

На правах рукописи

АБДУЛЛАЕВ ОРХАН АЛЬЗАМИН ОГЛЫ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БАЛЛОННОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БРАХИТЕРАПИИ
ПРИ РЕЦИДИВАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ**

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена на кафедре нейрохирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Научный руководитель:

Кривошапкин А. Л., доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой нейрохирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» до 21.11.2021, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом комплексной реабилитации ФНМО МИ РУДН, заведующий отделением нейрохирургии клиники АО «Европейский Медицинский Центр»

Официальные оппоненты:

Олюшин Виктор Емельянович, доктор медицинских наук, профессор, РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, главный научный сотрудник;

Маряшев Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, 7-ое нейрохирургическое отделение (глиальные опухоли), научный сотрудник.

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «14» марта 2022 года в 14:00 на заседании диссертационного совета ПДС 0300.013 Российского университета дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0300.013
кандидат медицинских наук, доцент

Призов А.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Глиобластома (ГБ) – самая агрессивная первичная опухоль головного мозга, что обусловлено выраженным инфильтративным характером её роста, высоким пролиферативным потенциалом и множественными механизмами защиты от лечебного воздействия. Выработан стандарт лечения ГБ, заключающийся в первоначальной резекции опухоли и последующей дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с темозоламидом [Абсалямова О.В., Кобяков Г.Л., Stupp R.]. Рецидив опухоли фактически неизбежен. С применением самых современных лечебных модальностей средний безрецидивный период жизни весьма непродолжителен и составляет 32-36 недель. Единого подхода к лечению при рецидиве ГБ не существует [Кобяков Г. Л., Кравец Л.Я.]. При локальном рецидиве, по возможности, выполняется резекция новообразования. Эффективность повторных курсов химиотерапии темозоламидом, а также других химиопрепаратов крайне низка. Повторные курсы дистанционной лучевой терапии неэффективны и, кроме того, несут высокие риски развития радионекроза ткани мозга на отдалении от зоны рецидива. Большие надежды возлагались на применение таргетной и иммунной терапии ГБ, однако исследования находятся на разных стадиях клинических испытаний и пока не доказали своей эффективности. [Мишинов С.В., Олюшин В.Е. J., Johnson D.R.].

Внедрение новых технологических решений, в частности, баллонной электронной брахитерапии (ИБЭБ) позволило значительно улучшить результаты лечения злокачественных новообразований молочной и предстательной желёз. Потенциал ИБЭБ в нейроонкологической практике не раскрыт, однако по аналогии с другими областями онкологии он может оказаться очень значимым [Epstein M.S., Goyal U.].

Кроме того, в настоящее время не определено влияние степени радикальности резекции рецидивировавших после комбинированного лечения злокачественных глиом на качество и продолжительность жизни пациентов.

Планируемое исследование призвано восполнить пробел в понимании эффективности и безопасности интраоперационной лучевой терапии в лечении злокачественных глиом головного мозга.

Решение вышеописанных проблем и является актуальностью.

Степень разработанности

Интерес к ИЛТ продолжает расти, что находит своё отражение и в нейрохирургической практике, как в нашей стране, так и за рубежом. Последние публикации представлены результатами применения ИЛТ (ZEISS INTRABEAM SYSTEM) для лечения злокачественных глиом головного мозга. [Екимов А.А., Низковолос В.Б., Giordano F. A.]. Литературных данных об использовании ИБЭБ в нейроонкологической практике на настоящее время нет.

Цель исследования:

Разработать способ лечения пациентов с рецидивами злокачественных глиом головного мозга и оценить его эффективность и безопасность.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ результатов лечения группы пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга с применением повторной резекции в сочетании с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией, контрольной группы, получавшей лечение с применением уже используемых в медицинской практике адъювантных способов лечения и литературных данных;
2. Оценить влияние радикальности резекции опухоли при рецидиве глиобластом на локальную безрецидивную и общую выживаемость пациентов;
3. Оценить влияние разработанного способа лечения пациентов с рецидивом злокачественных глиом на функциональный статус пациентов;
4. Определить структуру возможных осложнений после применения разработанного способа.

Научная новизна

1. Впервые определены показания для применения повторной резекции в сочетании с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией у пациентов с рецидивами глиобластом.
2. Впервые проведен анализ результатов повторной резекции в сочетании с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией у пациентов с рецидивами злокачественных глиом головного мозга в отношении продолжительности локальной безрецидивной и общей выживаемости.
3. Впервые выполнена оценка функционального статуса у пациентов с рецидивами злокачественных глиом после повторной резекции с применением интраоперационной баллонной электронной брахитерапией.

4. Впервые изучена структура осложнений у пациентов с рецидивами злокачественных глиом после повторной резекции с применением интраоперационной баллонной электронной брахитерапии.

Теоретическая и практическая значимость работы и внедрение результатов в практику

Предложен и внедрен новый способ лечения для рецидивов злокачественных глиом головного мозга, позволяющий улучшить показатели безрецидивного периода и общей выживаемости. Результаты настоящего исследования внедрены в практику клиники АО «Европейский Медицинский Центр» г. Москва, а также используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре нейрохирургии ГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование носило проспективный когортный характер. Разработан оригинальный способ лечения рецидивов злокачественных глиом головного мозга. Проведен статистический сравнительный анализ результатов лечения пациентов с рецидивами злокачественных глиом головного мозга с применением интраоперационной баллонной электронной брахитерапии и используемых в настоящее время лечебных модальностей при рецидивах, проходивших лечение на базе двух высокотехнологичных нейрохирургических центров: клиника АО «Европейский медицинский центр» г. Москва и Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина г. Новосибирск.

Положения, выносимые на защиту

1. Резекция в сочетании с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией позволяет достичь увеличения продолжительности локальной безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга.

2. Радикальность резекции контраст-накапливающей части опухоли является важным прогностическим фактором эффективности проведенного лечения у пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга.

3. Повторная резекция в сочетании с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией является безопасным методом лечения пациентов с рецидивами глиобластом.

Степень достоверности и апробация работы

Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены: на международной конференции Intracranial glioma workshop: from A to Z (Ларисса, Греция 06-08.04.2017); на 17 европейском конгрессе нейрохирургов (Венеция, Италия 1-5.10.2017); XXI Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2017г.); на американской ассоциации нейрохирургов (Лос-Анджелес, США 2017г.); на 4 международном конгрессе малоинвазивной нейрохирургии (Москва 19.04.2018г.); XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 15-18.04.2019); на 19 европейском конгрессе нейрохирургов (Дублин, Ирландия 24-28.09.2019); XI Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Цивьяновские чтения» (Новосибирск 29-30.11.2019).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019) и на государственной итоговой аттестации аспирантуры ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по направлению подготовки 31.06.01 Клиническая медицина (Протокол №38, 04.07.2019, Новосибирск).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России по теме: «Разработка и совершенствование методов профилактики, раннего выявления и хирургического лечения повреждений и заболеваний органов грудной и брюшной полости, органов головы, шеи и опорно-двигательного аппарата», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910167-4.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ: 1 патент на изобретение, 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus), 3 тезиса на российских научно-практических конференциях и 4 тезиса на зарубежных конгрессах, 1 постер на международном конгрессе.

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования

Автор самостоятельно разработал дизайн настоящего исследования, обследовал всех пациентов, включенных в настоящее исследование, и провел интерпретацию полученных данных. Автор являлся ассистентом во время операции пациентов, включённых в исследование. Личное участие автора в получении научных результатов, приведенных в диссертации, подтверждается соавторством в публикациях по теме диссертации. Автор участвовал в разработке и внедрении нового способа лечения рецидивов злокачественных глиом головного мозга (патент на изобретение РФ № 2684019 от 22 марта 2018 г.). Автор лично провел статистическую обработку и анализ полученных результатов, разработал и сформулировал основные положения, выводы, практические рекомендации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа оформлена в виде специально подготовленной рукописи, изложена на 134 страницах. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы насчитывает 149 источников (из них 20 отечественных и 129 зарубежных). Работа содержит 15 таблиц, 21 рисунок и 2 приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Разработанный метод лечения для пациентов с рецидивами ЗГ применялся на базе АО «Европейский Медицинский Центр» г. Москва. Контрольная группа пациентов была пролечена на базе НИИПК имени академика Е.Н. Мешалкина г. Новосибирск, данной группе пациентов выполнялась резекция опухоли с последующими видами адъювантной терапии используемыми в настоящее время.

Группа ИБЭБ. Учитывая значимые различия патоморфологии и прогноза между ГБ и АА, пациенты в группе ИБЭБ были разделены на две подгруппы согласно гистологическому типу новообразований, согласно классификации опухолей центральной нервной системы, ВОЗ 2016 г: I подгруппа - 16 пациентов (76,2% от общего числа пациентов) с ГБ (grade IV); II подгруппа - 5 пациентов (23,8% от общего числа пациентов) с АА, (grade III). В статическом анализе для сравнения с контрольной группой, в которую были включены только пациенты с ГБ, использовались пациенты I подгруппы группы ИБЭБ.

Подгруппа I. Средний возраст пациентов составил 52,2 г. (интервал от 40 до 71 лет). Среди них было 6 (37,5%) мужчин и 10 (62,5%) женщин. Среднее значение КНО опухолевого очага, подвергавшегося резекции в сочетании с ИБЭБ, в данной подгруппе составило $24,25 \pm 4,8$ см³ (лимит от 6 до 83 см³). Медиана по шкале Карновского до операции составила 90% (лимит 60-100%). У всех пациентов рецидив опухоли наблюдался после комбинированного лечения (протокол Stupp). У 11 пациентов отмечался локальный рецидив опухоли в непосредственной близости от пострезекционной полости без признаков мультифокального роста. В остальных 5 случаях, помимо основного очага ГБ, отмечался рост опухоли на отдалении от него

Мутация в 132 кодоне гена IDH1 была выявлена у 3 пациентов (18,75 %), у остальных 13 пациентов (81,25 %) мутация не была выявлена. Метилирование промотора гена MGMT исследовано у 12 пациентов данной подгруппы. Только в трех случаях промотор данного гена оказался метилированным (в одном случае в сочетании с мутацией гена IDH1). Метилирование промотора гена MGMT у всех пациентов не выявлено.

Подгруппа II. В данную подгруппу включено 5 пациентов с анапластической астроцитомой (grade III по классификации ВОЗ), средний возраст которых составил 41,6 года (интервал от 29 до 57 лет). Среднее значение КНО опухолевого очага, подвергавшегося резекции в сочетании с ИБЭБ, составило $10,68 \pm 0,64$ см³ (лимит от 8 до 14 см³). Мутация в 132 кодоне гена IDH1 была выявлена у 1 пациента.

Контрольная группа. В контрольную группу вошло 15 пациентов с ГБ (grade IV по классификации ВОЗ). Средний возраст пациентов составил 48,6 л. (интервал от 24 до 74 лет). Среди них было 10 (66,7%) мужчин и 5 (33,3%) женщин. Среднее значение КНО опухолевого очага, подвергавшегося резекции в данной группе составило $37,4 \pm 11,1$ см³ (лимит от 5 до 154 см³). Медиана по шкале Карновского до операции составила 90%.

У 14 пациентов отмечался локальный рецидив опухоли в непосредственной близости от пострезекционной полости без признаков мультифокального роста.

Мутация в 132 кодоне гена IDH1 методом была выявлена у 4 пациентов (26,7 %), у остальных 11 пациентов (73,3 %) мутация не была выявлена. Метилирование промотора гена MGMT исследовано у 15 пациентов данной группы. Только в 3 случаях промотор данного гена оказался метилированным, и во всех случаях – в сочетании с мутацией гена IDH1.

Методы исследования

Контраст-накапливающий объем опухоли (КНО), определяемый по данным МРТ головного мозга с контрастированием, являлся основной мишенью для выполнения резекции ЗГ.

МРТ головного мозга с контрастированием проводилось не позднее 1 недели перед резекцией рецидива опухоли и в течение первых суток после.

С целью дифференциальной диагностики постлучевых изменений и рецидива опухоли проводился анализ постконтрастных МРТ изображений, перфузионных карт и, при необходимости, результаты ПЭТ-КТ головного мозга с 18-FDOPA или 11С-метионином.

Оценка общего состояния пациента по шкале Карновского, а также неврологическое обследование оценивали исходно за сутки до операции и в раннем послеоперационном периоде. Последующий клинический контроль осуществлялся параллельно с томографическим - 1 раз в 3 месяца.

Для стандартизированной оценки возможных нежелательных явлений, в т. ч. развитие радионекроза в зоне проведения ИБЭБ, использовали критерии, принятые Национальным институтом здоровья США (СТСАЕ версии 4.03).

В качестве основных контрольных показателей эффективности технологии повторной резекции рецидивных ЗГ в сочетании с ИБЭБ выступали: продолжительность периода без локального прогрессирования опухоли в зоне проведения резекции, а также продолжительность общей выживаемости пациентов.

В качестве устройства для проведения ИБЭБ применялась система Аххент (The Xoфт® Electronic Brachytherapy (eBx®) System®, USA; Регистрационное удостоверение РФ на медицинское изделие от 17.04.2015 № РЗН 2015/2593).

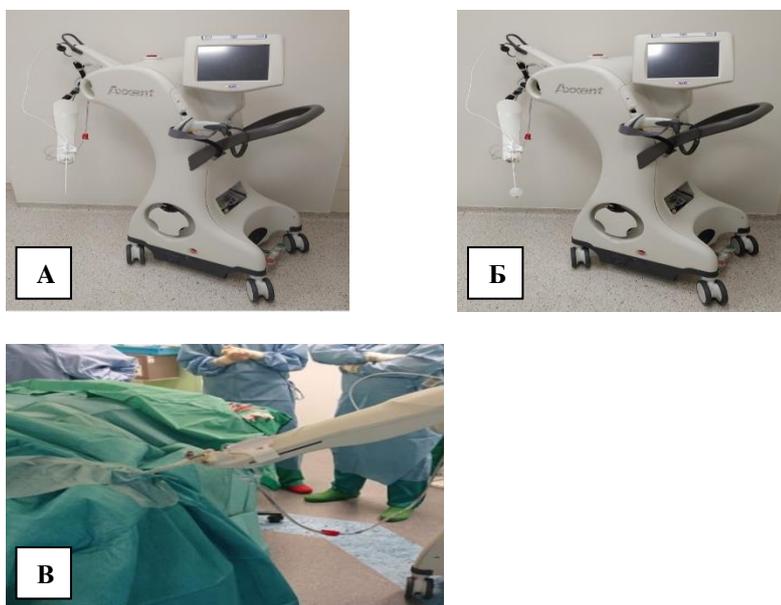


Рисунок 1. А – Общий вид системы Аххент (The Xoфт® Electronic Brachytherapy (eBx®) System®, USA с источником облучения; Б – баллон-аппликатор для проведения ИБЭБ; В – работа системы в операционной - баллон-аппликатор присоединён к системе, введен источник облучения

Способ лечения рецидива злокачественных глиом головного мозга с применением ИБЭБ.

План лечения может быть подготовлен заранее компетентным персоналом перед проведением нейрохирургической операции с использованием программного обеспечения для планирования, Varian BrachyVision™, и должен основываться на данных о размере наполненного баллона аппликатора, полученных достоверными методиками предоперационной нейровизуализации (КТ и МРТ головного мозга) (Рисунки 2Б и 2В). Также осуществляется индивидуальная оценка плана облучения, непосредственно опираясь на данные предоперационных КТ и МРТ (рис.2А) изображений головного мозга пациента, физические свойства источника.

С целью индукции видимой флуоресценции опухоли все пациенты за 3 часа до оперативного вмешательства перорально получали препарат «АЛАСЕНС» 5-АЛК, в дозе 25 мг/кг массы тела.

Выполнялось микрохирургическое удаление опухоли под нейронавигационным, метаболическим и при необходимости нейрофизиологическими мониторингами по общепринятым в нейрохирургии правилам. После завершения этапа микрохирургического удаления новообразования (Рис. 2Г), выполнялось ультразвуковое исследование для визуализации формы пострезекционной полости (Рис. 2Д), далее объём данной полости измерялся путём её заполнения изотоническим раствором натрия хлорида. Затем в данную полость вводился пустой баллон-аппликатор системы Axhent, который далее заполнялся уже известным объёмом изотонического раствора натрия хлорида и принимал сферическую форму, плотно прилегая к стенкам ложа удалённой опухоли по всей площади под контролем ультразвукового сканирования (Рисунки: 2Е, 2Ж, 2З). После введения портативного источника рентгеновского излучения марки Axhent (размер 25см) в канал баллона-аппликатора, проводили сеанс ИБЭБ с однократным подведением дозы 20 Гр, предписанной на поверхность баллона-аппликатора, по всей площади ложа удалённой опухоли. После завершения сеанса рентгеновский источник извлекали из канала баллона-аппликатора. Перед удалением баллона-аппликатора из пострезекционной полости проводили его дефляцию путём аспирации изотонического раствора натрия хлорида. Окончание операции проводили также по общепринятым в нейрохирургии правилам.

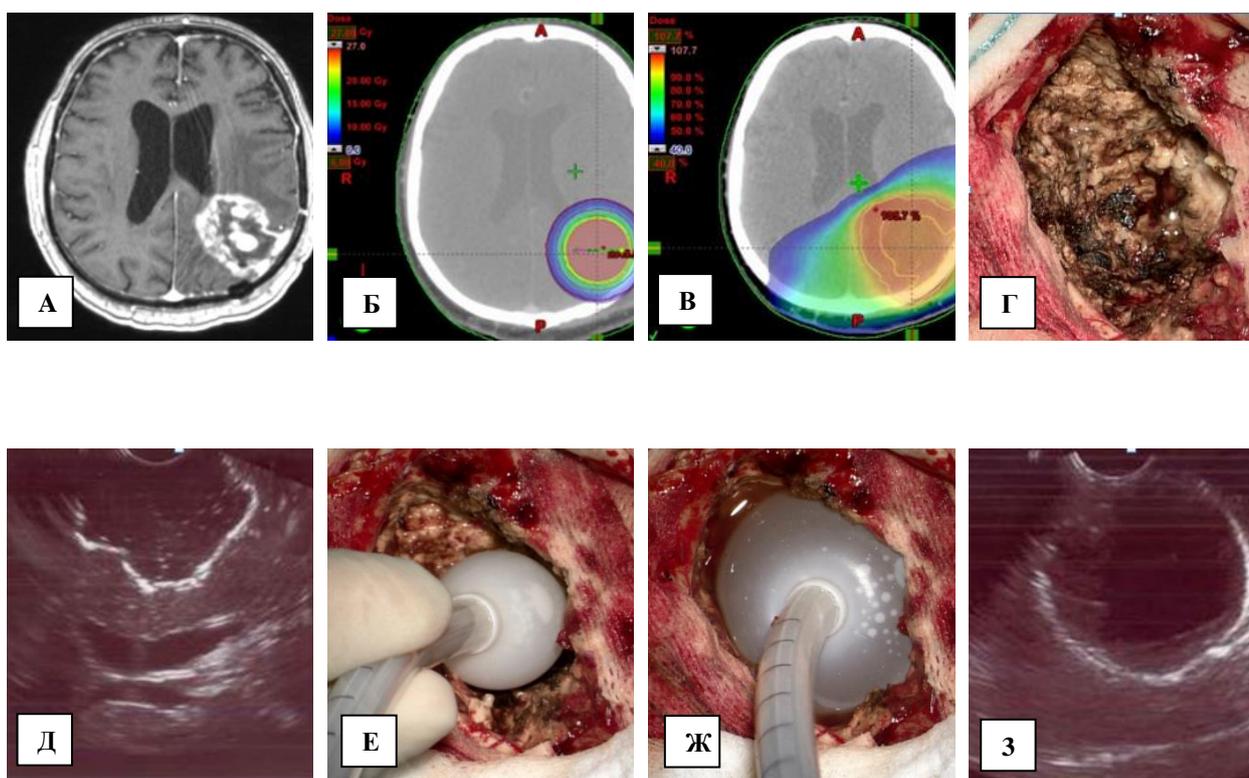


Рисунок 2. А – МРТ головного мозга с контрастированием до повторной резекции и ИБЭБ: рецидив ГБ левой теменной доли; Б – предоперационная оценка изодозного распределения области облучения на основании предоперационных данных МСКТ в планирующей системе Varian Brachy Vision™; В – для сравнения представлено изодозное распределение повторного наружного облучения, рассчитанного в планирующей системе Eclipse™ (Varian Medical Systems) на тех же предоперационных данных МСКТ; Г – общий вид пострезекционной полости; Д – ультразвуковое сканирование области пострезекционной полости демонстрирует её конфигурацию и подтверждает отсутствие макроскопической остаточной неопластической ткани; Е - введение баллона-аппликатора в пострезекционную полость; Ж – окончательная позиция раздутого баллона-аппликатора в пострезекционной полости; З – ультразвуковое сканирование подтверждает адекватное позиционирование баллона-аппликатора с плотным его прилежанием к стенкам пострезекционной полости.

Статистическая обработка материала

Эмпирические данные, полученные при формировании исследуемых групп, обрабатывались с помощью дескриптивной статистики. Влияние ИБЭБ и радикальности удаления опухоли на выживаемость пациентов проверялось с помощью графика Каплана–Мейера и Лог-рангового критерия. Проведен многофакторный анализ MANOVA для обследуемой и контрольной групп. Выполнялись одномерный и многомерный анализ пропорциональных рисков Кокса для всей группы пациентов.

Для статистической обработки применялись программы: Microsoft Office Excel, IBM SPSS Statistics, Golden Software Surfer, MedCalc program (© 2019 MedCalc Software bvba).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты лечения пациентов с ГБ в I подгруппе ИБЭБ

Период наблюдения за пациентами варьирует от 3,0 до 45,5 месяцев. Из 15 пациентов, 7 живы и продолжают дальнейшее наблюдение в исследовании. Среднее значение послеоперационного контраст-накапливающего объёма опухоли (ПКНО) основного очага составило $3,2 \pm 1,1$ см³ (лимит от 0.1 до 7.0 см³). Средняя продолжительность сеанса ИБЭБ составила $11,4 \pm 1,65$ мин, варьируя от 5 до 25,0 мин. При этом средний объем баллона-аппликатора составил 47,2 см³ (лимит 15-120 см³).

Функциональный статус после операции, который оценивался по общепринятой интегральной шкале Карновского, у большинства пациентов данной подгруппы остался удовлетворительным, только у 2 пациентов отмечалось нарастание неврологического дефицита. В обоих случаях отмечалась инфильтрация функционально значимых областей головного мозга опухолью. Медиана по шкале Карновского после операции осталась на высоком уровне и была равна 90% (лимит от 40%-100%).

Локальный рецидив опухоли возник у 9 из 15 пациентов. При этом у 2 пациентов ПКНО был менее или равен 2,5 см³, а у остальных был больше 2,5 см³.

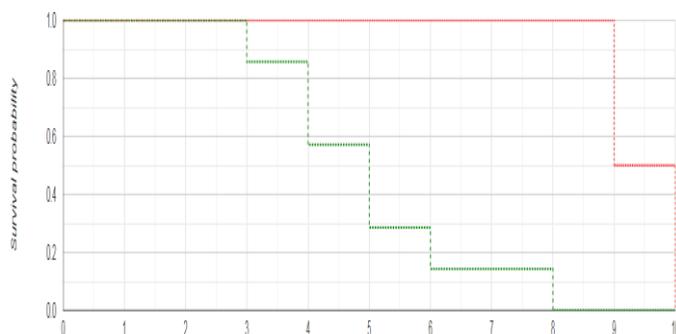


Рисунок №3. Процедура Каплана – Мейера ПБЛП пациентов после повторной резекции рецидивных ГБ в сочетании с ИБЭБ в зависимости от радикальности резекции опухоли: $\text{ПКНО} \leq 2,5 \text{ см}^3$ – красный цвет; $\text{ПКНО} > 2,5 \text{ см}^3$ – зеленый цвет (доверительный интервал логрангового критерия 95 %, $\chi^2 = 2,9$; $p < 0,01$).

Результаты лечения пациентов с ГБ в II подгруппе ИБЭБ

Среднее значение ПКНО основного очага составило $3,16 \pm 0,9$ см³ (лимит от 0,2 до 9,0 см³). Функциональный статус, который оценивался по общепринятой интегральной шкале Карновского, у пациентов II подгруппы остался удовлетворительным и у всех составил 100 %. Средняя продолжительность сеанса ИБЭБ составила $8,1 \pm 0,6$ мин, варьируя от 6,0 до 11,0 мин. При этом средний объем баллона-аппликатора составил $30,0 \pm 2,5$ см³ (лимит 20–40 см³). Медиана ПБЛП для пациентов II подгруппы составила 8 мес. (лимит 3,5–17,5 мес.).

Контрольная группа

Период наблюдения за контрольной группой варьировал от 2,0 до 22,5 месяцев. Все пациенты в данной группе умерли. Среднее значение ПКНО составило $6,24 \pm 2,9$ (интервал от 0,6 до 45 см3). После резекции рецидива опухоли 13 из 15 пациентов были подвергнуты различным видам адъювантной химиолучевой терапии:

- 53,4 % (у 8 из 15) пациентов, после повторной резекции было выполнено повторное внешнее фракционное облучение в соответствии с рекомендациями Европейской организации исследований и лечения рака с последующей химиотерапией или таргетной терапией.
- у 33,3% (5 из 15) пациентов после повторной резекции опухоли различные варианты химиотерапии проводились без лучевой терапии).
- у 13,3% (2 из 15) пациентов не проводилась адъювантная терапия второго ряда после повторной операции. У одного возникло кровоизлияние в пострезекционную полость с серьезным клиническим ухудшением, у второго в послеоперационном периоде развился выраженный неврологический дефицит, что препятствовало раннему началу адъювантного лечения.

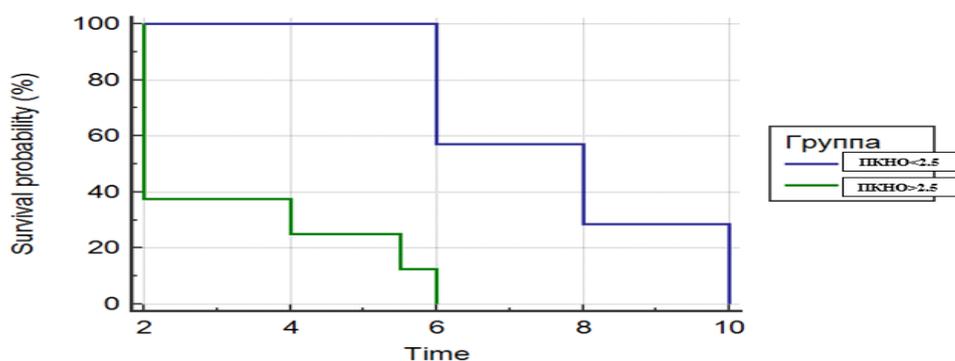


Рисунок №4. Процедура Каплана – Мейера ПБЛП пациентов в контрольной группе в зависимости от радикальности резекции опухоли (доверительный интервал логрангового критерия 95 %, $\chi^2 = 12,2$; $p < 0,01$).

Сравнение результатов лечения пациентов с рецидивами ГБ после повторной резекции опухоли в сочетании с ИБЭБ и с контрольной группой.

Анализ данных до и послеоперационного КНО опухоли, индекса Карновского, возраста и молекулярно-генетических характеристик опухоли в этих группах показал нормальное распределение значений и равенство дисперсий (критерий Ливина для равенства дисперсий,

$p > 0,05$). Тест дисперсионного анализа не выявил статистически значимых различий между группами по этим параметрам, что подтверждает однородность групп. Многомерный след Пиллаи = 0,73 также подтвердил отсутствие различий по зависимым переменным между сформированными группами ($p < 0,01$).

Таблица 1 – Одномерный и многомерный анализы пропорциональных рисков Кокса для всей группы пациентов (N = 28)

Переменная	HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
Терапия с/без ИБЭБ	0,38*	0,16 to 0,90	0,31*	0,12 to 0,81
ПКНО, см ³	1,06*	1,01 to 1,11	1,05*	1,00 to 1,10
IDH1/2	0,98	0,39 to 2,52	0,34	0,09 to 1,22
Возраст	1,03	0,99 to 1,07	1,05*	1,002 to 1,10
Ин. Карновского	0,98	0,96 to 1,01	1,00	0,97 to 1,03
MGMT	0,44	0,13 to 1,49	2,32	0,53 to 10,06

* Статистически достоверно

Медиана ПБЛП статистически достоверно лучше оказалась в группе ИБЭБ в сравнении с контрольной группой 8,0 и 6,0 месяцев соответственно ($p < 0,05$). При этом в группе ИБЭБ 5 пациентов без признаков локального прогрессирования опухоли продолжают наблюдение.



Рисунок №5. Процедура Каплана – Мейера ПБЛП пациентов после повторной резекции с применением ИБЭБ - красный цвет и контрольной группы - зеленый цвет ($\chi^2 = 4$; $p < 0,05$)

Медианы ПБЛП у пациентов с ПКНО $\leq 2,5$ см³ и более 2,5 см³ также статистически достоверно выше была у пациентов после повторной резекции в сочетании с ИБЭБ: 5,0 и 14,75 мес. в сравнении с 3,0 и 8,0 мес. в контрольной группе соответственно ($p = 0,05$ для пациентов с ПКНО $\leq 2,5$ см³ и $p < 0,05$ для пациентов с ПКНО $> 2,5$ см³).

Медиана ОВ после повторной резекции также статистически достоверно лучше оказалась у пациентов в группе ИБЭБ в сравнении с контрольной группой 11,0 и 8,5 мес. соответственно ($p < 0,05$)

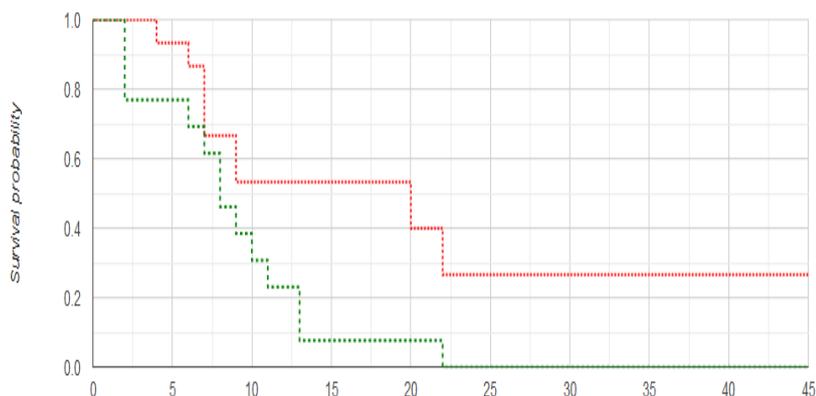


Рисунок №6. Процедура Каплана – Мейера ОВ после повторной резекции с применением ИБЭБ - красный цвет и контрольной группы - зеленый цвет ($\chi^2 = 4,3$; $p < 0,05$)

Медианы ОВ после повторной резекции у пациентов с ПКНО $\leq 2,5$ см³ и более 2,5 см³ в группе ИБЭБ составила 18,25 и 7,5 месяцев соответственно. В контрольной группе аналогичные показатели составили 11,0 и 4,25 месяцев. Процедура Каплана – Мейера статистически достоверно лучшие результаты показала для пациентов с ПКНО $\leq 2,5$ см³.

Осложнения.

В группе пациентов с рецидивами ГБ после лечения с применением ИБЭБ, случаи радионекроза возникли у 2 из 16 пациентов (12,5 %), из них только в одном случае grade 3+ (СТСАЕ). У пациентов с рецидивами АА осложнений после резекции опухоли с применением ИБЭБ не наблюдалось. В контрольной группе радионекроз возник у 4 пациентов (26,6 %), так же было отмечено 2 случая геморрагических осложнений (13,3%).

Сравнение ИБЭБ с литературными данными

Результаты лечения в группе ИБЭБ также были сравнены с литературными данными результатов лечения пациентов с рецидивами ГБ. Основными показателями для сравнения являлись: ОВ, ПБЛП и количество осложнений.

Отбор научных работ выполнялся в электронной базе данных MEDLINE (через PubMed). Для поиска использовались комбинации ключевых слов, относящиеся к понятию «повторное лечение» и «рецидив глиобластомы». В параметрах фильтров поиска были выбраны научные работы, опубликованные за последние 10 лет. Всего было найдено 4026

научных публикаций, из них 335 международных клинических исследования и 28 мета-анализа. Данные работы были отсортированы по релевантности самых популярных и цитируемых, среди которых и осуществлялся выбор. По заголовкам и аннотациям работ выполнялась проверка критериев включения, которые были следующими:

- включали пациентов, прошедших адьювантную терапию после первоначальной постановки диагноза ГБ;
- гистологически и / или радиологически подтвержденный локальный рецидив ГБ;
- сообщили о показателях ОВ, ПБЛП и осложнениях
- оригинальное исследование (когортные исследования, обсервационные исследования или серии случаев).

Критериями исключения стали:

- исследования, сообщающие об исходах лечения рецидивов глиом grade 3
- серии случаев с общим размером выборки менее 10

В связи с тем, что большинство наиболее цитируемых публикаций, подходящих по критериям включения, повторяются во многих мета-анализах, отбор для сравнения проводился среди них и многоцентровых клинических исследований. Среди всех работ для сравнения были выбраны 2 мета-анализа подходящих по критериям включения и исключения и 2 многоцентровых клинических исследования, так же подходящих по критериям и схожих по дизайну исследования с диссертационной работой: RTOG 1205, в котором оценивались эффективность и безопасность использования ДФЛТ + Бевацизумаб и применение Бевацизумаба без ДФЛТ; CheckMate 143 в которых оценивались эффективность лечения рецидивов Бевацизумабом и Ниволумабом.

Так показатель медианы ОВ от начала заболевания для пациентов с ГБ в исследуемой группе составил 28,7 месяцев, что превышает результаты, приводимые в литературных источниках (в пределах 12–18 месяцев).

У испытуемых пациентов в литературных данных острые нежелательные явления степени 3+ (СТСАЕ) в среднем варьировали в пределах 5-8%. Результаты схожих осложнений в группе ИБЭБ не выбиваются за рамки литературных данных. При этом важно отметить что в группе ИБЭБ, в отличие от литературных данных не использовался бевацизумаб, который в многочисленных исследованиях показал эффективность для лечения постлучевых осложнений.

Таблица 3 – Сравнение результатов лечения при помощи ДФЛТ, брахитерапии и интраоперационной баллонной электронной брахитерапии у пациентов с рецидивами ГБ.

Показатели	ДФЛТ	Брахитерапия	ИБЭБ	Подгруппа ИБЭБ с ПКНО $\leq 2,5$ смЗ
6-месячная ОВ	70% (64–75%)	75% (70–81%)	93.3%	100%
12-месячная ОВ	34% (29–39%)	44% (38–49%)	46.6%	87.5%
6-месячная ПБЛП	40% (32–49%)	51% (40–61%)	66.6%	100%
12-месячная ПБЛП	16% (21–21%)	18% (12–24%)	33.3%	62.5%
Осложнения, grade3	8% (3–12%)	6% (1–10%)	6.6%	12.5% (n=1)*

ВЫВОДЫ

1. При использовании повторной резекции в сочетании с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией у пациентов с рецидивами глиобластом основные оцениваемые показатели эффективности (медиана общей выживаемости от начала заболевания = 28,7 месяцам, медиана общей выживаемости после повторной резекции = 11,0 мес. и медиана периода без локального прогрессирования = 8,0 мес.) статистически достоверно выше аналогичных показателей контрольной группы ($p < 0,05$). В сравнении с литературными данными использования других видов брахитерапии и дистанционной лучевой терапии также достигнуты лучшие результаты: 6-месячная общая выживаемость (93,3% vs 81% vs 75%) и 6-месячный период без локального прогрессирования (66,6% vs 61% vs 49%) соответственно.

2. Радикальность резекции контраст-накапливающего объема опухоли при рецидивах глиобластом имеет решающее значение для продолжительности периода без локального прогрессирования и общей выживаемости, которые достоверно выше при послеоперационном контраст-накапливающем объеме опухоли $\leq 2,5 \text{ см}^3$ как в группе с применением брахитерапии, так и в контрольной группе ($p < 0,05$). У пациентов с послеоперационным контраст-накапливающим объемом опухоли $\leq 2,5 \text{ см}^3$ удалось достигнуть 6-месячной общей выживаемости и периода без локального прогрессирования у 100% .

3. Повторная резекция рецидивов злокачественных глиом головного мозга в сочетании с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией безопасна и не сопровождается снижением функционального статуса пациентов, что подтверждается высоким показателем медианы индекса Карновского в послеоперационном периоде (90% для подгруппы с глиобластомами и 100% для подгруппы с анапластическими астроцитомами).

4. Способ лечения пациентов при рецидивах злокачественных глиом с применением повторной резекции в сочетании с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией характеризуется более низким риском осложнений. Развитие радионекроза в области резекции опухоли было отмечено в 9,5%, в контрольной группе данное осложнение в 26,6% случаев. Других осложнений в группе с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией не отмечалось, в отличие от контрольной группы, где возникло 2 случая геморрагических осложнений. Острые нежелательные явления степени 3+ (СТСАЕ) возникли в 6,6% , что сопоставимо с литературными данными применения других видов брахитерапии (6% осложнений) и меньше в сравнении с дистанционной лучевой терапией (8% осложнений).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения объема полости, образовавшейся после резекции злокачественных глиом, может быть использовано её заполнение стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Данный объем во многом определяет объем наполнения баллона-аппликатора для проведения интраоперационной баллонной электронной брахитерапии.
2. Фактический объем пострезекционной полости, а также её локализация и расположение по отношению к критическим для облучения нервным структурам (хиазма зрительных нервов, гипоталамус, ствол мозга) должны обязательно учитываться медицинскими физиками для корректировки исходного дооперационного плана интраоперационной баллонной электронной брахитерапии.
3. При заполнении баллона-аппликатора изотоническим раствором натрия хлорида необходимо стремиться к расправлению пострезекционной полости (оптимально должна принимать сферическую конфигурацию, соответствуя баллону-аппликатору) и плотному прилеганию её стенок к баллону-аппликатору без зазоров.
4. Оптимальное положение баллона-аппликатора в пострезекционной полости целесообразно контролировать ультразвуковым сканированием.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Патент 2684019 Способ лечения рецидивов злокачественных глиом головного мозга / Патентообладатель: Кривошапкин А.Л., Авторы: Кривошапкин А.Л., Шайман Л.М., Гайтан А.С., Сергеев Г.С., **Абдуллаев О.А.**, Ислим Нидаль, Мармазеев И.В./ Приоритет изобретения от 22.03.2018; дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации от 03.04.2019
2. **Абдуллаев О.А.**, Гайтан А.С., Салим Н., Сергеев Г.С., Мармазеев И.В., Чеснулис Э., Кривошапкин А.Л. Начальные результаты лечения рецидивных глиобластом головного мозга с применением резекции в сочетании с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией // Сибирский научный медицинский журнал, выпуск 4, том 39, 2019 год., стр. 99-109. УДК 616-006.484.04 DOI: 10.15372/SSMJ20190413
3. **Абдуллаев О.А.**, Гайтан А.С., Салим Н., Сергеев Г.С., Мармазеев И.В., Чеснулис Э., Горяйнов С.А., Кривошапкин А.Л. Повторная резекция и интраоперационная лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга: исторический экскурс и современное состояние проблемы // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, номер 5, том 83, 2019г., стр. 101-108. DOI: 10.17116/neiro201983051101
4. Krivoshapkin A.L., Sergeev G.S., Gaytan A.S., Kalneus L.E., Kurbatov V.P., **Abdullaev O.A.**, Salim N., Bulanov D.V., Simonovich A.E. Automated Volumetric Analysis of Postoperative Magnetic Resonance Imaging Predicts Survival in Patients with Glioblastoma // J. World Neurosurgery, том 126, 2019г. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.142>
5. Krivoshapkin A.L., Gaytan A.S., **Abdullaev O.A.**, Salim N., Sergeev G.S., Marmazeev I.V., Cesnulis E., Killeen T. Repeat resection and intraoperative radiotherapy for malignant gliomas of the brain: a history and review of current techniques. // J. World Neurosurgery, том 132, 2019г. стр. 356-362. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.09.037
6. Салим Н., Кривошапкин А.Л., Гайтан А.С., Мармазеев И.В., **Абдуллаев О.А.**, Сергеев Г.С., Шонус Д.Х. Применение интраоперационной лучевой терапии у пациентов с рецидивирующими глиомами высокой степени злокачественности // статья в журнале - материалы конференции. Журнал злокачественные опухоли. Номер: 3-S1 Год: 2017 Страницы: 110.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГБ	глиобластома
АА	анапластическая астроцитома
ЗГ	злокачественная глиома
ОВ	общая выживаемость
ПБЛП	период без локального прогрессирования
ДФЛТ	дистанционная фракционная лучевая терапия
ИЛТ	интраоперационная лучевая терапия
ИБЭБ	интраоперационная баллонная электронная брахитерапия
КНО	контраст-накапливающий объём опухоли
ПКНО	послеоперационный контраст-накапливающий объём опухоли
ГКС	глюкокортикостероиды
СОД	суммарная очаговая доза
HR	отношение рисков
TMZ	темозоломид
KPS	индекс Карновского

Абдуллаев Орхан Альзамин оглы (Российская Федерация)

Эффективность хирургического лечения с использованием баллонной электронной брахитерапии при рецидивах злокачественных глиом

ГБ характеризуются ранним локальным рецидивом после стандартного комбинированного лечения. Технологии лечения при рецидивах ГБ требуют дальнейшего изучения. Радикальность резекции злокачественных глиом коррелирует с показателями выживаемости пациентов. При этом хирургическое лечение не является исцеляющим и должно быть обязательно дополнено адъювантными методами лечения. ИБЭБ недавно введена в общую онкологическую практику, показав эффективность при лечении опухолей молочных желез и простаты. Диссертационная работа была посвящена изучению данного метода лечения при рецидивах ЗГ. При сравнении ИБЭБ с контрольной группой пациентов, получавших общепринятые методы адъювантного лечения, достигнуты статистически достоверно лучшие результаты: медиана ОВ после повторной резекции = 11,0 мес. и медиана ПБЛП = 8,0 мес. ($p < 0,05$). В сравнении с литературными данными, показатели 6-месячной ОВ и ПБЛП также оказались достоверно лучше ($p = 0.01$). Кроме того, в работе была показана безопасность данного вида лечения: вероятность развития радионекроза было в 2 раза меньше, чем в контрольной группе.

Abdullaev Orkhan Alzamin ogly (Russian Federation)

The effectiveness of surgical treatment using balloon electronic brachytherapy for recurrent malignant gliomas

GBMs, as the most common type of MGs, are characterized by early local recurrence despite of current combined treatment. Treatment approaches for rGBM require further development. The extent of resection correlates with survival rates in MG patients. At the same time, surgery alone is not curative and must be complemented by adjuvant therapy. IBEB has been recently introduced into general oncological practice showing the effectiveness in the treatment of local forms of breast and prostate cancer. This research was conducted to assess the effectiveness and safety of resection plus IBEB in recurrent MG. Significantly better results ($p < 0.05$) were achieved in IBEB group of patient in comparison with control group receiving conventional methods of adjuvant treatment: median OS after re-resection was 11.0 months and median LPFS was 8.0 months. In comparison to historical control (literature review) 6-month OS and PFS were also significantly better ($p = 0.01$) in IBEB group. It should be noted that likelihood of radionecrosis in IBEB group was two times less than in control group.