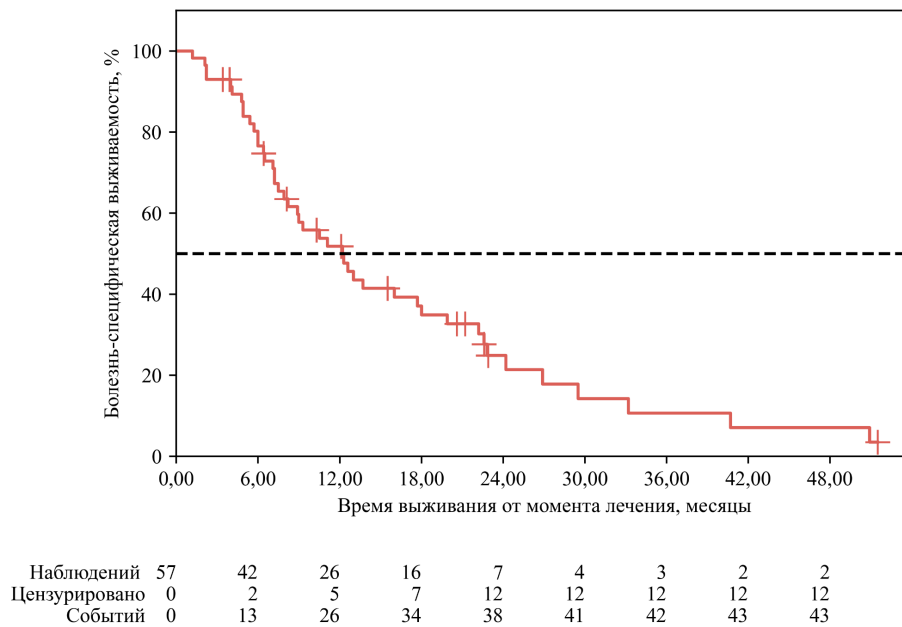


Рис. 2. Общая болезнь-специфическая выживаемость в группе n = 57 (Каплан — Майер)

Fig. 2. Overall disease-specific survival in the study group (n=57) (Kaplan-Meier curve)

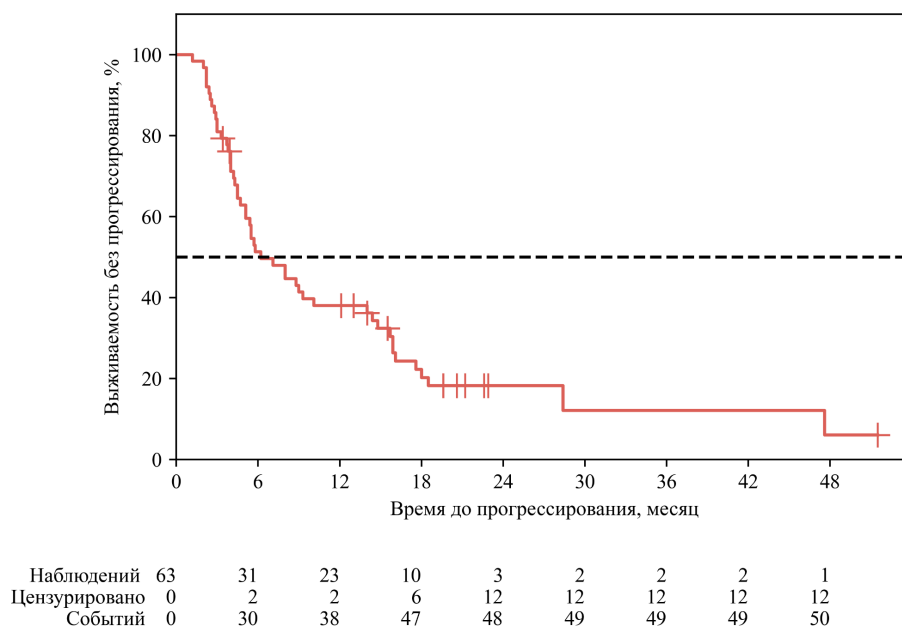


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе (n = 63) (Каплан — Майер)

Fig. 3. Progression-free survival in the study group (n = 63) (Kaplan-Meier curve)

Данные свидетельствуют о том, что повторное облучение протонами позволяет значительно продлить период без прогрессирования заболевания, что особенно важно для пациентов с рецидивами глиобластомы, где стандартные методы лечения часто оказываются неэффективными [3].

Частота радионекроза составила 4,8 % (три случая), что значительно ниже, чем при использовании фотонной терапии, где частота данного осложнения при подведении сопоставимой дозы достигает 12 % [5].

Это связано с особенностями пространственного распределения протонов, точным планированием лечения, использованием ПЭТ-КТ для дифференциации рецидива и постлучевых изменений, а также применением принципа ALARA (*as low as reasonably achievable*), который минимизирует дозу на окружающие здоровые ткани.

Острые лучевые реакции, такие как радиодерматит и алопеция, наблюдались у 32 и 45 % пациентов соответственно. Радииодерматит чаще всего возникал у пациентов с опухолями, расположенными в конвекситальной части больших

полушарий головного мозга, где изодоза 20 Гр приходилась на кожу головы. Алопеция также была связана с расположением опухоли и дозой облучения, однако эти реакции были временными и не требовали прерывания лечения.

Поздние лучевые осложнения, такие как нейрокогнитивные нарушения или тяжелый радионекроз, требующие хирургического вмешательства, отсутствовали. Это подтверждает безопасность протонной терапии при повторном облучении, особенно в сравнении с фотонной терапией, где риск поздних осложнений значительно выше.

Анализ прогностических факторов показал, что возраст пациентов, их общий соматический статус и гистологический тип опухоли оказывают значительное влияние на выживаемость. Пациенты моложе 43 лет имели медиану общей выживаемости на 3,7 мес. больше по сравнению с пациентами старшего возраста (95 % ДИ: 1,006–1,058, $p = 0,016$), что может быть обусловлено лучшими компенсаторными возможностями организма у более молодых пациентов и меньшим количеством сопутствующих заболеваний. Кроме того, больные с высоким функциональным статусом по шкале Карновского (≥ 80 баллов) демонстрировали на 40 % более высокую выживаемость (95 % ДИ: 0,063–0,452, $p < 0,001$). Это подчеркивает важность общего состояния пациента для прогноза, т. к. пациенты с меньшим неврологическим дефицитом и лучшим общим состоянием легче переносят лечение и имеют больше шансов на положительный исход. В дополнение к этому, больные с исходными глиомами низкой степени злокачественности (Grade I–II), которые трансформировались в высокозлокачественные, имели медиану общей выживаемости на 20,2 мес. больше, нежели с первичными ВЗГГМ (95 % ДИ: 0,111–0,822, $p = 0,019$). Это может быть связано с более длительным периодом до малигнизации и лучшим ответом на лечение у таких пациентов.

Обсуждение

Развитие технологий визуализации и совершенствование методов радиотерапии в последние годы позволяет обеспечить прецизионность облучения рецидивных опухолей, что повлияло и на отношение к повторному проведению лучевого лечения, которое доказало свою эффективность при выявлении рецидива заболевания. При облучении опухоли, расположенной интракраниально, основную сложность представляет соблюдение баланса между эффективностью проводимой терапии и ее безопасностью в отношении критических структур головного мозга.

Токсичность лучевого лечения связана с суммарной дозой, подводимой на орган, объемом облучения и конформностью подведения дозы.

На сегодняшний день в мире накоплен значительный опыт использования фотонной терапии для повторного облучения злокачественных глиом, однако количество исследований, посвященных протонной терапии в данном аспекте, остается сравнительно небольшим. Тем не менее, большинство авторов едины во мнении касательно того, что использование метода протонной терапии является наиболее перспективным для повторного облучения рецидивных интракраниальных опухолей [3, 4, 6, 7, 8, 9].

Целью нашего исследования являлась оценка результатов лечения больных с высокозлокачественными глиомами за счет проведения повторных курсов лучевого лечения с использованием активного сканирующего пучка протонов. В соответствии с поставленной целью задачи включили в себя оценку переносимости и токсичности, оценку эффективности лечения по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, оценку факторов прогноза выживаемости и сравнение планов протонной и фотонной терапии по параметрам дозного распределения.

Важной особенностью нашей работы, не учтенной в большинстве других исследований, является относительная гомогенность группы по признаку злокачественности облучаемой опухоли — включены исключительно пациенты с морфологически подтвержденными рецидивными глиомами высокой степени злокачественности (Grade III–IV). Стоит отметить, что в большинстве рассмотренных нами работ исследуемые группы включали пациентов как с низкой, так и с высокой степенью злокачественности, что делает их несопоставимыми в плане факторов прогноза [6, 10, 11].

Одной из проблем повторного облучения является сложность расчета объективной кумулятивной дозы. Это связано с необходимостью детального анализа плана предшествующего лечения, что возможно не во всех случаях. Именно поэтому минимализация подводимой дозы на орган риска дает шанс на эффективное применение повторного облучения, что доказано нами на клинических примерах.

Выбранный режим основывается на данных о возможности безопасного подведения кумулятивной дозы в пределах 120 Гр. На основании анализа многочисленных исследований был сделан вывод о том, что к увеличению общей и безрецидивной выживаемости приводит повышение кумулятивной дозы. Однако, учитывая дозиметрические особенности планирования различных методов лучевой терапии, эскалация

дозы повторного облучения без существенного увеличения частоты осложнений становится возможной только при использовании метода протонной терапии [12, 13].

Средняя выживаемость пациентов после диагностирования ВЗГГМ составляет порядка 15 мес., и лишь 25 % больных достигают двухлетнего рубежа выживаемости [1]. Таким образом, пациенты, включенные в наше исследование, уже в некоторой степени имеют благоприятные факторы прогноза, т. к. абсолютное большинство из них преодолело порог в 12 мес. с момента диагностики заболевания, а медиана времени до рецидива составила 26 мес.

Всем пациентам было проведено комбинированное либо комплексное лечение до диагностики рецидива. Ввиду того, что они получали системную терапию в соответствующих течению заболевания режимах в разные сроки, провести анализ в зависимости от данного показателя было невозможно.

У 10 пациентов, что составляет 16,7 % исследуемой группы, первично определялись глиомы низкой степени злокачественности, которые подверглись трансформации с увеличением степени злокачественности с течением анамнеза. По литературным данным, порядка 40 % глиом Grade I–II малигнизируются в течение 10-летнего срока наблюдения [14]. Именно это определяло диапазон длительности анамнеза в нашем исследовании сроками от 12 мес. до 18 лет.

Одним из основных подходов, применяющихся в случаях рецидива, является повторная резекция опухоли. Данное хирургическое лечение было проведено в 20 случаях и выполнялось преимущественно с циторедуктивной целью. В остальных случаях повторное хирургическое лечение не осуществлялось в связи с риском развития грубого неврологического дефицита. Однако вывод о степени злокачественности опухоли делался на основании соответствующего индекса накопления радиофармпрепарата при проведении ПЭТ–КТ.

В ходе проведения исследования нами была получена возможность оценить не только безопасность и эффективность, но также возможные факторы прогноза, способные повлиять на выживаемость пациентов.

Учитывая, что прогрессирование заболевания было причиной смерти в 44 из 60 наблюдений, и шесть смертей связаны с неспецифическими причинами, нами был проведен анализ общей выживаемости и общей болезнь-специфической выживаемости.

Обращает на себя внимание, что время наступления прогрессирования опухоли при повторном облучении коррелирует с имеющимися данными о периоде наступления прогрессирования

при первичном облучении ВЗГГМ и составляет, в среднем, от 8 до 10 мес. [1].

Учитывая средние сроки общей и безрецидивной выживаемости пациентов с ВЗГГМ после комплексного лечения, полученные нами результаты свидетельствуют о возможности существенного продления жизни пациентов с изначально крайне неблагоприятным прогнозом [15].

Анализ литературы наглядно демонстрирует, что использование метода протонной терапии приводит как к увеличению общей, так и безрецидивной выживаемости, в среднем, на 6 мес. по сравнению с фотонной терапией [3, 4, 5, 7, 8, 13].

При оценке факторов, влияющих на выживаемость, статистически значимыми оказались возраст ($p = 0,016$), общесоматический статус пациента ($p < 0,001$) и гистологический тип опухоли, выявляемый до прогрессирования ($p = 0,019$).

Обращает на себя внимание средний возраст пациентов в исследуемой группе — 44,8 года, в то время как, согласно данным по эпидемиологии злокачественных опухолей, средний возраст составляет 53,5 года [16].

Так, в случае, если пациенты исследуемой группы были моложе 43 лет, медиана срока дожития была на 3,7 мес. дольше, чем в группе пациентов старше определенного в нашем исследовании возраста. По всей видимости, это объясняется наличием больших ресурсов к восстановлению у пациентов помоложе. В более ранних исследованиях, посвященных оценке факторов, оказывающих влияние на выживаемость как при первичных, так и при рецидивных ВЗГГМ, возраст пациентов также оценивался как один из наиболее значимых [17, 18].

При анализе влияния общесоматического статуса было отмечено, что отсутствие неврологического дефицита и общих симптомов заболевания оказали положительное влияние на продолжительность жизни. Данный фактор также оценивался как значимый практически во всех известных нам исследованиях [18].

Наиболее интересными и важными, на наш взгляд, стали данные о том, что пациенты с глиомами низкой степени злокачественности (НЗГГМ) в начале анамнеза обладали существенными различиями в показателях выживаемости с группой пациентов, первично имевших ВЗГГМ, достигшими разницы в 20,2 мес. Известно, что прогноз выживаемости пациентов с глиомами Grade I–II более благоприятен, чем у пациентов с глиомами Grade III–IV. Хотя больные с НЗГГМ имеют более длительный срок выживаемости, нежели с ВЗГГМ, естественным течением опухолевого процесса является анапластическая конверсия или дедифференцировка с повышением

степени злокачественности, в среднем, примерно через 4–5 лет после постановки диагноза. Также имеются данные, согласно которым проведение лучевой терапии в адъювантном режиме после хирургического лечения НЗГГМ способно отсрочить злокачественную трансформацию, а также улучшить показатели выживаемости после ее наступления. Несмотря на то, что все пациенты исследуемой группы на момент повторного облучения имели подтвержденные ВЗГГМ, прогноз выживаемости имел различия.

К аналогичным выводам привели более ранние исследования, связанные с исследованием прогноза выживаемости у пациентов с рецидивами глиом [14, 19, 20, 21].

Одним из наиболее значимых факторов, также подтвержденных другими исследователями, является временной период между курсами лучевого лечения. Доказано, что срок с момента предшествующего лечения менее 12 мес. ассоциирован с более высоким риском поздних лучевых осложнений. Это повлияло на выбор данного срока как минимально допустимого при отборе пациентов в исследуемой группе. Учитывая достаточно большой диапазон между предшествующим и повторным облучением в нашем исследовании, временной фактор оказался статистически незначимым, что, по-видимому, объясняется восстановлением большинства постлучевых изменений тканей головного мозга в период до 12 мес. Однако, оценивая результаты поздней токсичности, можно удостовериться в целесообразности соблюдения этого срока при проведении повторного облучения у данной группы пациентов с применением исследуемого метода.

При оценке переносимости и токсичности повторного облучения с использованием активного сканирующего пучка протонов нами отмечена приемлемая частота ранних и поздних лучевых реакций и осложнений. Ни одному из пациентов исследуемой группы не было прервано лечение в связи с непереносимостью.

Появление радиодерматитов и алопеции в большинстве случаев связано с расположением опухоли в конвексительной части больших полушарий, в связи с чем даже при высоком градиенте дозы, характерном для протонной терапии, изодоза 20 Гр приходилась на кожу головы, вызывая данные реакции.

Развитие радионекроза головного мозга было зафиксировано в 4,8 % случаев исследования. По данным различных авторов, частота радионекроза при фракционированном повторном облучении зависит от объема, режима фракционирования и дозы облучения. При использовании аналогичного режима фракционирования с использованием фотонной терапии на группе

из 111 пациентов в исследовании Gupta и соавт. частота радионекрозов достигает 12 %. Необходимо отметить, что вариативность частоты радионекрозов в рассмотренных нами исследованиях от 0 до 60 % связана, прежде всего, с малым количеством пациентов в исследуемых группах [5].

Хотя в нашей работе не проводился анализ исхода в зависимости от системной терапии, известно, что большинство пациентов получали бевацизумаб в рамках лечения до либо после проведения повторного облучения. Таким образом, назначение препарата, применяющегося для профилактики и лечения радионекроза, могло повлиять на частоту развития реакций поздней лучевой токсичности. Следует отметить, что применение бевацизумаба на фоне повторного облучения доказало в настоящее время свою эффективность как в повышении общей выживаемости, так и в снижении частоты радионекроза при повторном облучении ВЗГГМ [22, 23].

Заключение

Результаты исследования подтверждают: повторное облучение протонами является безопасным и эффективным методом лечения рецидивов глиом. Ключевые преимущества метода включают высокую конформность дозы, минимальный риск радионекроза и возможность дозной эскалации. Перспективы дальнейших исследований заключаются во внедрении гибридных протоколов, сочетающих протонную терапию с таргетной или иммунотерапией, а также проведении многоцентровых исследований для валидации результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и биоэтики

Проведение исследования и лечение пациентов осуществлялось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и проведение лечения. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба № 327 от 24.10.2018.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study and treatment of patients were conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. All patients signed voluntary informed consent to participate in the study and receive treatment. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the

A. Tsyb Medical Radiological Research Center (Protocol No. 327, October 24, 2018).

Участие авторов

Медведева К.Е. — лечение пациентов, проведение статистического анализа, написание рукописи;

Гулидов И.А. — существенный вклад в дизайн исследования, научное руководство, редакция статьи;

Лемаева А.А. — лечение пациентов описанной группы;

Иванов С.А. — научное редактирование статьи;

Каприн А.Д. — научное редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Medvedeva K.E. — patients' treatment, statistical analysis, manuscript drafting;

Gulidov I.A. — significant contribution to the study design, scientific supervision, and critical revision of the manuscript;

Lemaeva A.A. — clinical management of the patient cohort;

Ivanov S.A. — scientific editing of the manuscript;

Kaprin A.D. — critical revision of the manuscript.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rabab'h O., Al-Ramadan A., Shah J., et al. Twenty Years After Glioblastoma Multiforme Diagnosis: A Case of Long-Term Survival. *Cureus*. 2021; 13(6): e16061.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.16061>.-URL: <https://www.cureus.com/articles/60104-twenty-years-after-glioblastoma-multiforme-diagnosis-a-case-of-long-term-survival#!>.
- Измайлов Т.Р. Стандарты лучевого лечения глиобластом. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13(3s1): 77-79.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-77-79>.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1188>. [Izmailov T.R. Standards of radiation treatment of glioblastomas. *Malignant Tumors*. 2023; 13(3s1): 77-79.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-77-79>.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1188> (in Rus)].
- Amelio D., Scratoni D., Farace P., et al. Proton therapy reirradiation in difficult-to-treat recurrent glioblastoma. *International Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(2): E63-E64.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.741>.-URL: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(17\)31793-5/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(17)31793-5/fulltext).
- Macdonald T., Sackett J., Gaskill-Shipley M., et al. Neurologic events and outcomes in patients receiving proton and photon reirradiation for high grade non-codeleted gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023; 117(2S): e133-e134.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.06.936>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301623053701?via%3Dihub>.
- Gupta T., Maitre M., Maitre P., et al. High-dose salvage re-irradiation for recurrent/progressive adult diffuse glioma: healing or hurting? *Clin Transl Oncol*. 2021; 23(7): 1358-1367.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02526-0>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33528810/>.
- Galle J.O., McDonald M.W., Simoneaux V., Buchsbaum J.C. Reirradiation with proton therapy for recurrent gliomas. *Int J Part Ther*. 2015; 2(1): 11-18.-DOI: <https://doi.org/10.14338/THEIJPT-14-00029.1>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2331518024000118>.
- Saeed A., Kharinar M., Sharma A., et al. Clinical outcomes in patients with recurrent glioblastoma treated with proton beam therapy reirradiation: Analysis of the multi-institutional proton collaborative group registry. *Adv Radiat Oncol*. 2020; 5(5): 978-983.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.022>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083661/>.
- Press R., Halasz L., Vargas C., et al. Outcomes after proton therapy reirradiation for malignant glioma: Prospective analysis of over 100 patients from the Proton Collaborative Group. *Adv Radiat Oncol*. 2021; 5: 978-983.-DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-499865/v1>.-URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-499865/v1>.
- McGovern S., Luo D., Johnson M., et al. Prospective trial of conventionally fractionated dose constraints for re-irradiation of primary brain tumors. *Pract Radiat Oncol*. 2023; 13(3): 231-238.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.12.006>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36596356/>.
- Mizumoto M., Okumura T., Ishikawa E., et al. Reirradiation for recurrent malignant brain tumor with radiotherapy or proton beam therapy: Technical considerations based on experience at a single institution. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2013; 189(8): 656-663.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0390-6>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824106/>.
- Desai B., Rockne M., Rademaker A., et al. Overall survival (OS) and toxicity outcomes following large-volume re-irradiation using proton therapy (PT) for recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(1): S286.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.971>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301614016228?via%3Dihub>.
- Mayer R., Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(5): 1350-1360.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.015>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037587/>.
- Navarria P., Minniti G., Clerici E., et al. Re-irradiation for recurrent glioma: outcome evaluation, toxicity and prognostic factors assessment. A multicenter study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO). *J Neurooncol*. 2019; 142(1): 59-67.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03059-x>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515706/>.
- Nakasu S., Nakasu Y. Malignant progression of diffuse low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis on incidence and related factors. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2022; 62(4): 177-185.-DOI: <https://doi.org/10.2176/jns-nmc.2021-0313>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35197400/>.
- Goff K.M., Zheng C., Alonso-Basanta M. Proton radiotherapy for glioma and glioblastoma. *Chinese Clinical Oncology*. 2022; 11(6).-DOI: <https://doi.org/10.21037/cco-22-92>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36632979/>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Москва. 2023: 275. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow. 2013: 275 (In Rus)].

17. Combs S.E., Niyazi M., Adeberg S., et al. Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK). *Cancer Med.* 2018; 7(5): 1742-1749.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1425>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573214/>.
18. Jilla S., Prathipati A., Subramanian B.V., et al. Impact of various prognostic factors on survival in glioblastoma: tertiary care institutional experience. *Ecancermedical-science.* 2022; 16: 1386.-DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1386>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35919238/>.
19. Liu Y., Chen H., Li G., et al. Radiotherapy delays malignant transformation and prolongs survival in patients with IDH-mutant gliomas. *Cancer Biol Med.* 2022; 19(10): 1477-1486.-DOI: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0472>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36350001/>.
20. Сарычева М.М., Важенин А.В., Мозерова Е.Я., et al. Трансформация глиом низкой степени злокачественности в высоко злокачественные глиомы головного мозга. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2020; 20(2): 129-143. -URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/transformatsiya-gliom-nizkoy-stepeni-zlokachestvennosti-v-vysoko-zlokachestvennye-gliomy-golovnogo-mozga>. [Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Mozzerova E.Ya., et al. Transformation of low-grade malignant gliomas into highly malignant brain gliomas. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.* 2020; 20(2): 129-143.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/transformatsiya-gliom-nizkoy-stepeni-zlokachestvennosti-v-vysoko-zlokachestvennye-gliomy-golovnogo-mozga> (in Rus)].
21. Gulidov I., Gordon K., Semenov A., et al. Proton re-irradiation of unresectable recurrent brain gliomas: clinical outcomes and toxicity. *J BUON.* 2021; 26(3): 970-976.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34268961/>.
22. Helis C.A., Prim S.N., Cramer C.K., et al. Clinical outcomes of dose-escalated re-irradiation in patients with recurrent high-grade glioma. *Neurooncol Pract.* 2022; 9(5): 390-401.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nop/npac032>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36134018/>.
23. Солодкий В.А., Измайлов Т.Р., Полушкин П.В. Сравнение эффективности протонной и фотонной терапии у пациентов с глиомами головного мозга. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20(2): 127-135.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-127-135>.-URL: https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/1765?locale=ru_RU. [Solodkiy V.A., Izmailov T.R., Polushkin P.V. Сравнение эффективности протонной и фотонной терапии у пациентов с глиомами головного мозга. *Siberian Journal of Oncology.* 2021; 20(2): 127-135.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-127-135>.-URL: https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/1765?locale=ru_RU (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 02.07.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 14.08.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Authors information / ORCID

Кира Евгеньевна Медведева / Kira E. Medvedeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6844-3076>, eLibrary SPIN: 4547-5933, Researcher ID (WOS): ABG-5071-2020, Author ID (Scopus): 57209497853.

Игорь Александрович Гулидов / Igor A. Gulidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>, eLibrary SPIN: 2492-5581, Researcher ID (WOS): P-6870-2018, Author ID (Scopus): 597359.

Алена Алексеевна Лемаева / Alyona A. Lemaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2864-1211>, eLibrary SPIN: 4009-9167.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergei A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, eLibrary SPIN: 4264-5167, Researcher ID (WOS): N-8221-2017, Author ID (Scopus): 16070399200.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, Author ID (Scopus): 6602709853.

