



DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_10

ОПЫТ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСТАНОВКИ INTRABEAM С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ БЕЗОПАСНО ПЕРЕНОСИМОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

А. В. Горожанин¹, Ю. В. Сошин¹, О. Н. Древал², Е. В. Беляйкин¹

¹ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»,
2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования»
Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993

РЕЗЮМЕ. Глиобластома является наиболее злокачественной первичной опухолью головного мозга, «золотым стандартом» лечения которой считается комбинированная терапия, включающая хирургическое удаление опухоли с последующей химио-лучевой терапией. Однако до сих пор медиана выживаемости пациентов с этим диагнозом составляет около 14 месяцев. Совершенствование лучевой терапии привело к возможности проведения её интраоперационно, что является практичным и действенным методом, направленным на освобождение от оставшихся опухолевых клеток, уменьшение распространения глиомы и на заполнение терапевтического промежутка между операцией и химио- и лучевой терапией.

ЦЕЛЬ. Установление безопасности проведения интраоперационного облучения пациентов установкой INTRABEAM дозой до 40 Гр на аппликаторе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании приняли участие 15 пациентов, средний возраст которых составил 51 год, соотношение мужчин и женщин было 4:6, средний индекс Карновского до операции 97. Далее проводилось интраоперационное облучение установкой INTRABEAM (Carl ZEISS) дозой 40 Гр с последующей оценкой индекса Карновского, ранних послеоперационных и отсроченных возможных осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех больных, оперированных с использованием интраоперационного облучения и проведенной в дальнейшем адъювантной радиохимиотерапией переносимость метода оказалась хорошей, особенностей заживления раны или выявленных осложнений не было, не отмечено случаев раневой ликвореи, воспаления ран.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интраоперационное облучение установкой INTRABEAM, проводимое после хирургического удаления опухоли, можно рекомендовать как безопасный метод лечения злокачественных глиом в дополнение к существующей комбинированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиобластома, интраоперационная лучевая терапия, INTRABEAM

Для цитирования: Горожанин А. В., Сошин Ю. В., Древал О. Н., Беляйкин Е. В. Опыт интраоперационного облучения злокачественных глиом с использованием установки intrabeam с определением безопасно переносимой дозы облучения. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):10–17. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_10

THE EXPERIENCE OF INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY OF MALIGNANT GLIOMAS USING THE INTRABEAM SYSTEM WITH THE DETERMINATION OF A SAFELY TOLERATED RADIATION DOSE

A. V. Gorozhanin¹, Yu. V. Soshin¹, O. N. Dreval², E. V. Belyaikin¹

¹Botkin Moscow City Clinical Hospital, 2nd Botkinsky pr-d, 5, Moscow, 125284, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barricadnaya str., 2/1, p. 1, Moscow, 125993, Russia

SUMMARY. Glioblastoma is the most malignant primary brain tumor, the gold standard of treatment for which is considered to be combination therapy, including surgical removal of the tumor followed by chemoradiotherapy. Nevertheless, the median survival of patients with this diagnosis is about 14 months. The improvement of radiation therapy has led to the possibility of its implementation during surgery, which is a practical and effective method aimed at getting rid of the remaining tumor cells, reducing the spread of glioma and filling the therapeutic gap between surgery and chemotherapy and radiation therapy.

THE PURPOSE of the study is establishing of the safety of intraoperative radiotherapy of patients with the INTRABEAM system with a dose of up to 40 Gy on the applicator.

MATERIALS AND METHODS. The study involved 15 patients the average age of which was 51 years, the ratio of men and women was 4:6, the average Karnovsky scale before surgery was 97. Next, intraoperative radiation therapy by INTRABEAM (Carl ZEISS) system with a dose of 40 Gy was performed, followed by an assessment of the Karnovsky scale, early postoperative and delayed possible complications.

RESULTS. In all patients operated on with intraoperative radiation therapy and subsequent adjuvant radiochemotherapy, the method was well tolerated, there were no wound healing features or identified complications, there were no cases of wound liquorrhea, wound inflammation.

CONCLUSION. Intraoperative radiotherapy after surgical removal of the tumor can be recommended as a safe method for the treatment of malignant gliomas in addition to existing combination therapy.

KEY WORDS: glioblastoma, intraoperative radiotherapy, INTRABEAM

For citation: Gorozhanin A. V., Soshin Yu. V., Dreval O. N., Belyaikin E. V. The experience of intraoperative radiation therapy of malignant gliomas using the intrabeam system with the determination of a safely tolerated radiation dose. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):10–17. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_1_10

Введение и актуальность. Несмотря на длительный период изучения злокачественных глиом и большого количества научных работ, в настоящее время проблема данной патологии не теряет своей актуальности. Это обусловлено небольшим числом пациентов, имеющих медиану выживаемости около 14 месяцев [1, 2], кратким безрецидивным периодом, большим числом инвалидируемых пациентов или частично теряющих трудоспособность, что особенно актуально у молодых лиц.

Общепринятым «золотым стандартом» лечения злокачественных глиом является комбинированная терапия, включающая хирургическое удаление опухоли и проведение радиотерапии внешним пучком с последующей химиотерапией. Исследования по оценке эффективности различных режимов радиотерапии в отношении злокачественных внутримозговых опухолей, проведенные в 70-е — 90-е годы, привели к тому, что в настоящее время дистанционная мелкофракционная гамма-терапия суммарной очаговой дозой 60 Гр стала стандартом лечения злокачественных глиом после удаления опухоли. Поскольку глиобластома рецидивирует в узком слое 2–3 см [3–5], совершенствование хирургических методов с обязательным использованием оптического увеличения и фотодиагностики позволяет более тотально удалить опухоль, а новые методы радиотерапии дают возможность увеличить дозу. Однако, прогнозы для данной категории пациентов до сих пор остаются неутешительными. В связи с этим большинство исследований посвящается изучению более эффективных методов лечения нейроонкологических больных.

Глиомы и другие опухоли в ЦНС часто требуют больших доз излучения, однако ткань нервной системы весьма чувствительна к облучению; более того, пучок излучения зачастую должен проходить через радиочувствительные структуры или рядом с ними, что может привести к серьезным неврологическим последствиям. Механизмы возникновения пострадиационного некроза тканей головного мозга после первично проведенного облучения с применением традиционных радиотерапевтических доз недостаточно понятны [12]. Пострадиационный некроз может возникать даже при строжайшем соблюдении мер,

ограничивающих воздействие высоких доз радиации на здоровые ткани головного мозга, часто спонтанно. Поэтому неизвестно у кого из пациентов, получивших первоначальное радиотерапевтическое лечение по поводу ВЗГГМ, разовьется пострадиационный некроз тканей головного мозга. [10] При повторном облучении рецидивирующих опухолей риск увеличивается еще больше и зачастую это приводит к отказам от повторного использования лучевой терапии. Все структуры мозга являются радиочувствительными, однако, наиболее чувствительными и функционально крайне важными являются ствол головного мозга и черепные нервы. Согласно рекомендациям QUANTEC (количественный анализ реакций нормальной ткани в клинике), в пересчете с учетом ОБЭ (относительная биологическая эффективность) адаптированные ограничения для этих структур по дозе (D_{max}) принимаются в 10 Грей. Эти структуры обозначаются как критические. Близость ложа удаленной опухоли с данными структурами также являются ограничением увеличения дозы облучения.

Одной из важных задач лучевой терапии было максимально раннее начало облучения в послеоперационном периоде. Оптимальным считается облучение в момент операции, непосредственно после удаления опухоли. Процедура интраоперационной радиотерапии с внешним пучком весьма трудоемка и предполагает транспортировку пациента к месту установки линейного ускорителя во время операции, что представляется сложно осуществимым по техническим причинам. Альтернативный вариант — установить специализированное оборудование для радиотерапии непосредственно в операционной. Было разработано несколько подобных способов облучения, в зависимости от способов воздействия (видов излучения) разного размера и продолжительности облучения. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является практичным и эффективным методом, направленным на освобождение от оставшихся опухолевых клеток, ослабление распространения глиомы и на заполнение терапевтического промежутка между операцией и химио- и лучевой терапией.

Всё большее распространение получает в РФ установка для интраоперационной радиотерапии —

INTRABEAM, Carl ZEISS. К 2018 году в наличии порядка 15 аппаратов. Тем не менее, отечественные радиологи, имеющие опыт дистанционной лучевой терапии, а также интраоперационной лучевой терапии с внешними электронными пучками [9], назначают при работе с INTRABEAM довольно низкую дозу облучения (20 Гр на поверхности аппликатора) [13]. При обзоре отечественной литературы не было найдено статей, обосновывающих подбор дозы облучения, с учетом не только физических свойств излучения, но и медицинских, клинических данных использования ИОЛТ. Поэтому важно проведение исследования — анализа применения более высоких доз облучения.

Цели и задачи. Цель исследования — установить безопасность проведения интраоперационного облучения установкой INTRABEAM пациентов дозой до 40 Гр на аппликаторе.

Задачами были:

1. Оценить функциональную эффективность интраоперационной защиты критических структур мозга.
2. Изучить наличие реакции прилежащих тканей (мозг, ТМО, кости черепа, мягкие ткани волосистой части головы), влияющих на заживление.

Материалы и методы. Для интраоперационного облучения использовалась установка INTRABEAM компании CarlZeiss. Каждому пациенту, без верифицированного гистологически вида опухоли проводилась интраоперационная экстренная биопсия, по результатам которой устанавливалась доза облучения и создавалась программа облучения, а именно 40 Гр на поверхности аппликатора и обоснование его хорошей переносимости пациентами в раннем и отсроченном послеоперационном периоде. Повышение дозы осуществлялось по методу 3+3 (3 пациента в течении 3 месяцев), оценка состояния пациента и необходимых критериев проводилась в ≤ 3 недель после ИОЛТ, а затем после проведения дистанционной лучевой терапии (≤ 3 месяцев после ИОЛТ), для оценки эффекта накопления дозы облучения в ложе опухоли. Итого было оценено 15 больных. Главным критерием отбора пациентов для интраоперационного облучения являлся гистологический диагноз. Также важным являлись дооперационный индекс Карновского $\geq 50\%$ и информированное согласие, оформленное в письменном виде. Решение о проведении и непроведении облучения также обсуждалось коллегиально дооперационно и интраоперационно совместно с врачом-радиологом. Пациенты с проводимой ранее лучевой терапией области головы в исследовании не участвовали. Критериями оценки безопасности являлись:

1. В раннем послеоперационном периоде (≤ 3 недель после ИОЛТ):

- a. раневая инфекция / сложности заживления раны, требующие хирургического вмешательства
- b. связанное с ИОЛТ мозговое кровоизлияние или ишемия

2. В отсроченном послеоперационном периоде, после дистанционного лучевого лечения (≤ 3 месяцев после ИОЛТ):

- c. Симптоматический лучевой некроз мозга, требующий хирургического вмешательства
- d. Раннее прекращение лучевой терапии внешним пучком (до достижения запланированной дозы в 60 Грей) из-за радиотоксичности

Осложнения оценивались на основании клинического, неврологического осмотра, данных лабораторных анализов и нейровизуализации (МРТ).

Физические основы метода и обоснования безопасности. Рабочим излучением аппарата INTRABEAM являются фотоны с эффективной энергией 20 кэВ. Физические особенности этого излучения и конструктивные характеристики аппарата, приводящие к созданию идеально-сферически симметричных дозных распределений, позволяют предписывать пациентам гораздо большие дозы.

В дистанционной лучевой терапии радиологическую мишень вписывают в 90 % изодозы, так как важно облучить всю мишень однородной дозой. В радиохирургии мишень охватывают обычно 50 % изодозой, так как в этой методике наиболее важно иметь максимально крутой градиент дозы по краю мишени, чтобы, задав на мишень требуемую дозу, в наибольшей степени обезопасить критические органы (ствол головного мозга, хиазма, другие черепно-мозговые нервы), расположенные в непосредственной близости от мишени.

В ИОЛТ и в радиохирургии вся доза облучения отпускается за один сеанс, что делает возможным сравнение доз в этих двух методиках. Радиохирургическая методика существует с 50-х годов 20 века и имеет за собой богатый клинический опыт. Он позволил определить, что доза, выдаваемая на край мишени, как правило, находится в районе 20 Гр. Поэтому лучевые терапевты для интраоперационной методики также стали предписывать дозу близкую 20 Гр. Однако не было учтено того, что в радиохирургии эти 20 Грей соответствуют 50 % изодозе, а в ИОЛТ — 100 % изодозе на поверхности аппликатора. Сравнение этих двух методик показывает, что при ИОЛТ предписываемая доза в 2 раза меньше, чем в случае радиохирургической методики. Значит, чтобы при интраоперационном облучении больной получал ту же радиационную нагрузку на опухоль и окружающие нормальные ткани, что и при радиохирургии, ему надо предписывать 40 Грей на поверхности аппликатора. Еще одной особенностью ИОЛТ является то, что терапевтическую дозу в этой методике предписывают, как правило, не по границе радиологической мишени, а на поверхности аппликатора, то есть на входе в биологическую ткань — ложе опухоли (рисунок 1). И тогда, предписав дозу в 40 Грей на поверхности аппликатора, мы получим те же 20 Грей по границе мишени, что и в радиохирургии.

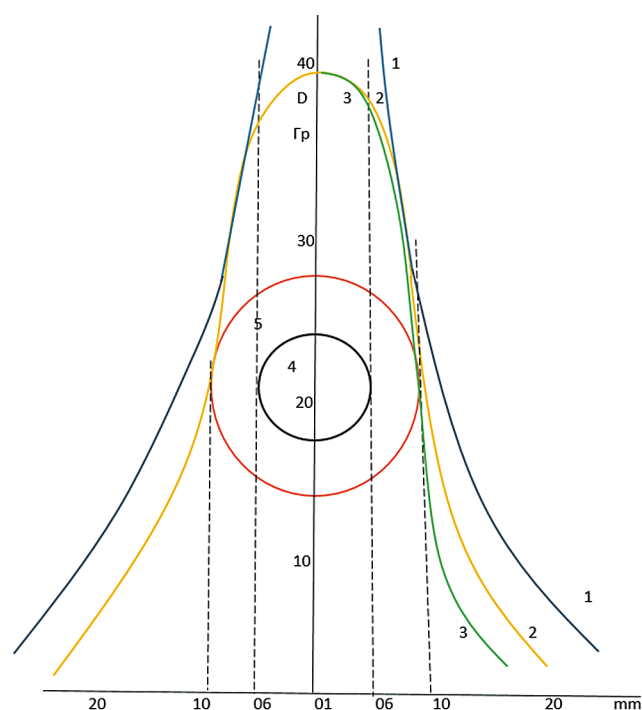


Рисунок 1. Сравнение результирующих терапевтических дозных распределений.

1. Дозное распределение, создаваемое установкой INTRABEAM

2. Суммарное дозное распределение, создаваемое установкой GammaKnife

3. Суммарное дозное распределение, создаваемое протонным ускорителем

4. GTV — Gross Tumor Volume — наибольшее пальпируемое или видимое/демонстрируемое распространение и расположение злокачественного новообразования

5. PTV — Planning Target Volume — планируемый объём мишени (радиологическая мишень). В интраоперационной методике удаляется как раз объём соответствующий GTV, и граница между GTV и PTV будет соответствовать ложу опухоли. В районе ложа опухоли (для INTRABEAM) и на границе между GTV и PTV (для радиохирургической методики) доза, создаваемая установкой INTRABEAM на 10–20 % превышает дозу создаваемую протонным ускорителем или установкой GammaKnife.

Figure 1. Comparison of the resulting therapeutic dose distributions

1. Dose distribution created by the INTRABEAM system

2. The total dose distribution created by the GammaKnife installation

3. The total dose distribution created by the proton accelerator

4. GTV — Gross Tumor Volume — the largest palpable or visible/demonstrated spread and location of a malignant neoplasm

5. PTV — Planning Target Volume — the planned target volume (radiological target). In the intraoperative technique, just the volume corresponding to GTV is removed, and the boundary between GTV and PTV will correspond to the tumor bed. In the area of the tumor bed (for INTRABEAM) and on the border between GTV and PTV (for radiosurgical technique), the dose created by the INTRABEAM system is 10–20 % higher than the dose created by the proton accelerator or the GammaKnife installation.

На рис. 1 сравниваются результирующее терапевтические дозные распределения, используемые в дистанционной радиохирургической методике облучения (протонный ускорители и установка GammaKnife), и дозное распределение, создаваемое установкой INTRABEAM. Оба облучения выполнены за один сеанс. Радиологическая мишень описывается 50 % изодозой, что наиболее характерно для радиохирургической методики. Тогда, при характерной дозе для данной методики в 20 Грей на краю мишени, в максимуме будет 40 Грей. Для сравнения берется дозное распределение, создаваемое установкой INTRABEAM, с дозой на поверхности аппликатора равной также 40 Грей.

На рисунке 1 символически изображена облучаемая мишень. Показан GTV — Gross Tumor Volume

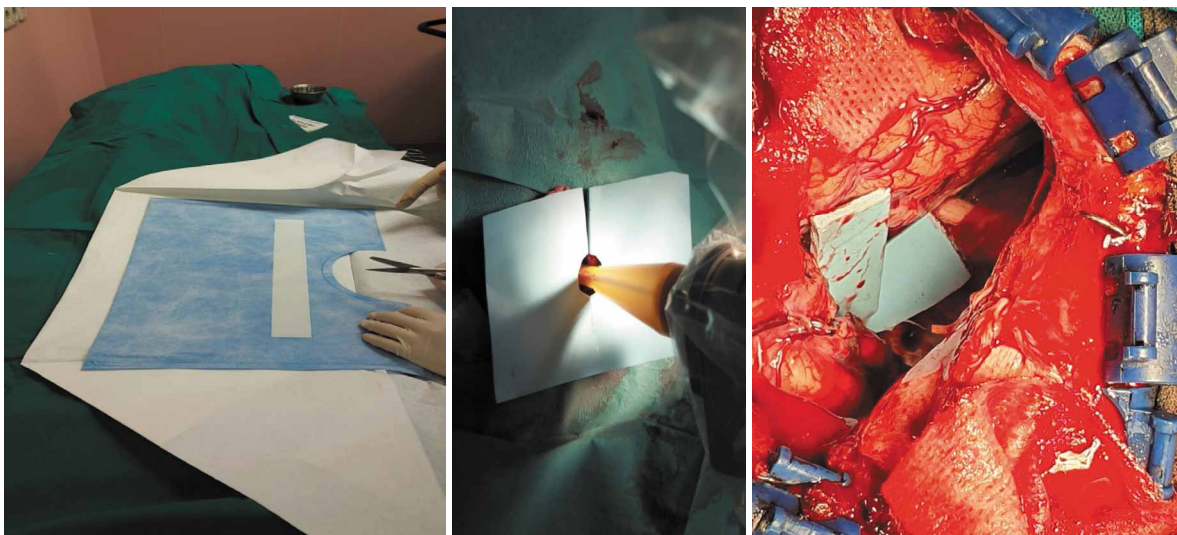
— наибольшее пальпируемое или видимое/демонстрируемое распространение и расположение злокачественной глиомы, а также PTV — Planning Target Volume — планируемый объём мишени (радиологическая мишень). В интраоперационной методике удаляется как раз объём соответствующий GTV, и граница между GTV и PTV будет соответствовать ложу опухоли.

Из рисунка 1 видно, что в районе ложа опухоли (для INTRABEAM) и на границе между GTV и PTV (для радиохирургической методики) доза, создаваемая установкой INTRABEAM, на 10–20 % превышает дозу, создаваемую протонным ускорителем или установкой GammaKnife. Превышение будет ещё большим, если учесть ОБЭ (относительную биологическую эффективность). Для установки GammaKnife

ОБЭ = 1, для протонов ОБЭ = 1.1, а для установки INTRABEAM ОБЭ = 1.5 (за счет особенностей вида облучения). Превышение оказывается именно в той области, где вероятность рецидива является наибольшей, около 2–3 см от края резекции. [7, 8].

Далее в пределах 50 % изодозы значения рассматриваемых методик отличаются незначительно, либо вообще совпадают. В области за пределами 50 % изодозы (область нормальных тканей, где скрытое рас-

пространение опухолевых клеток незначительно) дозы, создаваемые установкой INTRABEAM, превышают дозы, создаваемые протонным ускорителем или установкой GammaKnife, однако эти дозы находятся в пределах толерантности нормальных тканей. Для защиты же критических органов во время интраоперационного облучения их можно экранировать просвинцованными прокладками, снижающими дозу на 90 %.



Рисунки 2–4. Защита критических органов, интраоперационное фото.

Figures 2–4. Protection of critical organs, intraoperative photo.

Для работы отобрано 15 пациентов, соответствующих критериям, обозначенным в разделе «материалы и методы». Средний возраст составил 51 год, соотношение мужчин и женщин было 4:6, средний индекс Карновского до операции 97. У всех пациентов на дооперационном этапе выполнено МРТ с контрастным усилением в T1, T2 режимах, FLAIR.

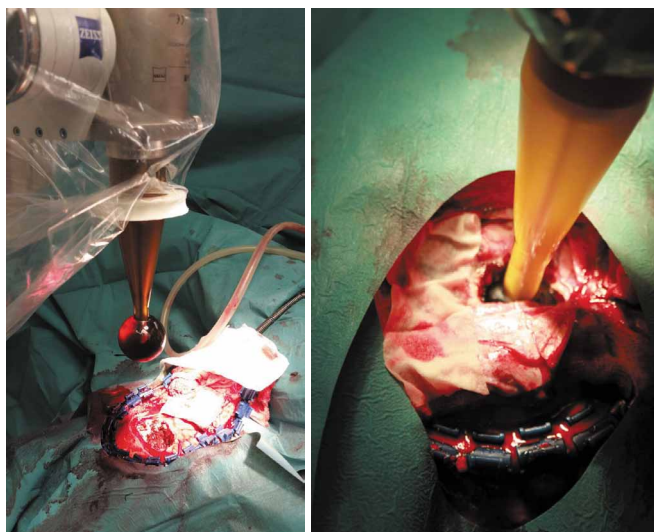
Хирургическая операция в обязательном порядке выполнялась под микроскопом с использованием оптической нейронавигации, а также фотодиагностикой с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) для выполнения максимально тотального удаления опухоли. С учетом особенностей излучения ИОЛТ натекание 1 мм жидкости между поверхностью аппликатора и ложем опухоли снижает получаемую дозу в ложе опухоли на 6 Грей, а натекание 2 мм — на 10 Грей. Нами для предотвращения натекания жидкости применялись следующие меры предосторожности. Во-первых, по возможности избегать вскрытия желудочковой системы и цистерн мозга, а при вскрытии желудочка и удаления растущей в желудочек опухоли производится санация желудочка от ликвора, с последующей тампонадой желудочковой системы, во избежание выделения ликвора. Во-вторых, рекомендуется следующий порядок установки аппликатора в рану: после установки аппликатора (до подсоединения его к излучателю) в зоне резекции, жидкости, окружающие поверхность аппликатора, должны

быть удалены. После этого аппликатор должен быть вынут, рана окончательно санируется от жидкостного содержимого, по возможности должен быть ограничено поступление жидкости. Аппликатор, в свою очередь, укрепляется на штативе системы INTRABEAM. После драпировки стерильным мешком аппликатор окончательно вводится в полость резекции.



Рисунок 5. Излучатель установлен на штатив.

Figure 5. The emitter is mounted on a tripod.



Рисунки 6–7. Излучатель с установленным аппликатором задрапирован и позиционируется в ране.
Figures 6–7. The radiator with the applicator installed is draped and positioned in the wound.

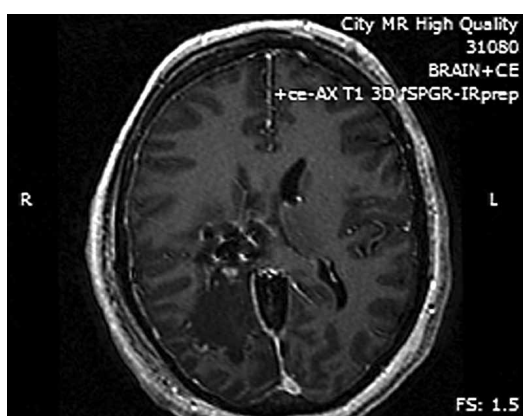


Рисунок 8. Раннее послеоперационное МРТ головного мозга с контрастом (первые 24 часа) после удаления опухоли глубинных структур, с остом в желудочковую систему. Тотальное удаление, без признаков лучевого повреждения.
Figure 8. Early postoperative brain MRI with contrast (the first 24 hours) after removal of the tumor of deep structures, with growth into the ventricular system. Total removal, without signs of radiation damage.

У 4 больных после удаления опухоли был обнажен зрительный нерв, у 3 глазодвигательный, у одного ножка мозга, также отмечено прилегание опухоли к ВСА и СМА. Всем пациентам проводилось раннее МРТ исследование с контрастом (в первые 24–48 часов, до 72 часов), для оценки тотальности удаления и исключения ранних осложнений. Обязательные режимы T1, T2, Flair и DWI. МРТ-особенностей, отличных от подобных у пациентов без ИОРТ, не было. В послеоперационном периоде ведение пациентов не отличалось от пациентов без ИОЛТ.



Рисунок 9. МРТ головного мозга с контрастом пациентки до операции.
Figure 9. Brain MRI with contrast of the patient before surgery.

Результаты. У всех больных, оперированных с использованием интраоперационного облучения и проведенной в дальнейшем адъювантной химиотерапией переносимость метода оказалась хорошей, особенностей заживления раны или выявленных осложнений не было, не отмечено случаев раневой ликвореи, воспаления ран. Швы всем пациентам были сняты на 10-е сутки, рубцы состоятельные, без воспаления, летальных исходов не было. Индекс Карновского после операции составил 99. В дальнейшем больные получали дистанционную радиотерапию внешним пучком, течение которой также не осложнилось каким-либо клинически значимыми особенностями. Через 3 месяца всем выполнено контрольное МРТ в вышеуказанных режимах. Признаков рецидива опухоли, нарушения трофики тканей, нарушения заживления ран или выявления МРТ-особенностей, отличных от подобных у пациентов без ИОРТ, не было.

Выводы.

На основе вышеизложенного анализа проведенного лечения можно сделать следующие выводы:

1. Интраоперационная защита критических структур мозга является эффективной, потому как у 4 пациентов с обнаженным зрительным нервом, у 3-х с глазодвигательным, у одного с ножкой мозга в пределах зоны облучения, а также при прилегании опухоли к ВСА и СМА неврологических осложнений у данных пациентов не было.
2. При изучении реакции прилежащих тканей (мозг, ТМО, кости черепа, мягкие ткани волосистой части головы) особенностей заживления раны или выявленных осложнений не было.

Заключение. При интраоперационном облучении злокачественных глиом можно рекомендовать дозу облучения в 40 Гр. на поверхности аппликатора. Физические характеристики, создаваемого аппаратом INTRABEAM дозного распределения, позволяют задавать до 40 Гр. на поверхности аппликатора без значительного ухудшения радиационной нагрузки в области нормальных тканей по сравнению с дистанционными радиохирургическими методиками. Доза 40 Гр. (на аппликаторе) для пациентов с ИОЛТ при злокачественных глиомах является безопасной. После этого было проведено исследование на большей группе больных, с целью выяснения эффективности данного метода лечения в комби-

нированном лечении злокачественных глиом. Было проведено сравнение двух групп из 52 пациентов. В основной группе дополнительно все пациенты получали интраоперационное облучение, в остальном лечение не отличалось. Выявлено увеличение медианы выживаемости и продолжительности жизни. О результатах будет доложено в отдельной статье и диссертационной работе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Юрий Викторович Сошин / Yuri Viktorovich Soshin
<https://orcid.org/0000-0002-7719-3600>

Александр Вадимович Горожанин /
Aleksandr Vadimovich Gorozhanin
<https://orcid.org/0000-0002-3593-7034>

Олег Николаевич Древал / Oleg Nikolaevich Dreval
<https://orcid.org/0000-0002-8944-9837>

Евгений Викторович Беляйкин /
Evgenii Viktorovich Beliaikin

Литература/References.

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups: 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): 459–466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
3. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989, 16 (6): 1405–1409. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90941-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90941-3)
4. Gaspar LE, Fisher BJ, Macdonald DR, LeBer DV, Halperin EC, Schold SC, Cairncross JG: Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992, 24 (1): 55–57. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)91021-E](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)91021-E)
5. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, Davis RL, Silver P, Edwards MS, Wilson CB: Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg.* 1986, 65 (5): 654–658. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.5.654>
6. ESTRO Teaching course on Imaging for Target Volume Determination in Radiotherapy. Coimbra, Portugal, 23–27 June, 2002
7. Giordano, F.A., Brehmer, S., Abo-Madyan, Y. et al. INTRAGO: intraoperative radiotherapy in glioblastoma multiforme — a Phase I/II dose escalation study. *BMC Cancer* 14, 992 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-992>
8. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the Targit-a randomised trial. *The Lancet.* 2014;383(9917):603–613. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61950-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61950-9)
9. Лисин В.А., Мусабаева Л.И. Радиобиологические критерии планирования интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями. Пособие для врачей.

- Изд. научно-технической литературы. Томск. 2004. [Lisin V.A., Musabaeva L. I. i dr. Radiobiologicheskie kriterii planirovaniya intraoperatsionnoi luchevoi terapii i distantsionnoi gamma-terapii pri kombinirovannom lechenii bol'nykh so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami. Posobie dlya vrachei. Izd. nauchno-tekhnikeskoi literatury. Tomsk. 2004 (In Russ.).]
10. Паньшин, Г. А. Возможные пути реализации повторной радиотерапии при рецидивах высокозлокачественных (WHO Grade III–IV) глиом головного мозга (краткий обзор литературы) / Г. А. Паньшин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. — 2018. — 18. — С. 4–6. [Pan'shin, G.A. Vozможnye puti realizatsii povtornoj radioterapii pri retsdivakh vysokozlokachestvennykh (WHO Grade III–IV) gliom golovnogo mozga (kratkii obzor literatury) / G.A. Pan'shin // Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii. — 2018. — T. 18. — № 1. — S. 4–6. (In Russ.).]
 11. Colombo F, Francescon P, Cavedon C, Casentini L, Zanusso M. Employ of a new device for intra-operative radiotherapy of intracranial tumours. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001 Aug;143(8):827–31. <https://doi.org/10.1007/s007010170037>
 12. Vargo JA, Sparks KM, Singh R, Jacobson GM, Hack JD, Cifarelli CP. Feasibility of dose escalation using intraoperative radiotherapy following resection of large brain metastases compared to post-operative stereotactic radiosurgery. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018;140(2):413–420. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2968-4>
 13. Ylanan AMD, Pascual JSG, Cruz-Lim EMD, Ignacio KHD, Cañal JPA, Khu KJO. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: A systematic review of techniques and outcomes. *J Clin Neurosci*. 2021 Nov;93:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.08.022>