

Для цитирования: Белоконов С.В., Гулидов И.А., Гоголин Д.В., Медведева К.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Повторная лучевая терапия на фоне приема бевацизумаба в лечении рецидивов глиобластомы. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(1): 142–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-142-154
For citation: Belokon S.V., Gulidov I.A., Gogolin D.V., Medvedeva K.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Re-irradiation combined with bevacizumab in the treatment of glioblastoma recurrence. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(1): 142–154. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-142-154

ПОВТОРНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ НА ФОНЕ ПРИЕМА БЕВАЦИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ГЛИОБЛАСТОМЫ

С.В. Белоконов¹, И.А. Гулидов¹, Д.В. Гоголин¹, К.Е. Медведева¹,
С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
Россия, 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
2-й Боткинский пр-д, 3, г. Москва, 125284, Россия

Аннотация

Введение. Глиобластома остается заболеванием с плохим прогнозом. Ввиду высокой агрессивности опухоли, несмотря на комплексный подход к лечению заболевания, практически неизбежен рецидив. До сих пор не существует единого стандарта лечения рецидивов глиобластомы, многие руководства рекомендуют ведение данных пациентов в рамках клинических исследований. Имеется множество подходов, таких как хирургическое вмешательство, лучевая терапия, системная или локальная химиотерапия или лечение таргетными препаратами, различные стратегии иммунотерапии, применение низкоинтенсивных среднечастотных электрических полей, а также их комбинации. Сочетание двух неинвазивных методик: повторной лучевой терапии и таргетной терапии бевацизумабом, остается наиболее часто применяемым подходом у данной группы пациентов, потенциал которого до конца не раскрыт. **Цель исследования** – анализ литературных данных по использованию повторной лучевой терапии с бевацизумабом в качестве лечебной опции у пациентов с глиобластомой. **Материал и методы.** Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, E-library, Scopus, PubMed и Google Scholar. **Результаты.** Определено текущее состояние проблемы, проанализированы данные по повторной лучевой терапии с конкурентным и/или адъювантным приемом бевацизумаба при лечении рецидивов глиобластомы, сопоставлены различные режимы их применения, описаны перспективы и возможные пути решения проблем данной терапевтической опции. **Заключение.** Повторная лучевая терапия с сопутствующим приемом бевацизумаба может обеспечить более безопасное лечение рецидивов глиобластомы, в том числе большого объема, с приемлемыми показателями токсичности, в частности радиационного некроза, особенно при использовании соответствующего графика фракционирования.

Ключевые слова: глиобластома, повторная лучевая терапия, протонная терапия, таргетная терапия, рецидив высокозлокачественной глиомы.

RE-IRRADIATION COMBINED WITH BEVACIZUMAB IN THE TREATMENT OF GLIOBLASTOMA RECURRENCE

S.V. Belokon¹, I.A. Gulidov¹, D.V. Gogolin¹, K.E. Medvedeva¹, S.A. Ivanov^{1,2},
A. D. Kaprin^{2,3,4}

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia
10, Marshala Zhukova St., Obninsk, 249031, Russia

²RUDN University

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia

⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia

3, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Background. Glioblastoma (GB) remains an aggressive disease with a poor prognosis. Despite a comprehensive approach to the treatment of the primary disease, recurrence is almost inevitable. There is still no standard of care for GB recurrence, and many guidelines recommend treating these patients within clinical trials. There are various treatment options available. They include surgery, radiation therapy, systemic or regional chemotherapy or targeted therapy, various immunotherapy strategies, low- and medium-frequency electric fields, and their combinations. The combination of two non-invasive techniques: re-irradiation and systemic targeted therapy remains the most commonly used approach in this group of patients, the potential of which has not been fully realized. **The aim of the study** was to analyze the literature data on the use of the combination of re-irradiation with bevacizumab as a therapeutic option in patients with GB. **Material and Methods.** Literature search was performed using Medline, Cochrane Library, E-library, Scopus, PubMed and Google Scholar databases. **Results.** The current state of the problem was determined, the data available to date on the use of repeated radiotherapy with competitive and/or adjuvant bevacizumab in the treatment of GB recurrence were summarized and analyzed, different regimens of this approach were compared, and the prospects and possible ways of solving the existing problems of this therapeutic option were described. **Conclusion.** Re-irradiation with concomitant administration of bevacizumab may provide safer treatment of GB recurrence, including large-volume glioblastoma, with acceptable toxicity, in particular radiation necrosis, especially when an appropriate fractionation schedule is used.

Key words: glioblastoma recurrence, repeated radiation therapy, proton therapy, targeted therapy, relapse of high-grade glioma.

Введение

Глиобластома является самой распространенной и агрессивной опухолью головного мозга у взрослых [1]. В отношении первичной ГБ, несмотря на мультимодальный подход к лечению (протокол Stupp) [2], включающий максимально полную резекцию, последующую лучевую терапию (ЛТ) на фоне приема темозоломида (TMZ) с адъювантной химиотерапией TMZ до 12 циклов, прогноз заболевания остается неутешительным: медиана общей выживаемости (ОВ) не превышает 14 мес, 2- и 5-летняя выживаемость составляют 27 и 3 % соответственно [2–4].

Ввиду высокой агрессивности опухоли практически неизбежен рецидив ГБ. Несмотря на комбинированное лечение, средняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет около 7 мес с момента постановки диагноза [2], так как такое лечение, хотя и эффективно снижает агрессивность опухоли на начальном этапе, не приводит к суще-

ственному изменению течения заболевания [5]. Рецидивы ГБ ассоциируются с плохим прогнозом (медиана выживаемости после прогрессирования составляет менее 1 года). Рецидивы ГБ встречаются практически на любом удалении от первоначальной локализации [6], однако большинство рецидивов возникает в пределах 2 см от первоначального края опухоли [7], а в некоторых случаях ГБ способна рецидивировать в контралатеральном полушарии, другой доле и инфратенториально [8]. Лечение рецидивирующей глиобластомы (рГБ) остается сложной задачей, поскольку до сих пор не утвержден стандарт лечения, а существуют лишь эмпирические подходы. Только 20–30 % пациентов удается выполнить резекцию рГБ [9], но даже для этой когорты нет единого мнения о том, в каком случае повторное вмешательство принесет наибольшую пользу.

В связи с этим последние исследования направлены в большей степени на неинвазивные или

комбинированные подходы к лечению рГБ, такие как повторная лучевая терапия (пЛТ), системное лечение алкилирующими агентами, ингибиторами тирозинкиназы (в частности, бевацизумабом (BEV)), иммунотерпия, использование низкоинтенсивных среднечастотных электрических полей и их сочетание. Одной из наиболее доступных и перспективных нам представляется комбинация ЛТ с BEV.

Повторная лучевая терапия

Роль пЛТ при рГБ остается неопределенной. Применение пЛТ чаще всего ставится под вопрос, поскольку большинство рецидивов ГБ, как уже упоминалось, возникает в поле действия высокой дозы облучения (90–95 %). Соответственно, при пЛТ увеличивается риск возникновения постлучевых осложнений, например радиационного некроза, возникающего при кумулятивной суммарной очаговой дозе стандартного фракционирования (EQD2) >100 Гр, >105 Гр для гиподифракционированного и >135 Гр для стереотаксического режимов ЛТ [10]. Ключевым вопросом является и правильный отбор пациентов для лечения. Факторами, которые чаще всего рассматриваются в качестве показаний к проведению лучевой терапии, являются индекс Карновского, возраст, время до прогрессирования, тип прогрессирования, объем мишени и место рецидива.

Оптимальные дозы и методики пЛТ при рГБ не установлены. В некоторых сообщениях [11, 12] предлагается ориентироваться на облучаемый объем: для радиохирургии он составляет <12,5 см³ с отступом ≤5 мм на планируемый объем мишени (PTV) или 4–10 см³ без дополнительного отступа. S. Scoccianti et al. [12] предлагают следующие ограничения: 12,5–35 см³ – для режима гиподифракционирования суммарная очаговая доза (СОД) 25 Гр, разовая очаговая доза (РОД) 5 Гр; при объеме 35–50 см³ – традиционное фракционирование СОД 36 Гр за 20 фракций с отступом ≤5 мм на PTV; при объеме 8,5–12,5 см³ – ультрагиподифракционирование (5–7 Гр × 5 фр., например). Другие авторы [11] изучали переносимость и эффективность пЛТ с такими ограничениями: 33–100 см³ – умеренное гиподифракционирование (например, 2,5–3,5 Гр × 10–15 фр.); при объеме >100 см³ – традиционное фракционирование (2 Гр × 18 фр.).

Учитывая незначительное количество значимых проспективных исследований, на основании опыта применения различных схем пЛТ проведены несколько метаанализов. В метаанализе ретроспективных исследований F. Kazmi et al. [13], включив 50 несравнимых исследований с участием 2095 пациентов, которым проводилась пЛТ при рГБ, получили следующие результаты: ОВ через 6 и 12 мес составила 73 и 36 %, ВБП через 6 и 12 мес – 43 и 17 % соответственно. Примечательно, что более высокие показатели ОВ через 12 мес

(44 %) наблюдались при использовании брахитерапии, а тенденция к улучшению ВБП через 6 мес – при умеренном режиме гиподифракционирования (≤5 фр.). В группе дистанционной лучевой терапии не было различий между эквивалентными дозами по EQD2 между группами с высокой (≥36 Гр) и низкой (<36 Гр) дозами облучения. Токсичность G3≥ наблюдалась у 7 % пациентов.

С учетом завершенных к 2023 г. исследований R. Marwah et al. [14] проведен последний на данный момент систематический обзор и метаанализ выживаемости и токсичности облучения в сравнении с системной терапией и комбинированной терапией при рецидивирующей глиоме высокой степени злокачественности. Анализ включал 31 исследование (3 рандомизированных, 28 нерандомизированных) и 2084 участника. Группа пЛТ сравнивалась с группами системной и комбинированной терапии, в том числе на основе BEV. Группа пЛТ не показала преимуществ по сравнению ни с системной терапией, где разницы по ОВ и ВБП не наблюдалось, ни с комбинированной терапией с/без BEV, где показатели ОВ и ВБП были выше, а токсичность G3≥ ниже в группе комбинированной терапии в целом.

Отдельно стоит упомянуть о повторной протонной ЛТ, обладающей, по сравнению с фотонной пЛТ, большей конформностью, относительной биологической эффективностью и высоким градиентом дозы на границе с нормальными тканями [15, 16]. Американскими учеными проведен анализ реестра многоинституциональной протонной совместной группы [17], в которой 45 пациентов с рГБ были повторно облучены протонами. Медианы ОВ и ВБП составили 14,2 и 13,9 мес соответственно, у 1 пациента наблюдалась острая токсичность G3, у 4 – поздняя токсичность G3.

В МРНЦ им. А. Ф. Цыба проведено исследование 44 пациентов, получавших повторное лечение на комплексе протонной терапии «Прометеус» [18]. При этом медиана ОВ составила 12 мес, 1- и 2-летняя ОВ – 49,6 и 35,1 % соответственно. Медиана ВБП составила 9 мес, 1- и 2-летняя ВБП – 30,5 и 10,5 % соответственно. Данному вопросу посвящены и другие публикации, демонстрирующие конкретные клинические примеры эффективности повторной протонной терапии [19, 20].

Опцией ЛТ при рГБ является также интерстициальная брахитерапия. Согласно некоторым данным [21, 22], применение такой методики коррелирует с высокой частотой радиационного некроза. В качестве альтернативной формы брахитерапии используется надувной баллонный катетер с жидким радиоизотопом ¹²⁵I (GliaSite), вводимый во время хирургического вмешательства, что позволяет доставлять в ткани высокую дозу излучения [23]. Однако с повышением конформности дистанционной лучевой терапии со времени проведения данных исследований роль брахитерапии значительно снизилась.

Анти-VEGF терапия: Бевацизумаб

Важность применения анти-VEGF терапии при ГБ связана с тем, что ангиогенез играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ГБ [24]. Процесс образования новых сосудов запускается в основном гипоксией и повышением HIF-1. Гипоксия также вызывает увеличение количества проангиогенных факторов, таких как VEGF, FGFs и ангиопоэтин-1 [25, 26]. Многие из этих проангиогенных факторов повышены при ГБ и связаны с ухудшением прогноза.

VEGF стал отправной точкой в разработке антиангиогенной терапии ГБ. Более высокий уровень мРНК VEGF описан в некротических участках опухолевых образцов ГБ, что способствует образованию новых сосудов и дальнейшей пролиферации клеток [27]. Более того, сверхэкспрессия VEGF-R1 в низкозлокачественных астроцитомах связана с худшим прогнозом, аналогичным тому, который демонстрируют высокозлокачественные глиомы [28]. Показано, что терапия анти-VEGF нормализует сосудистую систему опухоли и снижает давление интерстициальной жидкости [29, 30], а позже выявлена цитотоксичность терапии анти-VEGF для стволовых клеток глиомы, которые, как полагают, более устойчивы к традиционной химиотерапии [31, 32]. На основании этих фактов проведены глубокие исследования антиангиогенных методов лечения. Среди них BEV, представляющий собой рекомбинантные гиперхимерные моноклональные антитела, которые связываются с циркулирующим фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), препятствуя его взаимодействию с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, который остается наиболее изученным антиангиогенным препаратом при ГБ.

За последние два десятилетия проведено множество исследований по применению BEV при ГБ. Одобрение Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) BEV для лечения рГБ в 2009 г. основано на результатах исследования BRAIN фазы II, которое включало пациентов, у которых отмечено прогрессирование на фоне терапии темозоломидом [33]. В данном исследовании 167 пациентов рандомизированы для получения BEV 10 мг/кг отдельно или в комбинации с иринотеканом 340 мг/м² (или 125 мг/м² в случае приема фермент-индуцирующих противоэпилептических препаратов) каждые 2 нед. Показатели объективного ответа для группы, получавшей BEV отдельно, составили 28,2 %, для группы, получавшей комбинацию, – 37,8 %. При этом 6-месячные показатели ВБП составили 42,6 и 50,3 % соответственно, медиана ОБ при монотерапии – 9,2 мес, при комбинированной терапии – 8,7 мес. Однако препарат не был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для лечения рГБ. Отсутствие одобрения со стороны

EMA было связано, прежде всего, с отсутствием контрольной группы в основном исследовании.

Проведено несколько метаанализов с целью определения эффективности BEV у пациентов с рГБ. G. Lombardi et al. анализировали 14 рандомизированных клинических исследований с участием 4 330 пациентов с целью оценки применения BEV при ГБ и при рГБ. Анализ не показал улучшения ОБ по сравнению с цитотоксической терапией. Более того, при использовании BEV в качестве единственного препарата, по сравнению с химиотерапией, получены менее благоприятные результаты [34]. Метаанализ библиотеки Cochrane вариантов лечения прогрессирования или рГБ от 2021 г. также не выявил преимуществ в ОБ при использовании комбинации с BEV для лечения первого рецидива ГБ, но при этом ВБП улучшена при использовании BEV [35]. T. Zhang et al. в своем метаанализе подтвердили отсутствие выигрыша в ОБ для этой группы пациентов, хотя были отмечены положительный эффект по объективному ответу и возможное преимущество в отношении ВБП [36].

Повторная лучевая терапия на фоне приема бевацизумаба

Комбинация пЛТ с BEV стала перспективным методом лечения рГБ. Отчасти это связано с развитием методик лучевой терапии, позволяющих более щадяще воздействовать на критические структуры и, следовательно, снижать токсичность в отношении центральной нервной системы [37]. Несмотря на то, что повторное облучение может осложняться поздними токсическими эффектами, тщательный отбор пациентов и индивидуализированное планирование ЛТ позволяют минимизировать риски развития радиационного некроза [38, 39].

Лучевая терапия может стимулировать выработку VEGF в опухолях, что парадоксальным образом приводит к усилению ангиогенеза [40, 41]. Но в то же время высказываются предположения о том, что BEV повышает чувствительность эндотелия опухоли к ЛТ и индуцирует апоптоз [42]. Кроме того, установлено, что BEV снижает частоту радиационного некроза у пациентов с рГБ, получавших повторное облучение [43]. Также стоит упомянуть об эффекте стероидных препаратов, свойственных BEV, который, как предполагается, улучшает качество жизни, потому что позволяет отказаться от сопутствующей терапии стероидами [44]. Характеристики исследований, изучавших применение пЛТ на фоне приема BEV, представлены в таблице.

Повторная радиохirurgия + BEV

Высокие дозы радиохирургии обладают существенным эффектом абляции эндотелиальных клеток сосудов, который может быть гораздо более

Таблица/Table

Характеристики исследований
Characteristics of the studies

Исследо- вание/ Study	Группа/ Group	Размер выборки/ Sample size	Начальное лечение/ Initial treatment	Начальная л/т/ Initial RT	л/т/ reRT	PTV (см³)/ PTV (cm³)	Медиана ОВ (мес)/ Median OS (mon.)	Медиана БП (мес)/ Median PFS (mon.)	Поздняя ток- сичность/ Late toxicity	Ранняя токсичность G3–4/ Acute toxicity G3–4
Gutin [42]	л/т + BEV/ reRT + BEV	20	л/т ± TMZ/ RT ± TMZ	Нет данных/ No data	30 Гр/5 фр./ 30 Gy/5 fx.	34 (2–62)	12,5	7,3	Не наблюда- лось/ Not observed	Геморрагический инсульт G3=1 (4 %)/ Hemorrhagic stroke. G3=1 (4 %)
Fleischmann [43]	л/т vs л/т + BEV/ reRT vs reRT + BEV	161 (37 vs 124)	Резекция + аЛТ ± комб. и аЛТ с TMZ/ Resection + aRT ± comb. and aRT с TMZ	60 Гр/30 фр. или 40 Гр/ 15 фр./ 60 Gy/30 fx. or 40 Gy/15 fx.	30,6–46 Гр по 1,8/2 Гр/фр. или SIB 30,6–46 Гр по 2,2–2,4 Гр/фр./ 30,6–46 Gy × 1,8/2 Gy/fx. or SIB 30,6– 46 Gy × 2,2–2,4 Gy/fx.	122,4 (43,3– 293,5) vs 117,5 (22,6–385,5)	9 vs 9	5 vs 5	5 (13,5 %) vs 6 (4,8 %)	л/т + BEV = =12 (9,7 %)/ л/т + BEV = л/т + BEV = =12 (9,7 %)
Cuneo [46]	л/т vs л/т + BEV/ reRT vs reRT + BEV	49 (16 vs 33)	Полная или почти полная тотальная резекция с последую- щим аЛТ + TMZ/ Complete or nearly complete total resection followed by aRT + TMZ	60 Гр/30 фр./ 60 Gy/30 fx.	15 Гр (12,5–25)/ 1 фр. (1 или 5)/ 15 Gy (12,5–25)/1 fx. (1 or 5)	4,8	3,9 vs 11,2	2,1 vs 5,2	4 (19 %) vs 2 (5 %)	G3=3 (14 %), G4=4 (10 %) vs G3=1 (5 %)
Park [47]	л/т vs л/т + BEV/ reRT vs reRT + BEV	55 (44 vs 11)	Максимальная резек- ция + ХЛТ (TMZ) – протокол Stupp/ Maxi- mum resection + CRT (TMZ) – Protocol Stupp	60 Гр (54– 60)/30 фр./ 60 Gy (54–60)/30 fx.	16 Гр (13–18)/ 1 фр./ 16 Gy (13–18)/ 1 fx.	13,6 (1,2–45,1)	12,2 vs 17,9	6,7 vs 14,9	0 (0 %) vs 1 (9 %)	л/т + BEV: G3=1 (9 %)/ reRT + BEV: G3=1 (9 %)
Guan [48]	л/т vs л/т + BEV/ reRT vs reRT + BEV	49 (25 vs 24)	Максимально безопасная резекция и аЛТ + поддерживаю- щая и поддерживаю- щая TMZ/ Maximum safety ressec- tion and aRT + conc. and supp. TMZ	60 Гр/30 фр./ 60 Gy/30 fx.	24 Гр (12–30)/4фр. (2–6)/ 24 Gy (12–30)/4 fx. (2–6)	16,68 (0,81– 121,96)	1-летняя ОВ: 56 % vs 77,3 %/ 1-year OS 56 % vs 77,3 %	Нет данных/ No data	Нет данных/ No data	Всего: 0 (0 %)/ Total: 0 (0 %)

Окончание таблицы/End of Table

Morris [49]	пЛТ + BEV vs пЛТ + систем- ная терапия/ reRT + BEV vs reRT + system therapy	45 (23 vs 22)	Традиционная ЛТ + TMZ/ Conventional RT + TMZ	60 Гр/30 фп./ 60 Gy/30 fx.	17 Гр (13–24)/1–2 фп./ 17 Gy (13–24)/1–2 fx.	2.2 (0,1–25,2)	Нет данных/ No data	Нет данных/ No data	Нет данных/ No data
Hundsberger [50]	пЛТ vs пЛТ + BEV/ reRT vs reRT + BEV	14 (4 vs 10)	ЛТ с/без резекции ± XT (TMZ)/ RT with/without resec- tion ± CT (TMZ)	60 Гр/30 фп./ 60 Gy/30 fx.	41,6 Гр (39–55)/15– 16 фп./41,6 Gy (39–55)/15–16 fx.	190 (47–373)	14,3 vs 8,4	3,7 vs 5,7	Всего: 0 (0 %)/ Total: 0 (0 %)
Schnell [51]	пЛТ + BEV vs пЛТ/BEV →BEV vs BEV/IRI/ reRT + BEV vs eRT/ BEV →BEV vs BEV/IRI	105 (47 vs 28 vs 30)	Резекция + ЛТ ± XT (TMZ)/ Resection + RT ± CT (TMZ)	60 Гр (39– 78)/30 фп./ 60 Gy (39–78)/30 fx.	36 Гр (28–46)/18 фп./ 36 Gy (28–46)/18 fx.	136,6 vs 105,8	30,2 vs 34 vs 23,3	8,0 vs 13,1 vs 6,6	1 (2,1 %) vs 3 (10,7 %) vs 4 (13,3 %)
Youland [52]	пЛТ (± XT) vs пЛТ + BEV (± XT)/ reRT (± CT) vs reRT + BEV (± CT)	48 (21 vs 27)	Резекция + ЛТ ± XT (TMZ ± эксперименталь-ные препараты)/ Resection + RT ± CT (TMZ ± experimental drugs)	60 Гр (40–76)/30 фп. (15–36)/ 60 Gy (40–76)/30 fx. (15–36)	35 Гр (28–60)/ 10 фп. (5–30)/ 35 Gy (28–60)/ 10 fx. (5–30)	49 (3–265)	Нет данных/ No data	Нет данных/ No data	Всего: G3=3 (6 %)/ Total: G3=3 (6 %)
Chan [53]	пЛТ vs пЛТ + BEV/ reRT vs reRT + BEV	67 (6 vs 61)	ЛТ или резекция с высокодозной аЛТ/ RT or resection with high-dose aRT	60 Гр (40– 60)/30 фп. (15–30)/60 Gy (40–60)/30 fx. (15–30)	35 Гр (35–40)/ 15 фп. (10–15)/ 35 Gy (35–40)/ 15 fx. (10–15)	145,3 (10,6– 432,8)	4,4 vs 7,9	Нет данных/ No data	пЛТ; 3 (50 %) (лучевой некроз; улучшение после приема BEV)/ reRT; 3 (50 %) (radiation necrosis; improvement after BEV therapy)
Helis [54]	пЛТ (± XT) vs пЛТ + BEV (± XT)/ reRT (± CT) vs reRT + BEV (± CT)	36 (22 vs 14)	Традиционная ЛТ/ Conventional RT	Нет данных/ No data	Нет данных/ No data	214,4	Нет данных/ No data	Нет данных/ No data	Нет данных/ No data
Tsien [55]	пЛТ + BEV vs BEV/ reRT + BEV vs BEV	182 (92 vs 90)	Нет данных/ No data	Нет данных/ No data	35 Гр/10 фп./ 35 Gy/10 fx.	54 (4–412)	10,1 vs 9,7	7,1 vs 3,8	пЛТ + BEV: 4 (4,8 %)/ reRT + BEV: 4 (4,8 %)

Примечания: пЛТ – повторная лучевая терапия; аЛТ – адъювантная лучевая терапия; XT – химиотерапия; BEV – Бевацизумаб; TMZ – Темозоломид; IRI – Ирригосекан; SIB – симулированный интергированный буст; OB – общая выживаемость; ББП – выживаемость без прогрессирования; таблица составлена авторами.

Notes: reRT – re-irradiation; aRT – adjuvant radiation therapy; CT – chemotherapy; BEV – Bevacizumab; TMZ – Temozolomide; IRI – Irinotecan; SIB – Simultaneous Integrated Boost; OS – overall survival; PFS – progression-free survival; created by the authors.

мощным, чем тот, который наблюдается при традиционной ЛТ [45], что потенциально может суммироваться в сочетании с нейтрализацией VEGF бевацизумабом. Это послужило предпосылкой к изучению данного режима лечения.

В исследовании 2011 г. К. Cuneo et al. [46] с целью определения влияния факторов, связанных с пациентом и лечением, на выживаемость и токсичность провели стереотаксическую радиохирургию по 12,5–25 Гр (медиана PTV – 4,8 см³) и системную терапию BEV по поводу рГБ у 49 пациентов. Медиана ОВ была выше в группе с BEV, чем у пациентов, не получавших BEV (11,2 vs 3,9 мес), как и ВБП (5,2 vs 2,1 мес). Случаев радиационного некроза было значительно меньше в группе с BEV (19 и 5 %). Кроме того, анализ группы, которая получала BEV до прогрессирования и продолжала его прием на фоне пЛТ, показал, что и в этом случае медианы ОВ и ВБП были выше, чем в группе без продолжения приема BEV.

Годом позже К. Park et al. [47] оценивали эффективность и безопасность радиохирургии на аппарате Гамма-нож с медианой дозы 16 Гр (медиана PTV – 13,6 см³) с последующим назначением бевацизумаба в среднем через 5 нед после радиохирургии BEV в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед в 28-дневном цикле в сочетании с химиотерапией у 11 пациентов с рГБ, у которых наблюдалось прогрессирование, несмотря на агрессивное начальное лечение. В группе, получавшей BEV, наблюдалось значительное увеличение медиан ВБП до 15 мес и ОВ до 18 мес со снижением вероятности развития радиоационного некроза (9 vs 46 %).

Y. Guan et al. [48] также изучали эффективность и безопасность стереотаксической радиохирургии Гамма-ножом по 12–30 Гр × 2–6 фр. (медиана PTV – 16,68 см³) с одновременным режимом BEV 10 мг/кг у 49 пациентов с рГБ. Годичная выживаемость после радиохирургии у пациентов, получавших BEV в одновременном и адъювантном режиме, и у тех пациентов, которые не получали BEV, составила 77,3 и 56,0 % соответственно. Токсических явлений ≥G3 не зарегистрировано.

В ретроспективном анализе S. Morris et al. [49] 45 пациентам с рГБ проводили радиохирургию с дозой 17 Гр (медиана PTV – 2,2 см³), 23 из которых вводился BEV – 10 мг/кг впервые сразу после лечения и далее каждые 2 нед в течение 9 циклов. Медианы ОВ и ВБП составили 13,3 мес и 5,2 мес для всей когорты пациентов. Отдельно выборка с BEV не оценивалась.

Повторная гипотракционированная и традиционная лучевая терапия + BEV

В 2009 г. Р. Gutin et al. [42] проанализировали безопасность и эффективность комбинации BEV 10 мг/кг каждые 14 дней в 1 и 15-й дни с гипотракционированной пЛТ 6 Гр × 5 фр. (медиана PTV – 34 см³), с 7–10-го дня второго цикла у 20 пациентов

с рГБ. Медиана ОВ составила 12,5 мес, ВБП – 7,3 мес. Из токсических эффектов G3 отмечалось одно кровоизлияние в ЦНС.

Несколько позже, в 2013 г., Т. Hundsberger et al. [50] изучили в ретроспективном когортном исследовании с участием 14 пациентов (8 с рГБ), прошедших пЛТ по 2,7 Гр × 15–16 фр. (медиана PTV – 190 см³) с индукцией 2 курсами BEV по 5 мг/кг каждые 28 дней. Были получены следующие данные: медиана ОВ составила 9,0 мес, ВБП – 5,1 мес, наблюдался один случай радиационного некроза в группе без BEV.

О. Schnell et al. [51] в 2016 г. проанализировали результаты двух протоколов пЛТ 2 Гр × 18 фр. (медиана PTV – 136 см³ и 105 см³) на основе BEV 10 мг/кг в 1 и 15-й дни: с последующим адъювантным приемом BEV у 47 и без него у 28 пациентов с рецидивами ГБ высокозлокачественных глиом. Медиана ОВ была практически одинакова для групп пЛТ/BEV и пЛТ/BEV→BEV, она составила 34,0 и 37,9 мес, однако медиана ВБП составила 8,0 и 16,1 мес соответственно. Авторы пришли к выводу, что режим пЛТ/BEV→BEV ассоциируется с наиболее длительным ВБП, независимо от ВБП после первичного лечения.

R. Youland et al. [52] в 2018 г. ретроспективно проанализировали данные 48 пациентов с рГБ, получавших повторное облучение преимущественно по 3,5–4,0 Гр × 10 фр. (медиана PTV – 49 см³) на фоне сопутствующей химиотерапии, из которых 27 получали BEV 10 мг/кг каждые 2 нед. Авторы не приводят данные ОВ и ВБП по группе BEV, однако они установили, что у пациентов, получавших пЛТ после неэффективности бевацизумаба, медиана ОВ и ВБП была ниже, чем у пациентов, ранее не принимавших BEV. Также у пациентов, одновременно получавших BEV с повторным облучением, случаев радионекроза не наблюдалось.

В 2019 г. D. Fleischmann et al. [43] анализировали результаты лечения комбинацией пЛТ симультанным интегрированным бустом 30,6–46 Гр по 1,8/2 Гр/фр. или 2,2–2,4 Гр/фр. (медиана PTV – 117,45 см³) на фоне приема BEV в 1 и 15-й дни пЛТ по 10 мг/кг у 124 пациентов с рГБ. Медианы ОВ и ВБП составили 5 и 9 мес соответственно. Радиационный некроз наблюдался чаще в группе только пЛТ (13,5 vs 4,8 %). Однако исследователи не обнаружили увеличения ОВ после сопутствующей терапии BEV и подчеркивают ее ограниченное влияние на прогноз заболевания.

В 2020 г. J. Chan et al. [53] в когортном исследовании изучали пЛТ 2,7 Гр × 15 фр. в комбинации с BEV по 5 мг/м² каждые 2–3 нед на большие объемы опухоли (медиана PTV – 145,3 см³) у 51 пациента с рГБ и 16 с ВСГ. Медиана ОВ составила 7,5 мес для пациентов с рГБ. Радиологические признаки радионекроза выявлены у 4 пациентов (G 2–4), не получавших терапию BEV, назначение которого после данного осложнения у всех привело к рент-

генологическому и клиническому улучшению. Примечательно, что при многофакторном анализе всей когорты статус мутации IDH1 и статус ECOG до повторной ЛТ были достоверно связаны с ОВ, что согласуется с данными других исследований [11, 38, 43].

С. Helis et al. [54] в 2022 г. представили ретроспективный обзор пациентов, получавших повторное облучение в различных режимах (медиана BED10 53,1 Гр) на фоне приема BEV 10 мг/м² 1 раз в 2 нед у 36 пациентов с рГБ (медиана PTV – 208,5 см³). Медиана ОВ составила 6,7 мес. Ни у одного пациента, получавшего BEV одновременно с пЛТ, не развилась токсичность уровня G3 или выше.

В том же году опубликованы результаты первого крупного проспективного многоцентрового исследования II фазы NRG Oncology/RTOG1205 [55] по оценке безопасности и эффективности пЛТ по 3,5 Гр × 10 фр. (медиана PTV – 54 см³) при рГБ с одновременным применением BEV в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед против только BEV до прогрессирования. Медиана ОВ для контрольной группы составила 9,7 мес и 10,1 мес для основной группы; ВБП при использовании критериев MacDonald и RANO для контрольной и основной групп составили 3,8 и 7,1 мес соответственно; показатель 6-месячной ВБП – 29,1 % против 54,3 % в пользу BEV + пЛТ. Зафиксировано 2 случая острой токсичности G5, вероятно, связанных с лечением, – внутриопухолевое кровоизлияние и внезапная смерть. При этом ни у одного пациента не зарегистрировано проявлений поздней токсичности ЦНС, класса G3+, связанных с лечением. Таким образом, исследование NRG Oncology/RTOG1205 подтвердило улучшение показателей ВБП и 6-месячной ВБП в группе с BEV + ЛТ по сравнению с применением только BEV. Исследователи расценивают показатель 6-месячной ВБП в качестве важной конечной точки для рГБ, так как ни одно из предыдущих терапевтических исследований не продемонстрировало преимущества ОВ.

Систематические обзоры и сетевые метаанализы

Учитывая достаточное количество, но в то же время значимую разнородность проведенных исследований по изучению сочетания различных режимов пЛТ с конкурентным/адиювантным приемом BEV, для определения места данного подхода в лечении рГБ предпринимались и предпринимались попытки обобщить имеющиеся данные путем проведения метаанализов и систематических обзоров.

Авторы сетевого метаанализа вариантов лечения прогрессирования или рецидива глиобластомы [35] на основании ограниченных данных трех разнородных исследований [56–58] (разные контрольные группы и популяции с разным уров-

нем рецидивов ГБ) пришли к выводу, что данные об улучшении ВБП или ОВ при комбинировании пЛТ с BEV для всех или для отдельных кандидатов нуждаются в дополнительном подтверждении.

R. Marwah et al. в метаанализе [14] среди прочих отдельно оценивали группу комбинированной терапии на основе BEV в сравнении с повторным облучением с/без системной терапии без BEV в 8 отобранных исследованиях. В группе комбинированной терапии на основе BEV медиана ВБП составила от 5 до 14,9 мес, медиана ОВ – от 7,9 до 17,9 мес. В группе пЛТ без бевацизумаба медиана ВБП составила от 2,1 до 6,7 мес, медиана ОВ – от 3,9 до 14,3 мес. Частота радиационного некроза в группе комбинированной терапии на основе BEV составляла от 0 до 9 % и от 13,5 до 66,7 % в группе пЛТ без BEV. Частота токсичности G3+ варьировала от 0 до 10 % в группе комбинированной терапии на основе BEV и от 0 до 50 % в группе пЛТ без BEV. В группе комбинированной терапии на основе BEV был зарегистрирован 1 случай смерти, связанный с лечением.

Комбинация повторной ЛТ с системной терапией на основе BEV улучшила ВБП – 2 исследования [46, 47], 104 участника (низкая достоверность) и ОВ – 5 исследований [46–48, 53, 54], 256 участников (низкая достоверность), снижая при этом развитие радиационного некроза (5 исследований [43, 46, 48, 50, 53], 353 участника). На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что комбинированная терапия может улучшить ОВ и ВБП при приемлемой токсичности у отдельных пациентов с рГБ по сравнению с повторным облучением или системной терапией. Также они акцентируют внимание на необходимости дальнейших исследований для подтверждения целесообразности эскалации дозы пЛТ с целью улучшения локального контроля и выживаемости.

Обсуждение

Несмотря на то, что определенного подхода к лечению рГБ на настоящий момент нет, пЛТ остается одной из основных методик, применяемой у таких пациентов. Этому способствуют доступность данного вида помощи, возможность неинвазивного лечения и независимость от состояния гематоэнцефалического барьера, в отличие от лекарственной терапии. Однако, как показывают последние метаанализы, эффективность пЛТ в отношении как ОВ, так и ВБП значимо возрастает при комбинировании с системной терапией на основе BEV. Это объясняется тем, что BEV является в таком случае радиомодификатором благодаря синергетическому взаимодействию с ЛТ [59]. Данный эффект имеет под собой клинко-экспериментальную основу. Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что подавление экспрессии VEGF анти-VEGF терапией ассоциируется со значимым уменьшением пролиферации клеток

глии [60]. Также доказана способность анти-VEGF терапии нормализовать тканевой кровоток и за счет кислородного эффекта усиливать действие ионизирующего излучения [32, 42, 61]. Кроме того, наличие порочного круга, заключающегося в стимуляции роста сосудистой сети стволовыми клетками ГБ, нуждающимися в ангиогенезе для собственной пролиферации, дает основания полагать, что стволовые клетки ГБ сами становятся мишенью для анти-VEGF терапии [62, 63]. Наконец, BEV обладает и свойствами стероидов, что способствует уменьшению выраженности воспалительных явлений, приводящих к радиационному некрозу. Эти данные подтверждаются многочисленными исследованиями, обзорами и метаанализами, сравнивающими комбинированный подход с системной терапией или ЛТ в монорежиме. Однако применение BEV как компонента радиохирургии или ультрагипофракционированной терапии, по сути, использует в основном его профилактическое действие в отношении радиационного некроза, так как за время курса ЛТ, составляющего от 1 до 5 фракций, учитывая схему введения BEV 10 мг/м² 1 раз в 2 нед, последний не успевает реализовать свое синергетическое действие. Демонстрация обоих эффектов возможна при его введении в рамках умеренного гипофракционирования (по 2,5–3 ГрЕ) или традиционного фракционирования (по 2 ГрЕ). К сожалению, крупных исследований или метаанализов, которые бы сравнивали различные режимы фракционирования пЛТ на основе BEV, нет.

Достоверным является и тот факт, что комбинация пЛТ с BEV значительно снижает риск как нежелательных явлений, так и радиационного некроза G3≥. Возникновение последнего зависит, в первую очередь, от кумулятивной дозы (так как рецидивы ГБ возникают сравнительно рано и в пределах полей предшествующего облучения, что обуславливает перекрытие РТВ) и объемов облучения. Немаловажным в этом свете, помимо введения BEV, представляется оптимизация физико-технических факторов, таких как стандартизация оконтуривания целевых объемов мишени, точное планирование распределения и подведения дозы, а также увеличение градиента дозы на границе с нормальными тканями. В отно-

шении последнего, особенно касательно рецидивов с большим объемом РТВ, решением может быть использование протонной терапии, обладающей по сравнению с фотонной ЛТ увеличением линейной передачи энергии по мере замедления протонов в тканях вплоть до появления пика Брэгга, относительной биологической эффективностью около 1,1, а также методикой активного сканирующего пучка. Крупных исследований по применению протонной терапии в комбинации с сопутствующим приемом BEV, по нашим данным, не проводилось.

Стоит также отметить, что практически во всех исследованиях группы набирались до пересмотра ВОЗ классификации опухолей центральной нервной системы в 2021 г., в которой акцент сместился на молекулярно-генетические aberrации. Таким образом, рубрика «Диффузные глиомы у взрослых» стала включать три типа: астроцитомы с мутацией в генах IDH (grade 2 – grade 4); олигодендроглиомы с мутацией в генах IDH и коделецией 1p/19q (grade 2 – grade 3); глиобластомы без мутаций в генах IDH, а нозологическая единица «глиобластома с мутацией в генах IDH» была удалена [64]. Соответственно, группы в предшествующих исследованиях с точки зрения обновленной классификации не были «чистыми», а при учете того, что глиобластома, по сравнению с другими глиомами высокой степени злокачественности, обладает худшим прогнозом, проведение исследований согласно классификации 2021 г. особенно оправдано.

Заключение

Повторная лучевая терапия с сопутствующим приемом бевацизумаба может обеспечить более безопасное лечение рецидивов глиобластомы, в том числе большого объема, с приемлемыми показателями токсичности, в частности радиационного некроза, особенно при использовании соответствующего графика фракционирования. Необходимы дальнейшие исследования с учетом классификации ВОЗ опухолей центральной нервной системы от 2021 г. для выявления преимущества того или иного режима фракционирования, вида излучения в сочетании с анти-VEGF терапией в отношении общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с рецидивом глиобластомы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grochans S., Cybulska A.M., Simińska D., Korbecki J., Kojder K., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme - Literature Review. *Cancers* (Basel). 2022; 14(10): 2412. doi: 10.3390/cancers14102412.
2. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J., Belanger K., Brandes A.A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenhauer E., Mirimanoff R.O.; 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; 352(10): 987–96. doi: 10.1056/NEJMoa043330.
3. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., Harewood R., Matz M., Nikšić M., Bonaventure A., Valkov M., Johnson C.J., Estève J., Ogundimu O.J., Azevedo E Silva G., Chen W.Q., Eser S., Engholm G., Stiller C.A., Mon-

neau A., Woods R.R., Visser O., Lim G.H., Aitken J., Weir H.K., Coleman M.P.; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023–75. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

4. Ostrom Q.T., Price M., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol*. 2022; 24(s5):1–95. doi: 10.1093/neuonc/noac202.

5. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., van den Bent M.J., Taphoorn M.J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Allgeier A., Fisher B., Belanger K., Hau P., Brandes A.A., Gijtenbeek J., Marosi C., Vecht C.J., Mokhtari K., Wesseling P., Villa S., Eisenhauer E., Gorlia T., Weller M., Lacombe D., Cairncross J.G., Mirimanoff R.O.; European Organisation for Research and Treatment of

- Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10(5): 459–66. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
6. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Central Nervous System Cancers* [Internet]. Version 1.2023 – March 24, 2023, nccn.org. [cited 2023 Dec 19]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
7. De Bonis P, Anile C, Pompucci A, Fiorentino A, Balducci M, Chiesa S, Lauriola L, Maira G, Mangiola A. The influence of surgery on recurrence pattern of glioblastoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115(1): 37–43. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.04.005.
8. van Niflerik K.A., Elkhuijsen P.H., van Andel R.J., Stalpers L.J., Leenstra S., Lafleur M.V., Vandertop W.P., Slotman B.J., Hulsebos T.J., Sminia P. Genetic profiling of a distant second glioblastoma multiforme after radiotherapy: Recurrence or second primary tumor? *J Neurosurg.* 2006; 105(5): 739–44. doi: 10.3171/jns.2006.105.5.739.
9. Weller M., van den Bent M., Preusser M., Le Rhun E., Tonn J.C., Minniti G., Bendszus M., Balana C., Chinot O., Dirven L., French P., Hegi M.E., Jakola A.S., Platten M., Roth P., Rudà R., Short S., Smits M., Taphoorn M.J.B., von Deimling A., Westphal M., Soffietti R., Reijnders G., Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(3): 170–86. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol.* 2022; 19(5): 357–8.
10. Sminia P., Mayer R. External beam radiotherapy of recurrent glioma: radiation tolerance of the human brain. *Cancers (Basel).* 2012; 4(2): 379–99. doi: 10.3390/cancers4020379.
11. Minniti G., Niyazi M., Alongi F., Navarria P., Belka C. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol.* 2021; 16(1): 36. doi: 10.1186/s13014-021-01767-9.
12. Scoccianti S., Francolini G., Carta G.A., Greto D., Detti B., Simontacchi G., Visani L., Baki M., Poggesi L., Bonomo P., Mangoni M., Desideri I., Pallotta S., Livi L. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018; 126: 80–91. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.024.
13. Kazmi F., Soon Y.Y., Leong Y.H., Koh W.Y., Vellayappan B. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2019; 142(1): 79–90. doi: 10.1007/s11060-018-03064-0.
14. Marwah R., Xing D., Squire T., Soon Y.Y., Gan H.K., Ng S.P. Reirradiation versus systemic therapy versus combination therapy for recurrent high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of survival and toxicity. *J Neurooncol.* 2023; 164(3): 505–24. doi: 10.1007/s11060-023-04441-0.
15. Kiseleva V., Gordon K., Vishnyakova P., Gantsova E., Elchaninov A., Faikhudinov T. Particle Therapy: Clinical Applications and Biological Effects. *Life (Basel).* 2022; 12(12): 2071. doi: 10.3390/life12122071.
16. Patyal B. Dosimetry aspects of proton therapy. *Technol Cancer Res Treat.* 2007; 6(4s): 17–23. doi: 10.1177/153303460700605403.
17. Saeed A.M., Khairnar R., Sharma A.M., Larson G.L., Tsai H.K., Wang C.J., Halasz L.M., Chinnaiyan P., Vargas C.E., Mishra M.V. Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Glioblastoma Treated with Proton Beam Therapy Reirradiation: Analysis of the Multi-Institutional Proton Collaborative Group Registry. *Adv Radiat Oncol.* 2020; 5(5): 978–83. doi: 10.1016/j.adro.2020.03.022.
18. Gulidov I., Gordon K., Semenov A., Gogolin D., Lepilina O., Golovanova O., Dujenko S., Medvedeva K., Koryakin S., Ivanov S., Kaprin A. Proton re-irradiation of unresectable recurrent brain gliomas: clinical outcomes and toxicity. *J BUON.* 2021; 26(3): 970–6.
19. Гулидов И.А., Гордон К.Б., Гоголин Д.В., Мардынский Ю.С., Лепилина О.Г., Неледов Д.В., Галкин В.Н., Каприн А.Д. Повторное облучение интракраниальных опухолей активным сканирующим пучком протонов. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16(5): 63–70. [Gulidov I.A., Gordon K.B., Gogolin D.V., Mardynsky Yu.S., Lepilina O.G., Neledov D.V., Galkin V.N., Kaprin A.D. Re-irradiation of intracranial tumors with active beam scanning protons. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16(5): 63–70. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-63-70.
20. Медведева К.Е., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Гоголин Д., Гордон К.Б., Семенов А.В., Лепилина О.Г., Каприн А.Д., Костин А.А., Иванов С.А. Возможность протонной терапии при повторном облучении рецидивных глиом. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2019; 64(2): 70–4. [Medvedeva K.E., Gulidov I.A., Mardynsky Yu.S., Gogolin D.V., Gordon K.B., Semenov A.V., Lepilina O.G., Kaprin A.D., Kostin A.A., Ivanov S.A. Proton Therapy for Re-Irradiation of Recurrent Gliomas. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019; 64(2): 70–4. (in Russian)]. doi: 10.12737/article_5ca607bf6709c97.49055999.
21. Simon J.M., Cornu P., Boissarie G., Hasboun D., Tep B., Hardiman C., Valery C.A., Delattre J.Y., Dormont D., Baillet F., Mazon J.J. Brachytherapy of glioblastoma recurring in previously irradiated territory: predictive value of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53(1): 67–74. doi: 10.1016/s0360-3016(01)02804-8.
22. Gutin P.H., Phillips T.L., Wara W.M., Leibel S.A., Hosobuchi Y., Levin V.A., Weaver K.A., Lamb S. Brachytherapy of recurrent malignant brain tumors with removable high-activity iodine-125 sources. *J Neurosurg.* 1984; 60(1): 61–8. doi: 10.3171/jns.1984.60.1.0061.
23. Chan T.A., Weingart J.D., Parisi M., Hughes M.A., Olivi A., Borzillary S., Alahakone D., Detorie N.A., Wharam M.D., Kleinberg L. Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliSite brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62(4): 1133–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.032.
24. Takano S., Yamashita T., Ohneda O. Molecular therapeutic targets for glioma angiogenesis. *J Oncol.* 2010. doi: 10.1155/2010/351908.
25. Bruna A., Darken R.S., Rojo F., Ocaña A., Peñuelas S., Arias A., Paris R., Tortosa A., Mora J., Baselga J., Seoane J. High TGFβ-Smad activity confers poor prognosis in glioma patients and promotes cell proliferation depending on the methylation of the PDGF-B gene. *Cancer Cell.* 2007; 11(2): 147–60. doi: 10.1016/j.ccr.2006.11.023.
26. Lin J.L., Wang M.J., Lee D., Liang C.C., Lin S. Hypoxia-inducible factor-1α regulates matrix metalloproteinase-1 activity in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *FEBS Lett.* 2008; 582(17): 2615–9. doi: 10.1016/j.febslet.2008.06.033.
27. Phillips H., Armani M., Stavrou D., Ferrara N., Westphal M. Intense focal expression of vascular endothelial growth-factor messenger-RNA in human intracranial neoplasms – association with regions of necrosis. *Int J Oncol.* 1993; 2(6): 913–9. doi: 10.3892/ijo.2.6.913.
28. Zang J., Li C., Zhao L.N., Shi M., Zhou Y.C., Wang J.H., Li X. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. *Head Neck.* 2013; 35(10): 1507–14. doi: 10.1002/hed.23156.
29. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000; 407(6801): 249–57. doi: 10.1038/35025220.
30. Winkler F., Kozin S.V., Tong R.T., Chae S.S., Booth M.F., Garkavtsev I., Xu L., Hicklin D.J., Fukumura D., Li T., Tomaso E., Munn L.L., Jain R.K. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell.* 2004; 6(6): 553–63. doi: 10.1016/j.ccr.2004.10.011.
31. Liu G., Yuan X., Zeng Z., Tunici P., Ng H., Abdulkadir I.R., Lu L., Irvin D., Black K.L., Yu J.S. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer.* 2006; 5: 67. doi: 10.1186/1476-4598-5-67.
32. Bao S., Wu Q., Sathornsumetee S., Hao Y., Li Z., Hjelmeland A.B., Shi Q., McLendon R.E., Bigner D.D., Rich J.N. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res.* 2006; 66(16): 7843–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1010.
33. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., Mikkelsen T., Schiff D., Abrey L.E., Yung W.K., Paleologos N., Nicholas M.K., Jensen R., Vredenburgh J., Huang J., Zheng M., Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28): 4733–40. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8721.
34. Lombardi G., Pambuku A., Bellu L., Farina M., Della Puppa A., Denaro L., Zagonel V. Effectiveness of antiangiogenic drugs in glioblastoma patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 111: 94–102. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.018.
35. McBain C., Lawrie T.A., Rogozińska E., Kernohan A., Robinson T., Jefferies S. Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 5(1). doi: 10.1002/14651858.CD013579.pub2.
36. Zhang T., Xin Q., Kang J.M. Bevacizumab for recurrent glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(21): 6480–91. doi: 10.26355/eurev.202111.27092.
37. Kazmi F., Soon Y.Y., Leong Y.H., Koh W.Y., Vellayappan B. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2019; 142(1): 79–90. doi: 10.1007/s11060-018-03064-0.
38. Combs S.E., Niyazi M., Adeberg S., Bougatf N., Kaul D., Fleischmann D.F., Gruen A., Fokas E., Rödel C.M., Eckert F., Paulsen F., Oehlke O., Grosu A.L., Seidlitz A., Lattmann A., Krause M., Baumann M., Guberina M., Stuschke M., Budach V., Belka C., Debus J., Kessel K.A. 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): 1742–9. doi: 10.1002/cam4.1425.
39. Møller S., Munck Af Rosenschöld P., Costa J., Law I., Poulsen H.S., Engelholm S.A., Engelholm S. Toxicity and efficacy of re-irradiation of

high-grade glioma in a phase I dose- and volume escalation trial. *Radiother Oncol.* 2017; 125(2): 223–7. doi: 10.1016/j.radonc.2017.09.039.

40. Moeller B.J., Cao Y., Li C.Y., Dewhirst M.W. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell.* 2004; 5(5): 429–41. doi: 10.1016/s1535-6108(04)00115-1.

41. Heath V.L., Bicknell R. Anticancer strategies involving the vasculature. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 6(7): 395–404. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.52.

42. Gutin P.H., Iwamoto F.M., Beal K., Mohile N.A., Karimi S., Hou B.L., Lymberis S., Yamada Y., Chang J., Abrey L.E. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(1): 156–63. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.043.

43. Fleischmann D.F., Jenn J., Corradini S., Ruf V., Herms J., Forbrig R., Untertanner M., Thon N., Kreth F.W., Belka C., Niyazi M. Bevacizumab reduces toxicity of reirradiation in recurrent high-grade glioma. *Radiother Oncol.* 2019; 138: 99–105. doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.009.

44. Kreisl T.N., Kim L., Moore K., Duic P., Royce C., Stroud I., Garren N., Mackey N., Butman J.A., Camphausen K., Park J., Albert P.S., Fine H.A. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(5): 740–5. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3055.

45. Kirkpatrick J.P., Meyer J.J., Marks L.B. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* 2008; 18(4): 240–3. doi: 10.1016/j.semradi.2008.04.005.

46. Cuneo K.C., Vredenburg J.J., Sampson J.H., Reardon D.A., Desjardins A., Peters K.B., Friedman H.S., Willett C.G., Kirkpatrick J.P. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(5): 2018–24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.074.

47. Park K.J., Kano H., Iyer A., Liu X., Niranjan A., Flickinger J.C., Lieberman F.S., Lunsford L.D., Kondziolka D. Salvage gamma knife stereotactic radiosurgery followed by bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a case-control study. *J Neurooncol.* 2012; 107(2): 323–33. doi: 10.1007/s11060-011-0744-9.

48. 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; 21(1): 123. doi: 10.1186/s12885-021-07856-y.

49. Morris S.L., Zhu P., Rao M., Martir M., Zhu J.J., Hsu S., Ballester L.Y., Day A.L., Tandon N., Kim D.H., Shepard S., Blanco A., Esquenazi Y. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery in Combination with Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma. *World Neurosurg.* 2019; 127: 523–33. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.193.

50. Hundsberger T., Brügge D., Putora P.M., Weder P., Weber J., Plasswilm L. Re-irradiation with and without bevacizumab as salvage therapy for recurrent or progressive high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2013; 112(1): 133–9. doi: 10.1007/s11060-013-1044-3.

51. Schnell O., Thorsteinsdottir J., Fleischmann D.F., Lenski M., Abenhardt W., Giese A., Tonn J.C., Belka C., Kreth F.W., Niyazi M. Re-irradiation strategies in combination with bevacizumab for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2016; 130(3): 591–9. doi: 10.1007/s11060-016-2267-x.

52. Youland R.S., Lee J.Y., Kreofsky C.R., Brown P.D., Uhm J.H., Laack N.N. Modern reirradiation for recurrent gliomas can safely delay tumor progression. *Neurooncol Pract.* 2018; 5(1): 46–55. doi: 10.1093/nop/npx014.

53. Chan J., Jayamanne D., Wheeler H., Khasraw M., Wong M., Kastelan M., Guo L., Back M. The role of large volume re-irradiation with Bevacizumab in chemorefractory high grade glioma. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020; 22: 33–9. doi: 10.1016/j.ctro.2020.03.005.

54. Helis C.A., Prim S.N., Cramer C.K., Strowd R., Lesser G.J., White J.J., Tatter S.B., Laxton A.W., Whitlow C., Lo H.W., Debinski W., Ververs J.D., Black P.J., Chan M.D. Clinical outcomes of dose-escalated re-irradiation in patients with recurrent high-grade glioma. *Neurooncol Pract.* 2022; 9(5): 390–401. doi: 10.1093/nop/npac032.

55. Tsien C.I., Pugh S.L., Dicker A.P., Raizer J.J., Matuszak M.M., Lallana E.C., Huang J., Algan O., Deb N., Portelance L., Villano J.L., Hamm J.T., Oh K.S., Ali A.N., Kim M.M., Lindhorst S.M., Mehta M.P. NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2023; 41(6): 1285–95. doi: 10.1200/JCO.22.00164.

56. Cuncannon M., Wong M., Jayamanne D., Guo L., Cove N., Wheeler H., Back M. Role of delayed salvage bevacizumab at symptomatic progression of chemorefractory glioblastoma. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 445. doi: 10.1186/s12885-019-5678-1.

57. Modh A., Bergman D., Schultz L., Snyder J., Mikkelsen T., Ryu S., Siddiqui M.S., Walbert T. RTHP-06. Randomized prospective trial of stereotactic radiosurgery versus chemotherapy for recurrent malignant glioma after second-line chemotherapy. *Neuro Oncol.* 2018; 20(6). doi: 10.1093/neuonc/noy148.938.

58. Tsien C., Pugh S., Dicker A.P., Raizer J.J., Matuszak M.M., Lallana E., Huang J., Algan O., Taylor N., Portelance L., Villano J., Hamm J., Oh K.S., Ali A.N., Kim M.M., Lindhorst S., Mehta M.P. Randomized phase II trial of re-irradiation and concurrent bevacizumab versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma (NRG Oncology/RTOG 1205): initial outcomes and RT plan quality report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019; 105(1): 78. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.539.

59. Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H.S., Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 1993; 362(6423): 841–4. doi: 10.1038/362841a0.

60. Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005; 307(5706): 58–62. doi: 10.1126/science.1104819.

61. Duda D.G., Jain R.K., Willett C.G. Antiangiogenics: the potential role of integrating this novel treatment modality with chemoradiation for solid cancers. *J Clin Oncol.* 2007; 25(26): 4033–42. doi: 10.1200/JCO.2007.11.3985.

62. Calabrese C., Poppleton H., Kocak M., Hogg T.L., Fuller C., Hammer B., Oh E.Y., Gaber M.W., Finklestein D., Allen M., Frank A., Bayazitov I.T., Zakharenko S.S., Gajjar A., Davidoff A., Gilbertson R.J. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell.* 2007; 11(1): 69–82. doi: 10.1016/j.ccr.2006.11.020.

63. Gilbertson R.J., Rich J.N. Making a tumour's bed: glioblastoma stem cells and the vascular niche. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(10): 733–6. doi: 10.1038/nrc2246.

64. Мацко М.В., Мацко Е.Д. Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2022; 17(2): 88–100. [Matsko M.V., Matsko E.D. Neurooncology, 2021. Brief analysis of the new World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. Herald of Saint Petersburg University. Medicine. 2022; 17(2): 88–100. (in Russian)]. doi: 10.21638/spbu11.2022.202.

Поступила/Received 31.01.2024
Одобрена после рецензирования/Revised 26.02.2024
Принята к публикации/Accepted 01.03.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоконов Сергей Валерьевич, клинический ординатор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). Researcher ID (WOS): JTD-2612-2023. ORCID: 0009-0002-1324-5966.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки России, заведующий отделом лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 2492-5581. Researcher ID (WOS): P-6870-2018. Author ID (Scopus): 6603150052. ORCID: 0000-0002-2759-297X.

Гоголин Данил Вячеславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: dgogolin@yandex.ru. SPIN-код: 7491-3379. Researcher ID (WOS): O-2381-2017. Author ID (Scopus): 57193123523. ORCID: 0000-0001-5572-993X.

Медведева Кира Евгеньевна, младший научный сотрудник отделения протонной и фотонной терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4547-5933. Researcher ID (WOS): ABG-5071-2020. Author ID (Scopus): 57209497853. ORCID: 0000-0001-6844-3076.

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия); профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4264-5167. Researcher ID (WOS): N-8221-2017. Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия); генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. Author ID (Scopus): 6602709853. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Белоконов Сергей Валерьевич: поиск и обработка материала, написание черновика статьи.

Гулидов Игорь Александрович: внесение правок в статью, утверждение публикуемой версии статьи.

Гоголин Данил Вячеславович: доработка, исправление статьи для публикации.

Медведева Кира Евгеньевна: доработка, исправление статьи для публикации.

Иванов Сергей Анатольевич: окончательное утверждение публикуемой версии статьи.

Каприн Андрей Дмитриевич: окончательное утверждение публикуемой версии 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 и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Каприн А.Д. (доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАО) является членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey V. Belokon, clinical resident, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): JTD-2612-2023. ORCID: 0009-0002-1324-5966.

Igor A. Gulidov, MD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Radiation Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): P-6870-2018. Author ID (Scopus): 6603150052. ORCID: 0000-0002-2759-297X.

Danil V. Gogolin, MD, PhD, Senior Researcher, Proton and Photon Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). E-mail: dgogolin@yandex.ru. Researcher ID (WOS): O-2381-2017. Author ID (Scopus): 57193123523. ORCID: 0000-0001-5572-993X.

Kira E. Medvedeva, Junior Researcher, Department of Proton and Photon Therapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABG-5071-2020. Author ID (Scopus): 57209497853. ORCID: 0000-0001-6844-3076.

Sergey A. Ivanov, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia); Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University (Moscow, Russia). Author ID (Scopus): 16070399200. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

Andrej D. Kaprin, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko, RUDN University; Director, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia); Director General, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russia (Obninsk, Russia). Author ID (Scopus): 6602709853. Researcher ID (WOS): K-1445-2014. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey V. Belokon: data collection and analysis, writing the draft of the manuscript;

Igor A. Gulidov: revision of the manuscript, approval of the published version of the manuscript;

Danil V. Gogolin: revision, editing of the manuscript;

Kira E. Medvedeva: revision, editing of the manuscript

Sergey A. Ivanov: final approval of the published version of the manuscript;

Andrey D. Kaprin: final approval of the published version of the manuscript.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Kaprin A.D. is a member of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.