

*Российский научный центр  
рентгенодиагностики  
Минздрава России  
(Москва, Россия)*

## ПОВТОРНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА

О.И. Щербенко, О.С. Регентова

### RE-IRRADIATION THERAPY FOR RECURRENT BRAIN TUMORS

**О.И. Щербенко**

*Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий научно-организационным отделом,  
ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ;  
117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.  
SPIN-код: 9818-9276.*

**О.С. Регентова**

*Врач-радиотерапевт,  
детское онкологическое отделение.  
E-mail: sberbenko@mail.ru.*

**O.I. Shcherbenko**

*Doctor of Medicine, Professor,  
Head of Scientific-organizational Department,  
Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology,  
117997, Russia, Moscow, Profsoyuznaya ul., 86.  
SPIN-code: 9818-9276.*

**O.S. Regentova**

*Doctor, Radiation Therapist,  
Children's Oncology Department.  
E-mail: sberbenko@mail.ru.*

**Цель.** По данным информации, представленной в системе Medline, оценить возможность и эффективность проведения повторных курсов лучевой терапии при рецидивах наиболее часто встречающихся опухолей мозга у детей и взрослых.

**Материал и методы.** Проведен анализ информации, имеющейся в системе Medline, посвященной анализу эффективности и методикам повторной лучевой терапии при рецидивах медуллобластомы, эпендимомы, глиом и опухолей ствола мозга у детей и взрослых.

**Результаты.** Показано, что повторная лучевая терапия в самостоятельном варианте или в комплексе с операцией и химиотерапией при рецидивах опухолей мозга в большинстве случаев позволяет улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность. Стойкость эффекта в основном зависит от степени злокачественности опухоли. Достижимый положительный эффект позволяет игнорировать гипотетическую опасность радиационных повреждений перед опасностью дальнейшего прогрессирования опухоли. Тактика лечения рецидивов должна выбираться индивидуально для каждого больного с учетом особенностей опухоли, ее распространенности, состояния больного и прогнозируемой продолжительности жизни.

**Заключение.** Лучевая терапия в настоящее время остается одним из наиболее реальных средств помощи больным с рецидивами опухолей мозга после ранее проведенного лечения.

**Ключевые слова:** *опухоль мозга, рецидивы, лучевая терапия, химиотерапия, медуллобластома, эпендимома, глиома, опухоль ствола мозга, лучевые повреждения.*

**Aim.** According to the information provided in the Medline system to assess the possibility and effectiveness of repeated courses of radiation therapy for relapses of the most common brain tumors in children and adults.

**Material and methods.** The analysis of information available in the system Medline, devoted to the analysis of the effectiveness and methods of re-radiation therapy in relapses of medulloblastoma, ependymoma, gliomas and brain stem tumors in childhood and adults.

**Results.** It is shown that re-irradiation therapy in an independent version or in combination with surgery and chemotherapy for relapses of brain tumors in most cases can improve the quality of life and increase its duration. The resistance of the effect mainly depends on the degree of malignancy of the tumor. The achieved positive effect allows to ignore the hypothetical danger of radiation damage before the risk of progression of the tumor. Tactics of treatment of relapses should be selected individually for each patient, taking into account the characteristics of the tumor, its prevalence, the patient's condition and life expectancy.

**Conclusion.** Radiation therapy is currently one of the most realistic means of helping patients with relapses of brain tumors after previous treatment.

**Keywords:** brain tumors, relapses, radiation therapy, chemotherapy, medulloblastoma, ependymoma, glioma, brain stem tumor, radiation injuries.

## Введение

Опухоли ЦНС составляют около 20% всех злокачественных новообразований у детей. В большинстве случаев для лечения этих новообразований используется три метода современной онкологии: операция, лучевая и химиотерапия. В последние годы, благодаря достижениям в микрохирургии, созданию новых химиопрепаратов и совершенствованию техники и методики лучевой терапии в их лечении достигнуты значительные успехи. Однако по-прежнему у многих детей в различные сроки после проведенного лечения наблюдается рецидив в виде возобновления роста первичной опухоли и/или появления метастазов. Риск рецидива опухоли зависит от ее гистологической структуры, степени распространенности в момент первичной диагностики, объема и качества проведенного лечения. Частота такого события колеблется от 20% при герминативноклеточных опухолях [1] до 100% при глиобластомах [2]. Для большинства пациентов прогноз при выявлении рецидива опухоли неблагоприятен. Это обусловлено проявившейся устойчивостью опухоли к использованным методам, истощением резервов организма, посттерапевтическими изменениями в ткани мозга и в организме ребенка. У части таких больных при установлении факта рецидива используется повторная операция и химиотерапия, которые, как правило, имеют паллиативный характер. Значительную часть таких больных онкологи отправляют под наблюдение терапевтов для симптоматического лечения. Повторная лучевая терапия теоретически может обеспечить контроль роста опухоли, но, по сложившемуся мнению некоторых радиологов, ее применение связано со слишком высоким риском развития радиационного некроза. Действительно, риск повреждения ткани мозга после даже одного курса лучевой терапии подтверждается данными аутопсий. Oi S. et al. исследовали головной мозг 22 детей облучавшихся по поводу глиальных опухолей в средней дозе 4063 сГр. При гистологическом исследовании в 7 случаях выявлена демиелинизация, в 6 случаях очаговые некрозы, в

4 атрофия коркового вещества и телеангиоэктатическая пролиферация сосудов в 4-х случаях. Демиелинизация отмечалась через 5 месяцев после облучения и достигала наибольшей выраженности через 9 месяцев. Очаговый некроз впервые выявлен через 9 месяцев после облучения и достигал максимума через год. У одного больного через 5 лет после облучения выявлен кальцифицированный очаг. В зоне облучения обнаруживалось утолщение стенок сосудов, тромбозы с развитием ишемического инсульта [3].

Риск развития повреждений ограничивал энтузиазм радиологов при обсуждении вопроса о повторной лучевой терапии. Тем не менее, многие авторы сообщали об успешном использовании метода, особенно при единичных очагах рецидивирования и гистологических вариантах опухоли, чувствительных к химиотерапии и лучевой терапии, когда теоретически возможно выполнение условно радикальных программ лучевой терапии в самостоятельном варианте или в сочетании с другими методами противоопухолевой терапии. Dritschilo A. et al. в клинике Мэйо повторно облучали 32 больных с рецидивами различных опухолей, 8 из них (25%) наблюдались в ремиссии в сроки от 22 до 315 месяцев, все они вели активный образ жизни, и только у 3 имелись клинически значимые повреждения мозга, в том числе у 2 некроз. Эти результаты позволили авторам сделать вывод о целесообразности повторных курсов, несмотря на риск осложнений [4]. По данным Sheline G.E. et al., при использовании традиционного фракционирования по 2 Гр в 5% случаев имеется вероятность некроза при СОД 45–60 Гр [5]. По данным Lawrence Y.R. et al., некроз развивается через 1–2 года после лучевой терапии, и его частота зависит от сочетания лучевой терапии с химиотерапией, от величины разовых и суммарных доз, объемов облучения. В частности, при фракционированном локальном облучении мозга и величине фракции не более 2,5 Гр и кумулятивных дозах 72 Гр вероятность радионекроза составляет только 5–10%. При облучении двумя стандартными фракциями в день вероятность некроза возрастает примерно в два раза. Когнитивные расстройства у детей обычно

наблюдаются после тотального облучения головного мозга в дозе 18 Гр [6].

Внедрение методик конформной и стереотаксической лучевой терапии позволило в большей мере, чем ранее, обеспечивать защиту здоровых тканей мозга. Кроме того, накопленные радиобиологические данные свидетельствуют о происходящей частичной репарации радиационных повреждений после первого курса облучения, что позволяет предположить возможность использования адекватных суммарных доз при возобновлении роста опухоли. Количество публикаций, посвященных проблеме повторной лучевой терапии по поводу опухолей мозга, в литературе невелико. В большинстве сообщений приводятся данные о результатах сугубо индивидуальной тактики радиологов, а рандомизированных исследований на эту тему в информационных системах не имеется. В связи с этим нам представилось целесообразным проанализировать и попытаться систематизировать информацию, имеющуюся в системе Medline за последние годы для формирования представления о наиболее частых подходах к определению показаний, выбору методики и результатах повторного облучения. Анализ проведен по отдельным, наиболее часто встречающимся, нозологическим формам опухолей.

## Изложение основного материала

### *Медуллобластома*

Медуллобластома (МБ) составляет около 10% всех новообразований головного мозга у детей и подростков. Она имеет эмбриональную природу и обычно локализуется в задней черепной ямке, исходя из червя или полушарий мозжечка. Современные методики лечения детей, больных МБ, заключаются в удалении опухоли с последующим химиолучевым лечением, состоящим из облучения всего объема ЦНС в суммарных дозах 24–36 Гр (в зависимости от группы риска) и задней черепной ямки в суммарной дозе 54–55 Гр в комплексе с химиотерапией. Стратификация больных МБ для определения группы риска и выбора методики лечения ранее базировалась на двух параметрах: возрасте ребенка (до 3-х лет и старше) и степени распространенности опухоли. В последние годы при оценке группы риска учитываются патогистологические и молекулярные характеристики опухоли. Современные программы терапии МБ позволяют получить до 85% стойкого излечения у больных, отнесенных к группе стандартного риска, и до 70% для больных в группе высокого риска. Следовательно, от 15% до 30% больных медуллобластомой возвращаются к онкологам по поводу рецидива болезни. Появление рецидива резко ухудшает прогноз. По данным Johnston D.L. et al., из 550 детей, получивших лечение по поводу МБ, рецидив заболевания выявлен у 173 (31,2%), и показатель пятилетней выживаемости для этой группы составил только 12,4% [7]. В кооперированном исследовании Sabel M. et al. из 338 детей при пока-

зателе 10-летнего бессобытийного течения 76+/-2% рецидив был выявлен у 72 больных (21%), причем у 45 детей (69%) рецидив обнаружен при плановом МРТ-исследовании и у 20 при исследовании, проведенном в связи с появлением симптомов: головной боли и рвоты, боли в спине, неврологических нарушений. Авторы отметили, что прогноз для больных, имевших клинические проявления прогрессирования, был достоверно хуже, чем у которых рецидив не проявлялся симптомами и выявлен при плановом обследовании. У 59 больных из 72 (82%) возврат заболевания выразился в метастазировании по кранио-спинальной оси в сочетании с рецидивом в задней черепной ямке или без этого. У 47 больных имелись множественные очаги поражения и у 12 (20%) солитарные (у 7 в спинно-мозговом пространстве и у 5 в головном мозге). Метастазы выявлялись в среднем через 28 месяцев после лечения (от 2 до 95 месяцев). Изолированный рецидив в задней черепной ямке выявлен в среднем через 38 месяцев после лечения у 13 детей (18%) [8].

В работе Lee D.S. et al. из 106 детей больных МБ, получивших комплексное лечение в 1992–2009 годах при сроках наблюдения от 31 до 248 мес. (медиана 132 мес.) рецидив заболевания выявлен у 29 (27,4%), в том числе у 5 (17,2%) в задней черепной ямке вне первичной опухоли, у 9 (31%) супратенториально, у 6 (20,7%) в спинно-мозговом субарахноидальном пространстве, и у 4 наблюдалась диссеминация опухоли. Рецидив выявлялся в сроки от 3 до 84 мес. после операции. Из 12 больных с супратенториальной локализацией рецидива у 5 он был в субфронтальной области, причем рецидив в этой зоне выявлен у 3 из 31 больных облучавшихся в положении супинации, и у 2 из 71 облучавшихся в положении пронации. Авторы не наблюдали случаев рецидива в группе больных со стадией M1. Привлекает внимание отмеченный авторами этой работы факт зависимости частоты рецидивов от методики облучения: из 58 пролеченных с использованием двухплоскостного планирования рецидив выявлен у 20, в то время как после трехплоскостного планирования он выявлен только у 9 из 48 детей [9].

Стандартного варианта лечения рецидивов МБ не существует. Во всех доступных публикациях использованы индивидуальные варианты терапии, выбор которых осуществлялся с учетом характера рецидивирования, клинических проявлений заболевания, состояния больного, риска потенциальных побочных эффектов. В большинстве случаев рассматривалась возможность использования всех трех компонентов терапии: операции, химиотерапии и лучевой терапии. При единичных очагах опухоли возможно использование операции как компонента комплексного лечения. В исследовании HIT-SIOP-PNET4 удаление рецидива выполнено у четверти больных, но только в половине случаев операция имела радикальный характер. У 90% больных авторы этой работы ис-

пользовали химиотерапию, в том числе у 21% высокодозную химиотерапию с поддержкой трансплантацией стволовых клеток [8]. Применение повторной лучевой терапии при рецидивах МБ лимитируется опасениями развития токсических осложнений и неопределенными перспективами вклада этого метода в продолжительность жизни пациентов.

В работе Wetmore C. et al. из 38 детей с рецидивом МБ лучевая терапия использована в качестве компонента комплексной терапии у 14. Во всех случаях лучевая терапия проводилась после операции (6 детей) и/или химиотерапии (8 детей). В 8 случаях (57,2%) выполнено повторное кранио-спинальное облучение конформной методикой в традиционном варианте фракционирования с добавлением локального на зону рецидива, 3 больных (21,4%) получили облучение только спинного мозга и 3 – локальное облучение. Суммарные дозы за второй курс колебались от 18 до 54 Гр, суммарная кумулятивная доза за два курса от 73,8 Гр до 109,8 Гр. Девяти пациентам после лучевой терапии проводилась консолидирующая химиотерапия. Трехлетний срок после окончания противорецидивного лечения пережили 56% больных, один больной наблюдается в течение 93 месяцев. Показатель 10-летней выживаемости после первичного лечения для больных, получивших по поводу рецидива лучевую терапию, составил 45%, в то время как из больных, имевших рецидив и не получивших противорецидивную лучевую терапию, никто не пережил этот срок. Авторы не выявили разницы в частоте отдаленных последствий в виде гормональных нарушений у больных, получивших повторную лучевую терапию и наблюдавшихся без рецидивов после первичного лечения. Таким образом, согласно полученным авторами результатам, использование повторной лучевой терапии оказало существенный положительный эффект на показатели выживаемости больных с рецидивом МБ [10]. В публикации Rao A.D. et al. из 67 детей с рецидивами различных опухолей ЦНС было 20 больных МБ и другими примитивными нейроэктодермальными опухолями, для лечения которых использовалась лучевая терапия как компонент комплексного лечения. Медиана продолжительности жизни после лечения составила 20,5 мес., осложнений не наблюдалось [11]. По данным Bowers D.C. et al., проанализировавших результаты повторного лечения 46 больных с рецидивом МБ, показатель пятилетней выживаемости составил 26,3%, при этом, положительную прогностическую значимость имело только наличие локального рецидива. Такие факторы как пол, возраст в момент выявления рецидива, длительность безрецидивного периода, исходная распространенность опухоли и характер повторного лечения не влияли на прогноз [12].

Таким образом, существующая практика лечения рецидивов у больных МБ не стандартизована и, видимо, не может быть стандартизована. Используются

все возможные компоненты, среди которых преобладает химиотерапия, в том числе и высокодозная [13], хирургический метод используется в отдельных случаях для удаления солитарных очагов, повторная лучевая терапия применяется не менее чем у половины больных с рецидивами, и она позволяет существенно повысить шансы на длительные ремиссии без четких указаний на высокий риск развития клинически значимых повреждений мозга. Используются различные величины суммарных доз. Остаются нерешенными проблемы выбора объемов облучения, необходимых и допустимых суммарных доз лучевой терапии. Поскольку МБ относится к числу опухолей с высоким метастатическим потенциалом, неясно, какова необходимость повторения кранио-спинального облучения при выявлении локальных рецидивов. Получить ответы на эти вопросы возможно только по мере накопления клинических наблюдений и анализа течения процесса после проведения противорецидивной терапии.

#### *Эпендимомы*

Эпендимома является третьей по частоте, после глиом и медуллобластом, опухолью мозга у детей, составляя от 6 до 10% от всех внутрочерепных опухолей [13]. Ведущим методом лечения этих опухолей является хирургическое удаление опухоли. В качестве адьюванта у большинства больных старше трех лет используется лучевая терапия. Эффективность химиотерапии в качестве адьюванта к операции подтверждается не всеми исследователями, тем не менее, в большинстве случаев, особенно у детей до 3-х летнего возраста, она используется обычно в виде монорежима винкристином. Основной причиной неудач в лечении эпендимом является местное рецидивирование и, реже – метастазирование. Несмотря на совершенствование микрохирургической техники и методик лучевой терапии, частота рецидивов после комплексного лечения эпендимом остается высокой. Marinoff A.E. et al. провели анализ отдаленных результатов лечения 103 больных интракраниальной эпендимомой, наблюдавшихся в периоде 1985–2008 год, и дополнительно проанализировали информацию о течении процесса и выживаемости относительно 360 детей из базы SEER. На собственном материале авторов показатели выживаемости и безрецидивного течения в срок 10 лет составили соответственно 50+/-5% и 29+/-5%. В когорте SEER результаты были примерно такими же: показатель общей 10-летней выживаемости составил 52+/-3%. Несмотря на использование всех возможных способов местной терапии, в 74% случаев выявлен локальный рецидив, в том числе у 13% имелось сочетание местного рецидива с метастазированием в пределах ЦНС. Полное удаление опухоли и 2 степень дифференцировки опухоли были благоприятными признаками для общей выживаемости. Однако тотальное удаление опухоли не

было равнозначно излечению: показатель 10-летней выживаемости после полного удаления опухоли составил 61+/-7% и показатель безрецидивного течения 36+/-6%. Авторы отметили положительную роль в профилактике местного рецидивирования лучевой терапии: в группе получавших лучевую терапию местный рецидив возник у 69% больных, в то время как среди не получавших ее рецидивы возникли у всех детей [14].

Вопреки сложившемуся представлению о преимущественно местном рецидивировании эпендимомы, некоторые авторы с высокой частотой выявляли и метастазирование. Rootman M.S. et al. наблюдали распространение опухоли по оболочкам ЦНС у 42% больных с рецидивом эпендимомы [15]. Tensaouti F. et al. из 206 больных эпендимомой при медиане срока наблюдения 53 мес. у 84 выявили рецидив, в том числе у 50 в зоне облучения, у 6 по краю поля, у 6 рядом с зоной облучения. Распространение опухоли вне первичного очага авторы наблюдали у 22 детей: у 10 по спинному мозгу, у 5 супратенториально и у 7 имелось сочетание местного рецидива и метастазов [16].

Появление рецидива резко ухудшает прогноз больного эпендимомой. По данным Goldwein J.W. et al., двухлетний срок переживают только 29% больных с рецидивом эпендимомы [17].

Единого подхода к лечению таких больных пока не разработано. В зависимости от клинической ситуации используются повторные операции, лучевая и химиотерапия. Хирургическое удаление рецидивов применяется при наличии технической возможности выполнения операции без риска развития тяжелых неврологических нарушений [18, 19]. В ряде случаев операции выполняются повторно. Так Kitchen W.J. et al. описали наблюдение за 12-летним ребенком, у которого наблюдалось 11 рецидивов эпендимомы, по этому поводу ему было выполнено 12 краниотомий с удалением рецидивов и 4 курса лучевой и химиотерапии [20]. Попытки спасающей химиотерапии при рецидивах эпендимомы малоэффективны. В обзоре мирового опыта Bouffet E. et al. установили, что при монохимиотерапии больных рецидивом эпендимомы положительный результат удается получить у 12% больных, в результате полихимиотерапии – у 17,4% [21].

Несмотря на риск развития радиационных повреждений, в большинстве публикаций говорится об использовании различных вариантов повторного облучения, которое, как правило, дополняет операцию и/или сочетается с химиотерапией. Чаще всего используется традиционный вариант фракционирования дозы. Bouffet E. et al. наблюдали 47 случаев рецидивов среди 113 пролеченных детей больных эпендимомой. При выявлении рецидива 29 подверглись повторной операции и/или ХТ и 18 детей лучевой терапии в дозе 54 Гр местно или краниоспинально. Авторы не наблюдали клинически значимых осложнений повторного облучения и

получили статистически значимый положительный эффект: трехлетний срок пережило 7% не получавших лучевой терапии и 81% получавших при достоверно большей длительности повторной ремиссии. При этом отмечено, что длительность ремиссии после повторного облучения была большей, чем после первого облучения. Авторы объяснили этот феномен большей повреждаемостью ДНК опухоли при повторном облучении. При динамическом наблюдении в течение среднего срока наблюдения только у 2 из 18 больных после лучевой терапии выявлены эндокринные нарушения и у одного констатировано снижение когнитивных функций. Делается вывод, что повторное облучение при рецидивах эпендимомы эффективно, хотя связано с увеличением риска нейрокогнитивных нарушений [22].

Наряду с традиционным фракционированием дозы при локальных рецидивах эпендимомы используются стереотаксические методики облучения. Mugaï T. et al. использовали фракционированное стереотаксическое облучение с использованием разовых доз по 5 Гр и суммарных 25 Гр, или по 7 Гр до суммарной дозы 21 Гр у 18 больных. При медиане срока наблюдения 23 месяца локальная ремиссия сохранялась у 76% больных, при этом стойкость эффекта не зависела от варианта фракционирования дозы [23]. Mohindra P. et al. у 5 больных с 8 очагами рецидива эпендимомы (два очага в головном мозге и 6 в спинном) использовали широкопольную пульсирующую лучевую терапию с расчетом на возможную репарацию сублетальных повреждений в нормальных тканях за время короткого перерыва между фракциями. Применялись фракции по 0,2 Гр с интервалами между ними 3 минуты. Суммарные дозы ЛТ от 36 до 55,8 Гр, медиана 48,4 Гр., суммарная кумулятивная доза за оба этапа лучевой терапии от 90 до 162,4 Гр. При медиане срока наблюдения 64 мес. (от 8 до 86 мес.) 3 больных умерли от прогрессирования опухоли, один жив со стабилизацией и один с множественными метастазами. Случаев некроза не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что пульсирующее облучение уменьшает риск развития радионекроза [24].

Merchant T.E. et al. применили после удаления рецидивной опухоли радиохимию у 6 детей, у 4 получена длительная ремиссия, у одного лечение осложнилось фатальным некрозом ствола, один находится под наблюдением длительное время. У 3 детей авторы использовали стереотаксическое фракционированное облучение с доведением медианы кумулятивной дозы за оба этапа лучевой терапии до 111,6 Гр. У 12 больных с метастатическим процессом использовано краниоспинальное облучение, для них показатель 4-х летнего бессобытийного выживания составил 53%+/-20%. Авторы отметили хорошие местные результаты от стереотаксического облучения, но основной причиной неудач для этих больных в дальнейшем было метастазирование [25]. Достоинства

стереотактической лучевой терапии, в том числе с использованием ускоренных протонов, показаны в публикациях, посвященных первичному лечению эпендимомы. Sato M. et al. сравнили результаты лучевой терапии протонным пучком и фотонами с методикой интенсивно-модулированного облучения 79 детей больных эпендимомой. Показатель 3-х летней безрецидивной выживаемости составил 60% для облучавшихся фотонами и 82% после облучения протонами [26]. Ускоренные протоны использованы в работе Eaton B.R. et al., в которой 14 больным с рецидивом эпендимомы, ранее получавшим ЛТ в дозах от 52,2 до 59,4 Гр, проведено 33 курса повторной лучевой терапии протонным пучком, в том числе в 75% случаев после выполнения повторной операции и в 60% после также химиотерапии. Доза повторного облучения колебалась от 35 до 55,8 Гр-экв (медиана 50,5 Гр-экв). При сроках наблюдения от 5,5 до 138 мес. (медиана 37,8 мес.). Общая выживаемость в срок 3 года составила 78,6%, безрецидивная – 28,1%. Лучшие результаты получены у больных, подвергшихся повторной резекции опухоли. Из 14 больных у 3 (21,4%) наблюдались токсические осложнения 2 ст. Делается вывод о хорошей переносимости и эффективности облучения протонами при рецидивах эпендимомы [27].

Таким образом, применение повторной лучевой терапии при рецидивах эпендимомы безусловно оправдано. При этом надо согласиться с мнением Sangra M. et al., что в силу разнообразия клинических ситуаций эти больные должны обсуждаться комиссионно, что удаление рецидивной опухоли улучшает прогноз, но это не должно сопровождаться ухудшением качества жизни ребенка [28]. Повторная лучевая терапия повышает шансы на достижение стойкой ремиссии, но при этом желательно использовать прецизионные методики облучения или протонный пучок. В то же время в проблеме лечения рецидивов эпендимомы остаются без ответа ряд вопросов. К их числу можно отнести целесообразность и необходимость расширения объемов облучения при появлении локального рецидива (с учетом наличия у данной опухоли потенциала к метастазированию), оптимальный вариант фракционирования дозы с клинических и экономических позиций, оптимальная величина суммарных доз, целесообразность применения радиомодифицирующих средств и препаратов при проведении повторной лучевой терапии.

#### *Глиомы*

Локальная лучевая терапия является важным компонентом лечебного комплекса для больных глиомами. При глиомах низкой степени злокачественности (ГНСЗ), хотя при первичном лечении единого мнения о целесообразности использования лучевой терапии нет, в процессе развития заболевания у многих больных возникает необходимость в использовании этого метода [29]. При анапластической астроцитоме и

глиобластоме лучевая терапия является неременным компонентом в лечении после операции и, как правило, используется в сочетании с химиотерапией [30]. К сожалению, у большинства больных злокачественной глиомой ремиссия после первичного лечения не стойкая и через различные интервалы времени, длящиеся от нескольких недель до нескольких лет, рост опухоли возобновляется. Выбор опций терапии при рецидивах глиомы ограничен. Возможности хирургии, в связи с инфильтративным ростом опухоли, ограничены риском развития тяжелых неврологических нарушений [31, 32]. К тому же результаты повторных операций неудовлетворительны: Harsh G.R. et al. сообщили, что при анапластических астроцитомах после повторной операции медиана продолжительности жизни составила 88 недель, а при глиобластомах – 36 недель [33]. Химиотерапия также позволяет получить у части больных только временный эффект [34], длительность которого несколько увеличилась с внедрением в практику темозоломида [35]. Повторная лучевая терапия с использованием традиционного варианта фракционирования позволяла получить паллиативный эффект, но при доведении суммарных доз до необходимых величин приводила к тяжелым осложнениям [36, 37]. Veninga T. et al. у 42 больных использовали фракции по 2 Гр и такие же суммарные дозы, как и при первом курсе: от 46 до 55 Гр (медиана 46 Гр). Тяжелые осложнения наблюдались у больных, у которых биологически эффективная кумулятивная доза превышала 204 Гр. Авторы отметили, что продолжительность жизни повторно облучавшихся больных зависела от степени дифференцировки опухоли: при олигодендроглиомах медиана продолжительности жизни составила 27,5 мес., а при астроцитомах 6,9 мес. [38].

Неудовлетворительные результаты и паллиативный характер повторной лучевой терапии рецидивов глиом побудили многих авторов использовать нетрадиционные варианты фракционирования дозы. Vauman G.S. et al. провели повторную лучевую терапию 34 пациентов с рецидивом глиомы фракциями по 3 Гр, до 30 Гр. Медиана продолжительности жизни после такого лечения для больных глиобластомой составила 2,8 мес. и для больных глиомой низкой степени злокачественности 8,5 мес. [39].

Следующим этапом развития методик повторной лучевой терапии с использованием нетрадиционных вариантов фракционирования явились стереотаксическая хирургия (СТХ) с однократным облучением в дозе 12–18 Гр и стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ), при которой стереотаксическое облучение проводится фракциями 2–7 Гр.

Shrieve D.C. et al. получили медиану продолжительности жизни больных с рецидивом глиобластомы после СРХ 10,2 мес. и отметили преимущества метода перед внутритканевой терапией. Они констатировали зависимость эффекта от размеров рецидивной опухоли и возраста пациента [40]. Combs S.E. et al.

применили СРХ у 32 больных с рецидивом глиомы. Разовая доза 15 Гр подводилась к медианному объему 10 мл. Медиана продолжительности жизни составила 10 мес., осложнений не наблюдали, но увеличение объемов облучения и дозы при СРХ приводило к повышению риска развития некрозов [41]. Повышение риска повреждений по мере увеличения объемов облучения при СТХ отмечено и в работе Hall W.A. et al., которые использовали при СРХ дозу 20 Гр и медианный объем облучения 28 мл, у 14% больных развился некроз [42]. Cho K.H. et al. использовали дозу 17 Гр и объем облучаемой зоны 30 мл, некроз развился у 14 из 46 больных (30%) [43].

Использование СЛТ, при которой стереотаксической методикой доза облучения подводится фракционно, сопровождается существенным снижением риска осложнений за счет репопуляции здоровых клеток во время перерывов и большей вероятности попадания клеток опухоли под воздействие в радиочувствительную фазу цикла. Combs S.E. et al. применили стереотаксическое фракционированное облучение фракциями 2–2,5 Гр в суммарных дозах 30–36 Гр у 172 больных с рецидивом глиомы. У 45% пациентов они констатировали улучшение состояния, медиана продолжительности жизни составила 21 мес. при глиобластоме, 50 мес. при анапластической астроцитоме и 111 месяцев при глиоме 2-ой степени злокачественности. Существенных осложнений авторы не наблюдали [44].

В ряде работ использована гипофракционная СЛТ, которая потенциально менее токсична по сравнению с СРХ. При этом используются разовые дозы от 3 до 7 Гр и суммарные от 30 до 50 Гр. Достоинством метода является сокращение курса лечения. Shepherd S.F. et al. применили такой вариант у 36 больных. Использовались разовые фракции 5 Гр, суммарно от 30 до 50 Гр. По их данным, риск развития повреждений резко возрастал после суммарной дозы 40 Гр. У 36% больных они наблюдали стероид-зависимую токсичность, и у 6% потребовалась повторная операция [45]. Очевидно, что выбор варианта стереотаксического облучения должен быть индивидуальным, с учетом размера и локализации рецидивной опухоли, предшествовавшего лечения. Увеличение размера фракции, объема облучения и суммарной дозы сопровождается возрастанием риска повреждений.

Создание методики интенсивно-модулированного облучения расширило возможности защиты здоровых тканей мозга. Однако при рецидивах глиом из-за трудоемкости предлучевой подготовки и малых шансов на излечения рецидива глиомы данная методика используется редко. Voynov G. et al. применили данную методику в условиях гипофракционного стереотаксического облучения у 10 больных. Использовались фракции по 5 Гр, суммарно 30 Гр. Медиана продолжительности жизни составила 10,1 мес. [46].

Внутриканевая лучевая терапия при рецидивах глиом используется с 80-х годов XX века. В качестве источников применяются йод-125 и иридий-192. Достоинством метода является возможность подведения высоких доз к объему опухоли. Недостаток заключается в негомогенности распределения дозы, риске образования «горячих» зон. Sneed P.K. et al. использовали внутриканевую терапию гранулами йода-125 у 111 больных анапластической астроцитомой и глиобластомой. Медианная доза 64 Гр. У половины больных развился некроз, потребовавший повторной операции, медиана продолжительности жизни при обеих формах глиомы составила около 12 мес. [47].

Одним из вариантов внутриканевой терапии является введение в послеоперационную полость баллона, наполненного взвесью гранул йода-125. Tatter S.B. et al. использовали этот метод у 95 больных с рецидивом злокачественной глиомы. Баллон вводился после повторной операции, суммарная доза 60 Гр, медиана продолжительности жизни составила 36,3 недели. Эффект зависел от объема выполненной повторной операции [48].

Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), применяемая при лечении некоторых локализаций рака, в основном нашла применения в практике лечения глиом японскими исследователями. Метод позволяет подвести дополнительную дозу к послеоперационной полости или к нерезектабельной опухоли. Но по данным Matsutani M. et al., дополнение интраоперационного облучения к операции и конвенциональной лучевой терапии не улучшает результаты лечения больных глиобластомой [49]. В исследовании Schueller P. et al. из 77 больных, подвергшихся ИОЛТ, у 19 имела рецидивная глиома. После ИОЛТ электронным пучком в дозах от 15 до 25 Гр средняя длительность безрецидивного периода для больных этой группы составила 12,5 мес., что примерно соответствовало результатам использования других методик [50]. К тому же применение данного метода требует наличия специализированной аппаратуры, расположенной в операционной.

В попытках использовать все возможные способы помощи больным с рецидивами глиомы практически все авторы применяют комбинацию повторной лучевой терапии с химиотерапией. В качестве цитотоксического агента применяются различные препараты, в последние годы чаще всего темозоломид. Но наибольшего внимания заслуживает сочетание повторного облучения с бевацизумабом, который не только обладает противоопухолевым эффектом, но и профилактическим действием в отношении радиационного некроза. В исследовании Clarke J.L. et al. у больных с рецидивом злокачественной глиомы после двукратного введения бевацизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели проведено гипофракционированное стереотаксическое облучение тремя фракциями

по 9 Гр через день (3 больных), или 3 фракции по 10 Гр (5 больных) или 3 фракций по 11 Гр (7 больных). Токсические явления в виде выраженной слабости и угнетения сознания отмечены у одного пациента в третьей группе, поэтому данный вариант дозирования (3 фракции по 11 Гр) определен как максимально допустимый при комбинации лучевой терапии с бевацизумабом. Медиана выживаемости составила 13 мес. Хотя клинических признаков некроза не наблюдалось, при исследовании аутопсийных препаратов участки некроза обнаруживались. Делается вывод, что гипофракционированное облучение при поддержке бевацизумабом переносится относительно хорошо. По мнению авторов, фракционирование по 11 Гр x 3 раза по биологическому эффекту в два раза более эффективно, чем ранее применявшееся облучение пятью фракциями по 6 Гр [51].

В качестве одного из вариантов помощи больным с рецидивом глиомы апробирована гипертермия с доведением в зоне очага температуры до 44–46 градусов. Sneed P.K. et al. в группе из 112 больных с рецидивной опухолью не более 5 см в диаметре использовали или только брахитерапию или брахитерапию с предварительным нагреванием опухоли в течение 30 минут. Они получили повышение длительности безрецидивного периода до 40 недель против 33 недель после только брахитерапии, и показатель двухлетней выживаемости 10% против 0% [52]. Однако метод слишком сложен технически.

Корпускулярная лучевая терапия ускоренными протонами и ионами углерода привлекательна возможностью создания строго ограниченного максимума дозы в очаге за счет пика Брегга. Mizumoto M. et al. у 23 больных с рецидивом глиобластомы сочетали фотонное облучение в дозе 50,4 Гр за 28 фракций с облучением протонным пучком в дозе 46, 2 Гр-экв. за 28 фракций. Протонное облучение проводилось через 6 часов после фотонного. Из всей когорты 6 больных живы в ремиссии с медианой срока наблюдения 70,9 мес. У 5 из них по поводу некроза в зоне облучения выполнена некрэктомия, при которой опухоли не обнаружено. Авторы пришли к выводу, что такой вариант облучения приводит к развитию некроза, но это осложнение может быть излечено повторной операцией [53]. Эта работа свидетельствует о необходимости использования высоких доз лучевой терапии при лечении рецидивов злокачественной глиомы.

#### *Опухоли ствола мозга*

Эта локализация новообразований составляет четверть всех опухолей задней черепной ямки у детей. Около 80% этих опухолей являются диффузно растущими глиомами разной степени злокачественности [54]. Поскольку частичное удаление этих опухолей возможно только в 10–15% случаев, при преобладании экзофитного роста образования, для подавляющего большинства детей единственным методом первичной помощи остается лучевая терапия

или химиолучевое лечение, позволяющие у 80–90% получить кратковременный эффект с последующим, через 4–12 месяцев, возобновлением роста опухоли и медианой продолжительности жизни 1 год. Эти опухоли относительно редко метастазируют [55], но этот факт, скорее всего, связан со слишком короткой продолжительностью жизни, при которой больные не доживают до выявления метастазов.

В ситуации, когда после полученного в результате лучевой или химиолучевой терапии впечатляющего симптоматического эффекта больной обращается повторно с симптомами возобновления роста опухоли, врач должен принять решение о возможном варианте помощи. При этом выбор невелик: эффективной химиотерапии пока не имеется, гормонотерапия кортикостероидными препаратами, в лучшем случае, даст эффект на несколько недель и осложниться тяжелыми симптомами гиперкортицизма, проведение повторной лучевой терапии после облучения ствола мозга в дозе 50–70 Гр сопряжено с риском развития фатальных повреждений структур ствола. Видимо поэтому число публикаций, посвященных повторной лучевой терапии, невелико и они основаны на небольшом числе наблюдений. Vanan M.I. et al. провели повторную лучевую терапию 10 детей с опухолью ствола мозга. Длительность первой ремиссии колебалась от 4 до 37 месяцев. При повторном лечении использовались фракции 1,8 Гр и суммарные дозы от 21,6 до 36 Гр. Одному больному был проведен даже третий курс лучевой терапии в суммарной дозе 21,6 Гр через 6 месяцев после повторного облучения. У 9 повторно облученных детей в результате наблюдалось снижение выраженности неврологических нарушений, улучшение качества жизни. Медиана продолжительности жизни повторно облученных детей составила 171 день, в то время как для 46 больных с аналогичной ситуацией, не получавших повторного лучевого лечения, этот показатель составил 91 день. Авторы не наблюдали тяжелых радиационных повреждений и пришли к выводу о целесообразности повторного облучения в суммарной дозе 30–36 Гр фракциями 1,8 Гр [56]. К аналогичному выводу пришли также Fontanilla H.P. et al., которые повторно облучали 6 больных с рецидивом опухоли ствола через 8–28 мес. после первого. СОД при первом облучении 54–55,8 Гр. Повторная ЛТ проведена в СОД 20 Гр у 4, и 18 Гр у 1. У 4 достигнуто уменьшение выраженности неврологических нарушений, состояние одного ухудшилось после первой фракции в 2 Гр. При МРТ у 4 отмечено уменьшение опухоли. Медиана длительности повторной ремиссии 5 мес. Авторы отметили лучший эффект у больных, имевших более длительную ремиссию после первого курса [57].

Учитывая заведомо паллиативный характер повторного облучения, некоторые авторы использовали гипофракционированные варианты. Waxweiler T.V. et



al. у 23 детей с ОСМ проводили повторное облучение в СОД 24 Гр за 3 фракции или 25 Гр за 5 фракций. При медиане срока наблюдения 12,8 мес. медиана стабилизации опухоли составила 10,5 мес. У 8 возник вновь продолженный рост. У 5 больных, облучавшихся фракциями по 8 Гр, наблюдались симптомы некроза ствола мозга. Авторы сделали вывод о целесообразности использования повторного облучения фракциями по 5 Гр до СОД 25 Гр.

В нашей работе [58] повторная лучевая терапия в дозах от 15 до 45 Гр проведена 23 больным с продолженным ростом ствола мозга. Всем больным исходно проводилась лучевая или химиолучевая терапия в суммарных дозах 54–55 Гр. Длительность ремиссии колебалась от 3-х месяцев до 4-х лет. При повторном облучении использован традиционный вариант фракционирования по 1,5–1,8 Гр. В результате лечения у 18 детей (78,3%) проведенная лучевая терапия в сочетании с гормонотерапией дексаметазоном привели к уменьшению выраженности неврологических нарушений и улучшению качества жизни. Состояние трех детей (13%) не изменилось, и состояние двоих (8,7%) ухудшилось, что заставило прервать лечение на дозах 10 и 15 Гр. У обоих детей имелись опухоли с признаками распада, и длительность первой ремиссии была менее 4-х месяцев. Оба ребенка умерли через 2 месяца. Из закончивших повторное лечение умерли 16 детей в сроки от 3 до 14 месяцев после повторного лечения при явлениях прогрессирования опухоли, их медиана продолжительности жизни после повторного лечения составила 6 месяцев. Трое выбыли из-под наблюдения и двое больных после повторного лечения живы 5 и 18 лет с остаточными неврологическими нарушениями и без признаков некроза, хотя при первом лечении использована доза 55 Гр, при повторном 45 Гр. У обоих первично имелся экзофитный компонент, который удалялся и при морфологическом исследовании констатирована картина пилоцитарной астроцитомы. Анализ показал, что результаты были лучше у больных, имевших период первичной ремиссии более 6 месяцев, состояние по шкале Карновского более 50 баллов и при наличии, по данным МРТ, солидной опухоли без признаков распада.

Результаты нашего анализа позволили сделать вывод, что эффект повторной лучевой терапии в основном зависит от степени злокачественности опухоли: при глиомах низкой степени злокачественности длительность стабилизации роста опухоли значительно больше, чем при анапластических астроцитомах и глиобластомах. В работе Lobon-Iglesias M.J. et al. также констатирована положительная роль повторной лучевой терапии и лучшие ее результаты для больных, не имеющих зависимости от стероидов, при состоянии более 50% по шкале Лански и мутацию в гистоне H3 [59]. Таким образом, имеющийся опыт свидетельствует о возможности и целесообразности

проведения повторной лучевой терапии при рецидивах опухолей ствола мозга. Остаются нерешенными проблемы рационального определения показаний, выбора оптимального варианта фракционирования дозы и суммарных доз.

## Заключение

Анализ доступных публикаций, посвященных тактике лечения рецидивов опухолей мозга, свидетельствует, что лучевая терапия остается одним из основных методов помощи таким больным. Очевидно, что в условиях наличия прогрессирующей злокачественной опухоли гипотетический риск радиационных повреждений не должен быть переоценен и на первом месте должна стоять задача улучшения качества жизни больного и увеличения ее продолжительности. Всех пациентов этой группы можно схематично разделить на несколько подгрупп, в каждой из которых подходы к определению показаний к использованию повторной лучевой терапии и ее вариантов могут быть различны. В первую группу можно включить злокачественные опухоли с высоким метастатическим потенциалом, такие как эмбриональные (медуллобластома, примитивные нейроэктодермальные опухоли и др.). Особенностью их является высокий риск распространения опухоли за пределы первичного очага и относительно высокая чувствительность к цитотоксической терапии. Для этих опухолей в качестве основного метода борьбы с рецидивом можно определить химиотерапию. Хирургическое вмешательство оправдано только при солитарном и удалимом рецидиве в качестве прелюдии к последующему химиолучевому лечению. Лучевая терапия призвана закрепить эффект хирургии и химиотерапии, но оптимальные объемы и дозы ее применения нуждаются в уточнении: неясно, целесообразно ли повторно облучать всю краниоспинальную ось, или достаточно провести локальное или расширенное облучение.

Во вторую группу можно включить опухоли со средним метастатическим потенциалом, такие как эпендимомы и глиомы низкой степени злокачественности. Преимущественно местное рецидивирование этих опухолей делает повторные операции главным методом лечения. Лучевая терапия, как облигатный компонент, дополняет и закрепляет эффект операции, и она должна проводиться по возможности прецизионно в дозах достаточных для девитализации возможного остатка опухоли. Для снижения риска радиационных повреждений предпочтительно фракционированное облучение. Химиотерапия может использоваться как адъювант, хотя ее вклад в окончательный результат пока неясен.

К третьей группе можно отнести злокачественные глиомы, при которых хирургический компонент желателен как подготовка к лучевой терапии. Учитывая ограниченность сроков жизни таких больных, у них

оправдано применение гипофракционированных методик лучевой терапии в эквивалентных дозах, необходимых для возможно более длительного торможения роста опухоли. Адьювантная химиотерапия может усилить эффект лучевой терапии.

В любом случае повторная лучевая терапия должна сочетаться с мероприятиями по снижению риска развития радиационных повреждений: по возможности прецизионное облучение с сопровождением гормональной терапией или бевацеузумабом.

## Список литературы

1. Calaminus G., Frappaz D., Kortmann R.D., Krefeld B., Saran F., Pietsch T., Vasiljevic A., Garre M.L., Ricardi U., Mann J.R., Göbel U., Alapetite C., Murray M.J., Nicholson J.C. Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial // *Neuro Oncol.* – 2017. – Vol. 19, №12. – P. 1661–1672.
2. Bette S., Barz M., Huber T., Straube C., Schmidt-Graf F., Combs S.E., Delbridge C., Gerhardt J., Zimmer C., Meyer B., Kirschke J.S., Boeckh-Bebrens T., Wiestler B., Gempt J. Retrospective Analysis of Radiological Recurrence Patterns in Glioblastoma, Their Prognostic Value And Association to Postoperative Infarct Volume // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 4561.
3. Oi S., Kokunai T., Ijichi A., Matsumoto S., Raimondi A.J. Radiation-induced brain damage in children-histological analysis of sequential tissue changes in 34 autopsy cases // *Neurol Med Chir (Tokyo).* – 1990. – Vol. 30, №1. – P. 36–42.
4. Dritschilo A., Bruckman J.E., Cassady J.R., Belli J.A. Tolerance of brain to multiple courses of radiation therapy. I Clinical experiences // *Br J Radiol.* – 1981. – Vol. 54, №645. – P. 782–786.
5. Sheline G.E., Wara W.M., Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1980. – Vol. 6, №9. – P. 1215–1228.
6. Lawrence Y.R., Li X.A., el Naqa I., Habn C.A., Marks L.B., Merchant T.E., Dicker A.P. Radiation dose-volume effects in the brain // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – Vol. 76, 3 Suppl. – P. S20–27.
7. Johnston D.L., Keene D., Strother D., Taneva M., Lafay-Cousin L., Fryer C., Scheinemann K., Carret A.S., Fleming A., Afzal S., Wilson B., Bowes L., Zelcer S., Mpofo C., Silva M., Larouche V., Brossard J., Bouffet E. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma // *J Pediatr Hematol Oncol* – 2018. – Vol. 40, №3. – P. e159–163.
8. Sabel M., Fleischhack G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., Massimino M., Navajas A., von Hoff K., Rutkowski S., Warmuth-Metz M., Clifford S.C., Pietsch T., Pizer B., Lannering B. SIOP-E Brain Tumour Group Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study // *J Neurooncol.* – 2016. – Vol. 129, №3. – P. 515–524.
9. Lee D.S., Cho J., Kim S.H., Kim D.S., Shim K.W., Lyu C.J., Han J.W., Sub C.O. Patterns of Failure Following Multimodal Treatment for Medulloblastoma: Long-Term Follow-up Results at a Single Institution // *Cancer Res Treat.* – 2015. – Vol. 47, №4. – P. 879–88.
10. Wetmore C., Herington D., Lin T., Onar-Thomas A., Gajjar A., Thomas E., Merchant T.E. Re-irradiation of recurrent medulloblastoma: does clinical benefit outweigh risk for toxicity? // *Cancer.* – 2014. – Vol. 120, №23. – P. 3731–3737.
11. Rao A.D., Rashid A.S., Chen Q., Villar R.C., Kobzyeva D., Nilsson K., Dieckmann K., Nechesnyuk A., Ermoian R., Alcorn S., MacDonald S.M., Ladra M.M., Ford E.C., Winey B.A., Figueiredo M.L., Chen M.J., Terezakis S.A. Reirradiation for Recurrent Pediatric Central Nervous System Malignancies: A Multi-institutional Review // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2017. – Vol. 99, №3. – P. 634–641.
12. Bowers D.C., Gargan L., Weprin B.E., Mulne A.F., Elterman R.D., Munoz L., Giller C.A., Winick N.J. Impact of site of tumor recurrence upon survival for children with recurrent or progressive medulloblastoma // *J Neurosurg.* – 2007. – Vol. 107, 1 Suppl. – P. 5–10.
13. Grodman H., Wolfe L., Kretschmar C. Outcome of patients with recurrent medulloblastoma or central nervous system germinoma treated with low dose continuous intravenous etoposide along with dose-intensive chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell rescue // *Pediatr Blood Cancer.* – 2009. – Vol. 53, №1. – P. 33–6.
14. Marinoff A.E., Ma C., Guo D., Snuderl M., Wright K.D., Manley P.E., Al-Sayegh H., Sinai C.E., Ullrich N.J., Marcus K., Haas-Kogan D., Goumnerova L., London W.B., Kieran M.W., Chi S.N., Fangusaro J., Bandopadhyay P. Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival // *J Neurooncol.* – 2017. – Vol. 135, №1. – P. 201–211.
15. Rootman M.S., Konen O., Friedl, Toledano H. Preferential sites of metastatic relapse on MRI of initially localized ependymoma in children // *Clin Imaging.* – 2017. – Vol. 44. – P. 12–15.
16. Tensaouti F., Ducassou A., Chaltiel L., Bolle S., Muracciole X., Coche-Dequeant B., Alapetite C., Bernier V., Claude L., Supiot S., Huchet A., Kerr C., le Prisé E., Laprie A.; Patterns of failure after radiotherapy for pediatric patients with intracranial ependymoma // *Radiother Oncol.* – 2017. – Vol. 122, №3. – P. 362–367.
17. Goldwein J.W., Leaby J.M., Packer R.J., Sutton L.N., Curran W.J., Rorke L.B., Schut L., Littman P.S., D'Angio G.J. Intracranial ependymomas in children // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1990. – Vol. 19. – P. 1497–1502.
18. Goldwein J.W., Glauser T.A., Packer R.J., Finlay J.L., Sutton L.N., Curran W.J., Laeby J.M., Rorke L.B., Schut L., D'Angio G.J. Recurrent intracranial ependymomas in children: survival, patterns of failure, and prognostic factors // *Cancer.* – 1990. – Vol. 66. – P. 557–563.

19. Sangra M., Thorp N., May P., Pizer B., Mallucci C. Management strategies for recurrent ependymoma in the paediatric population // *Childs Nerv Syst.* – 2009. – Vol. 25, №10. – P. 1283–91.
20. Kitchen W.J., Pizer B., Pettorini B., Husband D., Mallucci C., Jenkinson M.D. Paediatric intracranial anaplastic ependymoma: the role of multiple surgical resections for disease relapse in maintaining quality of life and prolonged survival // *Pediatr Neurosurg.* – 2015. – Vol. 50, №2. – P. 68–72.
21. Bouffet E., Capra M., Bartels U. Salvage chemotherapy for metastatic and recurrent ependymoma of childhood // *Childs Nerv Syst.* – 2009. – Vol. 25, №10. – P. 1293–301.
22. Bouffet E., Hawkins C.E., Ballourab W., Taylor M.D., Bartels U.K., Schoenboff N., Tsangaris E., Huang A., Kulkarni A., Mabbot D.J., Laperriere N., Tabori U. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with re-irradiation // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol. 83, №5. – P. 1541–8.
23. Murai T., Sato K., Iwabuchi M., Manabe Y., Ogino H., Iwata H., Tatewaki K., Yokota N., Ohta S., Shibamoto Y. Re-irradiation of recurrent anaplastic ependymoma using radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy // *Jpn J Radiol.* – 2016. – Vol. 34, №3. – P. 211–8.
24. Mobindra P., Robins H.I., Tomé W.A., Hayes L., Howard S.P. Wide-field pulsed reduced dose rate radiotherapy (PRDR) for recurrent ependymoma in pediatric and young adult patients // *Anticancer Res.* – 2013. – Vol. 33, №6. – P. 2611–8.
25. Merchant T.E., Boop F.A., Kun L.E., Sanford R.A. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol. 71, №1. – P. 87–97.
26. Sato M., Gunther J.R., Mabajan A., Paulino A.C., Adesina A.M., Jones J.Y., Ketonen L.M., Su J.M., Okcu M.F., Khatua S., Dauser R.C., Whitehead W.E., Weinberg J., Chintagumpala M. Progression-free survival of children with localized ependymoma treated with intensity-modulated radiation therapy or proton-beam radiation therapy // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123, №13. – P. 2570–2578.
27. Eaton B.R., Chowdhry V., Weaver K., Liu L., Ebb D., MacDonald S.M., Tarbell N.J., Yock T. Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma // *Radiother Oncol.* – 2015. – Vol. 116, №2. – P. 301–8.
28. Sangra M., Thorp N., May P., Pizer B., Mallucci C. Management strategies for recurrent ependymoma in the paediatric population // *Childs Nerv Syst.* – 2009. – Vol. 25, №10. – P. 1283–91.
29. Karim A.B., Maat B., Hatlevoll R., Menten J., Rutten E.H., Thomas D.G., Mascarenhas F., Horiot J.C., Parvinen L.M., van Reijn M., Jager J.J., Fabrini M.G., van Alphen A.M., Hamers H.P., Gaspar L., Noordman E., Pierart M., Van Glabbeke M. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844 // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1996. – Vol. 36, №2. – P. 549–556.
30. 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., Worschmann J., Janzer R.C., Ludwin S.K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J.G., Eisenbauer E., Mirimanoff R.O. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352, №3. – P. 987–996.
31. Young B., Oldfield E.H., Markesbery W.R., Haack D., Tibbs P.A., McCombs P., Chin H.W., Maruyama Y., Meacham W.F. Reoperation for glioblastoma // *J Neurosurg.* – 1981. – Vol. 55, №3. – P. 917–921.
32. Dirks P., Bernstein M., Muller P.J., Tucker W.S. The value of reoperation for recurrent glioblastoma // *Can J Surg.* – 1993. – Vol. 36, №1. – P. 271–275.
33. Harsb G.R., Levin V.A., Gutin P.H., Seager M., Silver P., Wilson C.B. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma // *Neurosurgery.* – 1987. – Vol. 21, №3. – P. 615–621.
34. Tatter S.B. Recurrent malignant glioma in adults // *Curr Treat Options Oncol.* – 2002. – Vol. 3, №2. – P. 509–524.
35. Wick W., Steinbach J.P., Kuker W.M., Dichgans J., Bamberg M., Weller M. One week on/ one week off regimen of temozolomide: Phase II trial in recurrent gliomas // *Journal of Clinical Oncology.* – 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. – Part 1. – Vol. 25, №18S. – P. 2007: 2032. 2007.
36. Dritschilo A., Bruckman J.E., Cassady J.R., Belli J.A. Tolerance of brain to multiple courses of radiation therapy. I. Clinical experiences // *Br J Radiol.* – 1981. – Vol. 54, №3. – P. 782–786.
37. Nordman E., Holsti L.R. Roentgen and telecobalt therapy of tumors of the brain // *Radiol Clin Biol.* – 1973. – Vol. 42, №1. – P. 199–211.
38. Veninga T., Langendijk H.A., Slotman B.J., Rutten E.H., van der Kogel A.J., Prick M.J., Keyser A., van der Maazen R.W. Reirradiation of primary brain tumours: survival, clinical response and prognostic factors // *Radiother Oncol.* – 2001. – Vol. 59, №2. – P. 127–137.
39. Veninga T., Langendijk H.A., Slotman B.J., Rutten E.H., van der Kogel A.J., Prick M.J., Keyser A., van der Maazen R.W. Reirradiation of primary brain tumours: survival, clinical response and prognostic factors // *Radiother Oncol.* – 2001. – Vol. 59, №2. – P. 127–137.
40. Shrieve D.C., Alexander E., Wen P.Y., Fine H.A., Kooy H.M., Black P.M., Loeffler J.S. Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme // *Neurosurgery.* – 1995. – Vol. 36, №2. – P. 275–282.
41. Combs S.E., Widmer V., Thilmann C., Hof H., Debus J., Schulz-Ertner D. Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM) // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104, №6. – P. 2168–2173.
42. Hall W.A., Djalilian H.R., Sperduto P.W., Cho K.H., Gerbi B.J., Gibbons J.P., Rohr M., Clark H.B. Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas // *J Clin Oncol.* – 1995. – Vol. 13, №7. – P. 1642–1648.

43. *Cho K.H., Hall W.A., Gerbi B.J., Higgins P.D., McGuire W.A., Clark H.B.* Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1999. – Vol. 45, №5. – P. 1133–1141.
44. *Combs S.E., Thilmann C., Edler L., Debus J., Schulz-Ertmer D.* Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 8863–8869.
45. *Shepherd S.F., Laing R.W., Cosgrove V.P., Warrington A.P., Hines F., Ashley S.E., Brada M.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent gliomas // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1997. – Vol. 37. – P. 393–398.
46. *Voynov G., Kaufman S., Hong T., Pinkerton A., Simon R., Dousett R.* Treatment of recurrent malignant gliomas with stereotactic intensity modulated radiation therapy // *Am J Clin Oncol.* – 2002. – Vol. 25. – P. 606–611.
47. *Sneed P.K., McDermott M.W., Gutin P.H.* Interstitial brachytherapy procedures for brain tumors // *Semin Surg Oncol.* – 1997. – Vol. 13. – P. 157–166.
48. *Tatter S.B., Shaw E.G., Rosenblum M.L., Karvelis K.C., Kleinberg L., Weingart J., Olson J.J., Crocker I.R., Brem S., Pearlman J.L., Fisher J.D., Carson K., Grossman S.A.* An inflatable balloon catheter and liquid 125I radiation source (Glia Site Radiation Therapy System) for treatment of recurrent malignant glioma: multicenter safety and feasibility trial // *J Neurosurg.* – 2003. – Vol. 99, №2. – P. 297–303.
49. *Matsutani M., Nakamura O., Nagashima T., Asai A., Fujimaki T., Tanaka H., Nakamura M., Ueki K., Tanaka Y., Matsuda T.* Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumors: rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas // *Acta Neurochir (Wien).* – 1994. – Vol. 131, №1. – P. 80–90.
50. *Schueler P., Micke O., Palkovic S., Schroeder J., Moustakis C., Bruns F., Schuck A., Wassmann H., Willich N.* 12 years' experience with intraoperative radiotherapy (IORT) of malignant gliomas // *Strahlenther Onkol.* – 2005. – Vol. 181, №2. – P. 500–506.
51. *Clarke J., Neil E., Terziev R., Gutin P., Barani I., Kaley T., Lassman A.B., Chan T.A., Yamada J., DeAngelis L., Ballangrud A., Young R., Panageas K.S., Beal K., Omuro A.* Multicenter, Phase 1, Dose Escalation Study of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy With Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma and Anaplastic Astrocytoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2017. – Vol. 99, №4. – P. 797–804.
52. *Sneed P.K., Stauffer P.R., McDermott M.W., Diederich C.J., Lamborn K.R., Prados M.D., Chang S., Weaver K.A., Spry L., Malec M.K., Lamb S.A., Voss B., Davis R.L., Wara W.M., Larson D.A., Phillips T.L., Gutin P.H.* Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1998. – Vol. 40. – P. 287–295.
53. *Mizumoto M., Yamamoto T., Takano S., Ishikawa E., Matsumura A., Ishikawa H., Okumura T., Sakurai H., Miyatake S., Tsuboi K.* Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy // *Pract Radiat Oncol.* – 2015. – Vol. 5, №1. – P. e9–16.
54. *Puget S., Beccaria K., Blauwblomme T., Roujeau T., James S., Grill J., Zerab M., Varlet P., Sainte-Rose C.* Biopsy in a series of 130 pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas // *Childs Nerv Syst.* – 2015. – Vol. 31, №10. – P. 1773–1780.
55. *Wagner S., Benesch M., Berthold F., Gnekow A.K., Rutkowski S., Strater R., et al.* Secondary dissemination in children with high-grade malignant gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas // *Br J Cancer.* – 2006. – Vol. 95, №3. – P. 991–7.10.1038/sj.bjc.6603402 [PMC free article].
56. *Vanan M.I., Eisenstat D.D.* DIPG in Children – What Can We Learn from the Past? // *Front Oncol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 237.
57. *Fontanilla H.P., Pinnix C.C., Ketonen L.M., Woo S.Y., Vats T.S., Rytting M.E., Wolff J.E., Mahajan A.* Palliative reirradiation for progressive diffuse intrinsic pontine gliomas // *Am J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 35, №1. – P. 51–7.
58. *Waxweiler T.V., Amini A., Vinogradskiy Y., Yeb N., Foreman N.K., Hankinson T.C., Liu A.K.* Hypofractionated reirradiation to the brainstem in children with recurrent brain tumors // *Pediatr Blood Cancer.* – 2017. – Vol. 64, №5.
58. *Щербенко О.И.* Повторное лучевое лечение при диффузно растущих опухолях ствола мозга у детей // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* – 2013. – Т. 4, №13. – С. 9. (Электронный журнал).
59. *Lobon-Iglesias M.J., Giraud G., Castel D., Philippe C., Debily M.A., Briandet C., Fouyssac F., de Carli E., Dufour C., Valteau-Couanet D., Sainte-Rose C., Blauwblomme T., Beccaria K., Zerab M., Puget S., Calmon R., Boddaert N., Bolle S., Varlet P., Grill J.* Diffuse intrinsic pontine gliomas (DIPG) at recurrence: is there a window to test new therapies in some patients? // *J Neurooncol.* – 2018. – Vol. 137, №1. – P. 111–118.

## References

1. *Calaminus G., Frappaz D., Kortmann R.D., Krefeld B., Saran F., Pietsch T., Vasiljevic A., Garre M.L., Ricardi U., Mann J.R., Göbel U., Alapetite C., Murray M.J., Nicholson J.C.* Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro Oncol.* 2017 Nov 29; 19(12): 1661-1672. doi: 10.1093/neuonc/nox122.
2. *Bette S., Barz M., Huber T., Straube C., Schmidt-Graf F., Combs S.E., Delbridge C., Gerhardt J., Zimmer C., Meyer B., Kirschke J.S., Boeckh-Behrens T., Wiestler B., Gempt J.* Retrospective Analysis of Radiological Recurrence Patterns in Glioblastoma, Their Prognostic Value And Association to Postoperative Infarct Volume. *Sci Rep.* 2018; 8: 4561. doi: 10.1038/s41598-018-22697-9.

3. Oi S., Kokunai T., Ijichi A., Matsumoto S., Raimondi A.J. Radiation-induced brain damage in children-histological analysis of sequential tissue changes in 34 autopsy cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1990; 30(1): 36-42.
4. Dritschilo A., Bruckman J.E., Cassady J.R., Belli J.A. Tolerance of brain to multiple courses of radiation therapy. I Clinical experiences. *Br J Radiol*. 1981; 54(645): 782-786.
5. Sheline G.E., Wara W.M., Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980; 6(9): 1215-1228.
6. Lawrence Y.R., Li X.A., el Naqa I., Habn C.A., Marks L.B., Merchant T.E., Dicker A.P. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(3 Suppl): S20-27.
7. Johnston D.L., Keene D., Strother D., Taneva M., Lafay-Cousin L., Fryer C., Scheinemann K., Carret A.S., Fleming A., Afzal S., Wilson B., Bowes L., Zelcer S., Mpofu C., Silva M., Larouche V., Brossard J., Bouffet E. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018 Apr; 40(3): e159-163. doi: 10.1097/MPH.0000000000001095.
8. Sabel M., Fleischback G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., Massimino M., Navajas A., von Hoff K., Rutkowski S., Warmuth-Metz M., Clifford S.C., Pietsch T., Pizer B., Lantering B. SIOP-E Brain Tumour Group Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol*. 2016 Sep; 129(3): 515-524. doi: 10.1007/s11060-016-2202-1.
9. Lee D.S., Cho J., Kim S.H., Kim D.S., Shim K.W., Lyu C.J., Han J.W., Sub C.O. Patterns of Failure Following Multimodal Treatment for Medulloblastoma: Long-Term Follow-up Results at a Single Institution. *Cancer Res Treat*. 2015 Oct; 47(4): 879-88. doi: 10.4143/crt.2014.067. PMID: 25648090.
10. Wetmore C., Herington D., Lin T., Onar-Thomas A., Gajjar A., Thomas E., Merchant T.E. Re-irradiation of recurrent medulloblastoma: does clinical benefit outweigh risk for toxicity? *Cancer*. 2014 Dec 1; 120(23): 3731-3737.
11. Rao A.D., Rashid A.S., Chen Q., Villar R.C., Kobzyeva D., Nilsson K., Dieckmann K., Nechesnyuk A., Ermoian R., Alcorn S., MacDonald S.M., Ladra M.M., Ford E.C., Winey B.A., Figueiredo M.L., Chen M.J., Terezakis S.A. Reirradiation for Recurrent Pediatric Central Nervous System Malignancies: A Multi-institutional Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Nov 1; 99(3): 634-641. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.026.
12. Bowers D.C., Gargan L., Weprin B.E., Mulne A.F., Elterman R.D., Munoz L., Giller C.A., Winick N.J. Impact of site of tumor recurrence upon survival for children with recurrent or progressive medulloblastoma. *J Neurosurg*. 2007; 107(1 Suppl): 5-10.
13. Grodman H., Wolfe L., Kretschmar C. Outcome of patients with recurrent medulloblastoma or central nervous system germinoma treated with low dose continuous intravenous etoposide along with dose-intensive chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Jul; 53(1): 33-6. doi: 10.1002/pbc.21985.
14. Marinoff A.E., Ma C., Guo D., Snuderl M., Wright K.D., Manley P.E., Al-Sayegh H., Sinai C.E., Ullrich N.J., Marcus K., Haas-Kogan D., Goumnerova L., London W.B., Kieran M.W., Chi S.N., Fangusaro J., Bandopadhyay P. Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival. *J Neurooncol*. 2017 Oct; 135(1): 201-211. doi: 10.1007/s11060-017-2568-8.
15. Rootman M.S., Konen O., Fried I., Toledano H. Preferential sites of metastatic relapse on MRI of initially localized ependymoma in children. *Clin Imaging*. 2017 Jul-Aug; 44: 12-15. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.03.015.
16. Tensaouti F., Ducassou A., Chaltiel L., Bolle S., Muracciole X., Coche-Dequeant B., Alapetite C., Bernier V., Claude L., Suptoi F., Huchet A., Kerr C., le Prisé E., Laprie A.; Patterns of failure after radiotherapy for pediatric patients with intracranial ependymoma. *Radiother Oncol*. 2017 Mar; 122(3): 362-367. doi: 10.1016/j.radonc.2016.12.025.
17. Goldwein J.W., Leahy J.M., Packer R.J., Sutton L.N., Curran W.J., Rorke L.B., Schut L., Littman P.S., D'Angio G.J. Intracranial ependymomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 19: 1497-1502. doi: 10.1016/0360-3016(90)90362-N.
18. Goldwein J.W., Glauser T.A., Packer R.J., Finlay J.L., Sutton L.N., Curran W.J., Laebly J.M., Rorke L.B., Schut L., D'Angio G.J. Recurrent intracranial ependymomas in children: survival, patterns of failure, and prognostic factors. *Cancer*. 1990; 66: 557-563.
19. Sangra M., Thorp N., May P., Pizer B., Mallucci C. Management strategies for recurrent ependymoma in the paediatric population. *Childs Nerv Syst*. 2009 Oct; 25(10): 1283-91. doi: 10.1007/s00381-009-0914-7.
20. Kitchen W.J., Pizer B., Pettorini B., Husband D., Mallucci C., Jenkinson M.D. Paediatric intracranial anaplastic ependymoma: the role of multiple surgical resections for disease relapse in maintaining quality of life and prolonged survival. *Pediatr Neurosurg*. 2015; 50(2): 68-72. doi: 10.1159/000380856.
21. Bouffet E., Capra M., Bartels U. Salvage chemotherapy for metastatic and recurrent ependymoma of childhood. *Childs Nerv Syst*. 2009 Oct; 25(10): 1293-301. doi: 10.1007/s00381-009-0883-x. PMID: 19360417.
22. Bouffet E., Hawkins C.E., Ballourah W., Taylor M.D., Bartels U.K., Schoenboff N., Tsangaris E., Huang A., Kulkarni A., Mabbot D.J., Laperriere N., Tabori U. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Aug 1; 83(5): 1541-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.039.
23. Murai T., Sato K., Iwabuchi M., Manabe Y., Ogino H., Iwata H., Tatewaki K., Yokota N., Ohta S., Shibamoto Y. Re-irradiation of recurrent anaplastic ependymoma using radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy. *Jpn J Radiol*. 2016 Mar; 34(3): 211-8. doi: 10.1007/s11604-015-0511-5.
24. Mobindra P., Robins H.I., Tomé W.A., Hayes L., Howard S.P. Wide-field pulsed reduced dose rate radiotherapy (PRDR) for recurrent ependymoma in pediatric and young adult patients. *Anticancer Res*. 2013 Jun; 33(6): 2611-8.
25. Merchant T.E., Boop F.A., Kun L.E., Sanford R.A. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 May 1; 71(1): 87-97. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.037.

26. Sato M., Gunther J.R., Mahajan A., Paulino A.C., Adesina A.M., Jones J.Y., Ketonen L.M., Su J.M., Okcu M.F., Khatua S., Dauser R.C., Whitehead W.E., Weinberg J., Chintagumpala M. Progression-free survival of children with localized ependymoma treated with intensity-modulated radiation therapy or proton-beam radiation therapy. *Cancer*. 2017 Jul 1; 123(13): 2570-2578. doi: 10.1002/cncr.30623.
27. Eaton B.R., Chowdhry V., Weaver K., Liu L., Ebb D., MacDonald S.M., Tarbell N.J., Yock T. Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. *Radiother Oncol*. 2015 Aug; 116(2): 301-8. doi: 10.1016/j.radonc.2015.07.023.
28. Sangra M., Thorp N., May P., Pizer B., Mallucci C. Management strategies for recurrent ependymoma in the paediatric population. *Childs Nerv Syst*. 2009 Oct; 25(10): 1283-91. doi: 10.1007/s00381-009-0914-7.
29. Karim A.B., Maat B., Hatlevoll R., Menten J., Rutten E.H., Thomas D.G., Mascarenhas F., Horiot J.C., Parvinen L.M., van Reijn M., Jager J.J., Fabrini M.G., van Alphen A.M., Hamers H.P., Gaspar L., Noordman E., Pierart M., Van Glabbeke M. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 36(2): 549-556. doi: 10.1016/S0360-3016(96)00352-5.
30. Stupp R., Mason W.P., Van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taproorn 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., Eisenbauer E., Mirimanoff R.O. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(3): 987-996. doi: 10.1056/NEJMoa043330.
31. Young B., Oldfield E.H., Markesbery W.R., Haack D., Tibbs P.A., McCombs P., Chin H.W., Maruyama Y., Meacham W.F. Reoperation for glioblastoma. *J Neurosurg*. 1981; 55(3): 917-921.
32. Dirks P., Bernstein M., Muller P.J., Tucker W.S. The value of reoperation for recurrent glioblastoma. *Can J Surg*. 1993; 36(1): 271-275.
33. Harsh G.R., Levin V.A., Gutin P.H., Seager M., Silver P., Wilson C.B. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery*. 1987; 21(3): 615-621. doi: 10.1097/00006123-198711000-00002.
34. Tatter S.B. Recurrent malignant glioma in adults. *Curr Treat Options Oncol*. 2002; 3(2): 509-524. doi: 10.1007/s11864-002-0070-8.
35. Wick W., Steinbach J.P., Kuker W.M., Dichgans J., Bamberg M., Weller M. One week on/ one week off regimen of temozolomide: Phase II trial in recurrent glioma. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I; 25(18S) (June 20 Supplement), 2007: 2032*. 2007.
36. Dritschilo A., Bruckman J.E., Cassady J.R., Belli J.A. Tolerance of brain to multiple courses of radiation therapy. I. Clinical experiences. *Br J Radiol*. 1981; 54(3): 782-786.
37. Nordman E., Holsti L.R. Roentgen and telecobalt therapy of tumors of the brain. *Radiol Clin Biol*. 1973; 42(1): 199-211.
38. Veninga T., Langendijk H.A., Slotman B.J., Rutten E.H., van der Kogel A.J., Prick M.J., Keyser A., van der Maazen R.W. Reirradiation of primary brain tumours: survival, clinical response and prognostic factors. *Radiother Oncol*. 2001 May; 59(2): 127-137.
39. Veninga T., Langendijk H.A., Slotman B.J., Rutten E.H., van der Kogel A.J., Prick M.J., Keyser A., van der Maazen R.W. Reirradiation of primary brain tumours: survival, clinical response and prognostic factors. *Radiother Oncol*. 2001 May; 59(2): 127-37.
40. Shrieve D.C., Alexander E., Wen P.Y., Fine H.A., Kooy H.M., Black P.M., Loeffler J.S. Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery*. 1995; 36(2): 275-282. doi: 10.1097/00006123-199502000-00006.
41. Combs S.E., Widmer V., Thilmann C., Hof H., Debus J., Schulz-Ertner D. Stereotactic radiosurgery (SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme (GBM) *Cancer*. 2005; 104(6): 2168-2173. doi: 10.1002/cncr.21429.
42. Hall W.A., Djalilian H.R., Sperduto P.W., Cho K.H., Gerbi B.J., Gibbons J.P., Robr M., Clark H.B. Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas. *J Clin Oncol*. 1995; 13 (7): 1642-1648.
43. Cho K.H., Hall W.A., Gerbi B.J., Higgins P.D., McGuire W.A., Clark H.B. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 45(5): 1133-1141. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00336-3.
44. Combs S.E., Thilmann C., Edler L., Debus J., Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8863-8869. doi: 10.1200/JCO.2005.03.4157. PMID: 10613305.
45. Shepherd S.F., Laing R.W., Cosgrove V.P., Warrington A.P., Hines F., Ashley S.E., Brada M. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37: 393-398. doi: 10.1016/S0360-3016(96)00455-5.
46. Voynov G., Kaufman S., Hong T., Pinkerton A., Simon R., Dowsett R. Treatment of recurrent malignant gliomas with stereotactic intensity modulated radiation therapy. *Am J Clin Oncol*. 2002; 25: 606-611. doi: 10.1097/00000421-200212000-00017.
47. Sneed P.K., McDermott M.W., Gutin P.H. Interstitial brachytherapy procedures for brain tumors. *Semin Surg Oncol*. 1997; 13: 157-166. doi: 10.1002/(SICI)1098-2388(199705/06)13:3<157.
48. Tatter S.B., Shaw E.G., Rosenblum M.L., Karvelis K.C., Kleinberg L., Weingart J., Olson J.J., Crocker I.R., Brem S., Pearlman J.L., Fisher J.D., Carson K., Grossman S.A. An inflatable balloon catheter and liquid <sup>125</sup>I radiation source

(Glia Site Radiation Therapy System) for treatment of recurrent malignant glioma: multicenter safety and feasibility trial. *J Neurosurg.* 2003 Aug; 99(2): 297-303.

49. *Matsutani M, Nakamura O, Nagashima T, Asai A, Fujimaki T, Tanaka H, Nakamura M, Ueki K, Tanaka Y, Matsuda T.* Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumors: rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 131(1): 80-90. doi: 10.1007/BF01401457.

50. *Schueler P, Micke O, Palkovic S, Schroeder J, Moustakis C, Bruns F, Schuck A, Wassmann H, Willich N.* 12 years' experience with intraoperative radiotherapy (IORT) of malignant gliomas. *Strahlenther Onkol.* 2005; 181(2): 500-506. doi: 10.1007/s00066-005-1354-2.

51. *Clarke J, Neil E, Terziev R, Gutin P, Barani I, Kaley T, Lassman A.B., Chan T.A., Yamada J, DeAngelis L, Ballangrud A, Young R, Panageas K.S., Beal K, Omuro A.* Multicenter, Phase 1, Dose Escalation Study of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy With Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma and Anaplastic Astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov 15; 99(4): 797-804. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2466.

52. *Sneed P.K., Stauffer P.R., McDermott M.W., Diederich C.J., Lamborn K.R., Prados M.D., Chang S, Weaver K.A., Spry L, Malec M.K., Lamb S.A., Voss B., Davis R.L., Wara W.M., Larson D.A., Phillips T.L., Gutin P.H.* Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost +/- hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40: 287-295. doi: 10.1016/S0360-3016(97)00731-1.

53. *Mizumoto M., Yamamoto T., Takano S., Isbikawa E., Matsumura A., Isbikawa H., Okumura T., Sakurai H., Miyatake S., Tsuboi K.* Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2015 Jan-Feb; 5(1): e9-16. doi: 10.1016/j.prro.2014.03.012.

54. *Puget S., Beccaria K., Blauwblomme T., Roujeau T., James S., Grill J., Zerab M., Varlet P., Sainte-Rose C.* Biopsy in a series of 130 pediatric diffuse intrinsic Pontine gliomas. *Childs Nerv Syst* 2015; 31 (10): 1773-1780. PMID: 26351229.

55. *Wagner S., Benesch M., Berthold F., Gnekow A.K., Rutkowski S., Strater R., et al.* Secondary dissemination in children with high-grade malignant gliomas and diffuse intrinsic pontine gliomas. *Br J Cancer* 2006; 95(3): 991-7. 10.1038/sj.bjc.6603402 [PMC free article].

56. *Vanan M.I., Eisenstat D.D.* DIPG in Children – What Can We Learn from the Past? *Front Oncol.* 2015; 5: 237.

57. *Fontanilla H.P., Pinnix C.C., Ketonen L.M., Woo S.Y., Vats T.S., Rytting M.E., Wolff J.E., Mabajan A.* Palliative reirradiation for progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *Am J Clin Oncol.* 2012 Feb; 35(1): 51-7. doi: 10.1097/COC.0b013e318201a2b7.

58. *Waxweiler T.V., Amini A., Vinogradskiy Y., Yeb N., Foreman N.K., Hankinson T.C., Liu A.K.* Hypofractionated re-irradiation to the brainstem in children with recurrent brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 May; 64(5). doi: 10.1002/psc.26341.

58. *Shcherbenko O.* Reirradiation treatment of diffuse brain stem tumors in children. *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii.* 2013; 4(13): 9. (In Russ)

59. *Lobon-Iglesias M.J., Giraud G., Castel D., Philippe C., Debily M.A., Briandet C, Fouyssac F, de Carli E., Dufour C., Valteau-Couanet D., Sainte-Rose C., Blauwblomme T., Beccaria K., Zerab M., Puget S., Calmon R., Boddaert N., Bolle S., Varlet P., Grill J.* Diffuse intrinsic pontine gliomas (DIPG) at recurrence: is there a window to test new therapies in some patients? *J Neurooncol.* 2018 Mar; 137(1): 111-118. doi: 10.1007/s11060-017-2702-7.