

На правах рукописи

ЛУЦУК
РОМАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ПРОДОЛЖЕННОМ РОСТЕ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ: ПОКАЗАНИЯ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИСХОДЫ

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2018

Работа выполнена в "Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А. Л. Поленова" – филиале ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" МЗ РФ

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Олюшин Виктор Емельянович

Официальные
оппоненты: Данилов Валерий Иванович
заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии
ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» МЗ РФ

Можаев Станислав Васильевич
ведущий эксперт лаборатории стереотаксических
методов ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П.
Бехтеревой» Российской академии наук

Ведущая организация: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в «__» час на заседании диссертационного совета Д.208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Проблема онкозаболеваемости на сегодняшний момент является одной из самых актуальных в нейрохирургии и в медицине в целом. Это обусловлено высоким ростом частоты встречаемости новообразований центральной нервной системы (ЦНС), особенно злокачественных, обладающих высокой летальностью, степенью инвалидизации, а также резистентностью к современным методам противорецидивного лечения.

Заболеваемость глиомами головного мозга прочно занимает первое место среди всех опухолей ЦНС – 40-50% выявленных случаев, более половины из них представлены опухолями высокой степени злокачественности, в частности, глиобластомой. Наиболее часто злокачественные глиомы поражают лиц трудоспособного возраста (Филиппов А.И., 2008; Ишматов Р.Ф., 2009; Геркул Ю. А., 2013; Балязин-Парфенов И. В., 2016).

Несмотря на значительные усилия в разработке лечения данной группы опухолей медиана выживаемости больных с глиобластомами составляет около 14,6 мес., половину этого времени пациенты живут с прогрессированием заболевания (Stupp, R., 2005; Omuro A., 2013).

Ряд авторов выражает сомнения касательно влияния повторных оперативных вмешательств на выживаемость пациентов, особенно с глиомами IV степени злокачественности по классификации ВОЗ (Любивая М.А., 1993; Кобяков Г.Л., 2014; Mineo J.-F., 2007; Filippini G., 2008; Mandl E.S., 2008; Brandes A.A., 2013; Nava F., 2014; Linde M.E., 2017).

Другая часть авторов высказывается за строгий отбор пациентов в зависимости от возраста, функционального состояния и возможности наиболее радикального удаления опухоли (Carson K.A., 2007; Bloch O., 2012; Hervey-jumper S.L., 2014; Quick J., 2014; Chen M.W., 2016; Ringel F., 2016; Lu M., 2018).

Не менее широко распространено мнение, что удаление анатомически доступной части опухоли позволяет повысить эффективность лучевой и

химиотерапии и тем самым увеличить продолжительность жизни больных злокачественными глиомами (Любивая М.А., 1993; Улитин А. Ю. , 2001; Розуменко В.Д., 2010; Bonis P., 2013).

Таким образом, анализ ближайших и отдаленных результатов повторного хирургического лечения, выявление критериев отбора для реоперации являются актуальными вопросами современной нейроонкологии.

Существующие проблемы, связанные с выбором тактики хирургических вмешательств при продолженном росте злокачественных глиом, а также неудовлетворительные результаты лечения данной группы пациентов в целом, послужили основанием для проведения данного исследования.

Степень разработанности темы

В работах последних лет недостаточно четко сформулированы показания к проведению повторных операций, и мало внимания уделено вопросам качества жизни больных после реопераций. Кроме того, не представляется возможным расценивать отдаленные результаты комплексного лечения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом как удовлетворительные (Carson K.A., 2007; Hervey-Jumper S.L., 2014; Chen M.W., 2016). Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом после проведения хирургического и адъювантного (химио- и лучевая терапия) остается на довольно низком уровне, что обуславливает необходимость разработки новых методов лечения, таких как фотодинамическая терапия и иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток. В нашей работе на достаточном клиническом материале с применением средств статистической обработки материала приводится обоснование сроков проведения оперативных вмешательств в зависимости от объема опухоли, а также сравнительный анализ эффективности применения методик, не входящих в стандарт лечения злокачественных глиом (фотодинамическая терапия и иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток), выделяются факторы, достоверно влияющие на показатели выживаемости пациентов.

Цель исследования

Разработать рациональную тактику ведения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом путем повторных операций и применения адъювантных методов лечения.

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности неврологической симптоматики у больных с продолженным ростом глиом высокой степени злокачественности в зависимости от локализации, гистологического диагноза, размеров, распространенности процесса, времени появления клинических проявлений.

2. Уточнить показания к проведению повторных оперативных вмешательств у больных с продолженным ростом глиом высокой степени злокачественности.

3. Провести сравнительный анализ результатов лечения среди групп пациентов с продолженным ростом глиом высокой степени злокачественности с использованием различных видов адъювантного лечения (химио- и лучевой терапии).

4. Оценить результаты применения фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток в структуре комплексного лечения больных с продолженным ростом глиом высокой степени злокачественности.

5. Оценить качество жизни пациентов после повторного хирургического вмешательства при продолженном росте глиом высокой степени злокачественности.

Научная новизна

Определены показания к повторным оперативным вмешательствам и доказана благоприятная прогностическая значимость определения объема опухолевого поражения. Наилучший прогноз достигается при проведении повторного оперативного вмешательства у пациентов с опухолями объемом, не превышающим 30 см³.

Доказано, что проведение специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток при выполнении повторной резекции у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиальных опухолей увеличивает продолжительность жизни по сравнению с больными, которым проводилось стандартное лечение.

Установлено, что проведение повторных оперативных вмешательств при продолженном росте злокачественных глиом улучшает качество жизни пациентов в послеоперационном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования были уточнены показания к повторным оперативным вмешательствам при продолженном росте злокачественных глиом, определены оптимальные сроки их выполнения. Наиболее благоприятный прогноз для отдаленных результатов лечения был при опухолях объемом менее 30 см³. Наилучшие результаты лечения больных с продолженным ростом глиом высокой степени злокачественности достигаются, если в составе комплексного лечения наряду с лучевой терапией и химиотерапией применяется специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на системном структурно-комплексном подходе, направленном на максимально полное изучение продолженного роста злокачественных глиом. Проводился анализ клинических проявлений, данных диагностических методов исследования, а также ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения, в том числе с применением методик, не входящих в стандарт терапии злокачественных глиом. Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе анализировалась доступная отечественная и зарубежная литература, разрабатывался дизайн исследования. На втором этапе проводился отбор пациентов и включение их в исследование, обработка архивных историй болезни.

На третьем этапе проводился сбор катamnестических сведений и анализ полученных данных с применением статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Важным фактором, влияющим на отдаленные результаты лечения пациентов является объем опухолевого поражения по данным магнитно-резонансной томографии. Наиболее высокая выживаемость отмечается при опухолях, имеющих объем менее 30 см³.

2. Проведение специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток приводит к улучшению показателей выживаемости пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом.

3. Повторные операции при продолженном росте злокачественных глиом улучшают качество жизни пациентов в послеоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Основные положения диссертационного исследования доложены на Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием "Поленовские чтения" (Санкт-Петербург, 2016, 2017), I Российско-китайском конгрессе нейрохирургов (Уфа, 2017), Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием "Алмазовские чтения" (Санкт-Петербург, 2018).

Апробация работы проводилась на заседании проблемной комиссии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова - филиал ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу нейрохирургических отделений СПб ГБУЗ "Елизаветинская больница" и СПб ГБУЗ "Мариинская больница".

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, определена его цель и сформулированы задачи, произведен сбор, обобщение и анализ материала, изучены данные отечественной и зарубежной литературы. Вклад соискателя в

статистическую обработку материала – 100%, в обработку материалов исследования – 95%, в обобщение и анализ результатов – 100%.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 2 статьи опубликовано в журналах, рекомендуемых перечнем ВАК РФ для диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 17 таблиц, иллюстрирована 116 рисунками. Список литературы включает 145 источников, из них 50 отечественных и 95 зарубежных

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование основано на результатах комплексного обследования и лечения 99 пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом супратенториальной локализации, оперированных в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиале ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ за период с 2011 по 2017 гг. В работу были включены больные, у которых по данным гистологической и иммуногистохимической верификации был подтвержден продолженный рост глиом высокой степени злокачественности (III-IV WHO grade), к которым относятся анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома и глиобластома, а также смешанные варианты (классификация опухолей ЦНС ВОЗ 2007 г.).

Распределение по гистологическому диагнозу было следующим: глиобластома – 73 (73,7%) больных, анапластическая астроцитома – 13 (13,1%), анапластическая олигодендроглиома – 6 (6,1%), глиосаркома – 4 (4,1%), анапластическая олигоастроцитома – 3 (3%) больных.

Среди пациентов было 46 (46,5%) мужчин и 53 (53,5%) женщины, Средний возраст составил 51,3 года, медиана – 53 года, диапазон – от 19 до 76 лет.

Повторное оперативное вмешательство было выполнено однократно 82 (82,8%) больным, дважды – 16 (16,2%), трижды – одному (1%) пациенту.

Обследование больных включало стандартные клиническое, неврологическое, офтальмологическое исследования и оценку качества жизни с использованием опросника QLQ-C30 (EORTC).

Общее состояние больных при поступлении и при выписке оценивалось по шкале Karnofsky (Karnofsky Performance Scale). Инструментальная диагностика: магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ), компьютерная томография (КТ), электроэнцефалографическое обследование.

Хирургическое лечение: повторная костнопластическая трепанация черепа и микрохирургическое удаление опухоли с различным объемом радикальности (тотальное, субтотальное, частичное, открытая биопсия).

Всем больным в раннем послеоперационном периоде, как правило, не позднее 24-72 часов после оперативного вмешательства, проводились нейровизуализационные методы исследования (МРТ и/или СКТ головного мозга). Полученные данные сравнивались со снимками, полученными в дооперационном периоде. В случае удаления более 90% опухоли от исходного степень радикальности оценивалась как тотальное удаление, 75-89% – субтотальное, 50-74% – частичная резекция, и менее 50% – открытая биопсия.

Анализировались данные проведенных адъювантных методов лечения (лучевой и химиотерапии).

Проведена оценка отдаленных результатов применения новых методов лечения, не входящих в стандарт терапии злокачественных глиальных опухолей.

Для этого в зависимости от применяемого лечения было сформировано 4 групп больных:

1 группа – пациенты, которым проводилось только лечение, входящее в стандарт терапии злокачественных глиом;

2 группа – пациенты, которым помимо стандартного лечения, проводилась интраоперационная фотодинамическая терапия;

3 группа – пациенты, которым помимо стандартного лечения, проводилась специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток;

4 группа – пациенты, которым помимо стандартного лечения, проводились оба метода.

Метод фотодинамической терапии применялся интраоперационно. Он основан на способности определенных веществ – фотосенсибилизаторов (в нашем исследовании использовался фотодитазин) избирательно накапливаться в ткани опухоли, не проникая (или проникая в крайне низкой концентрации) в ткань неповрежденного опухоли головного мозга. В дальнейшем, в присутствии кислорода, под воздействием световой энергии происходит фотохимически опосредованная деструкция опухолевых клеток, накопивших фотосенсибилизатор, что приводит к увеличению радикальности хирургического лечения больного.

Специфическая противоопухолевая иммунотерапия применялась в ближайшем послеоперационном периоде. Субстратом для приготовления вакцины являлись ткань опухоли конкретного пациента и его кровь. В структуру специфической противоопухолевой иммунотерапии входили следующие компоненты: 1) аутологичные дендритные клетки с опухолевыми антигенами, 2) активированные аутологичные лимфоциты, 3) лизат клеток опухоли пациента. Вакцина вводилась паравертебрально внутривенно. В течение трех недель послеоперационного периода данную процедуру повторяли трижды, что составляло 1 курс иммунотерапии. Повторно курсы проводили с интервалом 3 месяца.

Результаты исследования

Результаты клинического и инструментального методов обследования

Клиническая картина у пациентов с продолженным ростом глиом высокой степени злокачественности аналогична таковой у пациентов с первичными

глиомами. Тем не менее, нужно отметить, что при продолженном росте отмечается увеличение частоты развития эписиндрома. Судорожный синдром диагностирован у 42 (42,4%) пациентов с продолженным ростом. Перед первой резекцией эписиндром был диагностирован только у 28 (28,3%) пациентов. Данный результат несколько противоречит данным литературы, т.к. считается, что при продолженном росте эписиндром встречается значительно реже, чем при первичном обращении (Любивая М. А., 1993; Острейко О. В., 2001).

У пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом тяжесть неврологического дефицита в большей степени зависела от поражения функционально значимых структур больших полушарий головного мозга, а также от распространенности и размеров опухоли.

Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения

Опухоль удалена тотально у 37 (37,4%) больных, субтотально – у 29 (29,3%), частично – у 31 (31,3%), открытая биопсия была выполнена у 2 (2%) пациентов.

Основными причинами снижения степени радикальности были вовлечение в опухоль функционально-значимых областей и структур головного мозга у 29 (46,8%) больных. Оставшиеся фрагменты опухоли подвергались адъювантной терапии, воздействию ФДТ и иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток.

На момент выписки из стационара большая часть пациентов была с улучшением состояния – 46 (46,5%), без перемен было выписан 41 (41,4%) больной, ухудшение состояние отмечено у 12 (12,1%) больных.

При оценке динамики по шкале Karnofsky было установлено, что у 38 (38,4%) пациентов отмечалось улучшение функционального статуса, у 45 (45,5%) функциональный статус после повторного оперативного вмешательства остался без изменений, у 16 (16,1%) больных – ухудшился. Послеоперационная летальность составила 4%.

Анализ динамики функционального состояния по шкале Karnofsky после повторной операции показал, что повторные операции не ухудшают состояние пациентов, а более, чем у трети пациентов, приводит к его улучшению. Медиана функционального состояния по шкале Karnofsky до операции составила 70 (60;70) баллов, после повторной операции – 70 (60;80) баллов (рисунок 1). Индекс Karnofsky более 60 баллов до операции был отмечен у 56 (56,6%) пациентов, а после операции – у 65 (65,7%) больных.

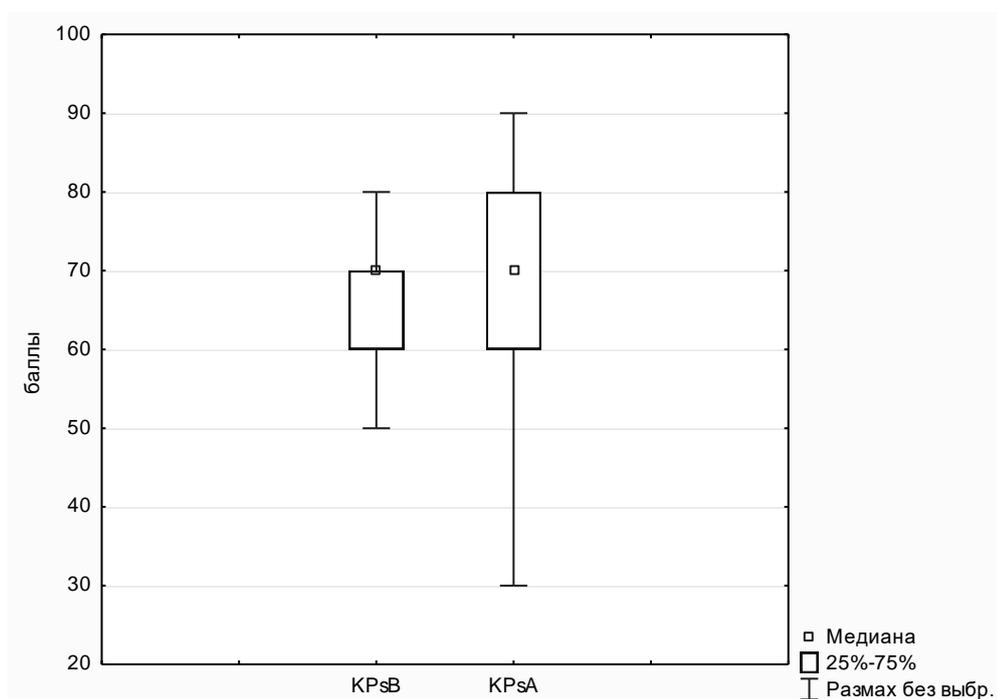


Рисунок 1. – Динамика индекса Karnofsky до (KPsB) и после (KPsA) повторной операции (без учета умерших пациентов)

На динамику функционального состояния после повторной резекции оказывал влияние возраст больных.

Отмечается, что у пациентов моложе 40 лет послеоперационное функциональное состояние было достоверно лучше, чем в предоперационном периоде ($p=0,02$). Медиана функционального состояния по шкале Karnofsky до операции в этой группе составила 70 (60;80) баллов, после повторной операции – 80 (70;80) баллов. У пациентов старше/равно 40 лет индекс Karnofsky остался без

динамики ($p=0,94$): медиана до и после операции составила 70 (60;70) баллов (рисунок 2).

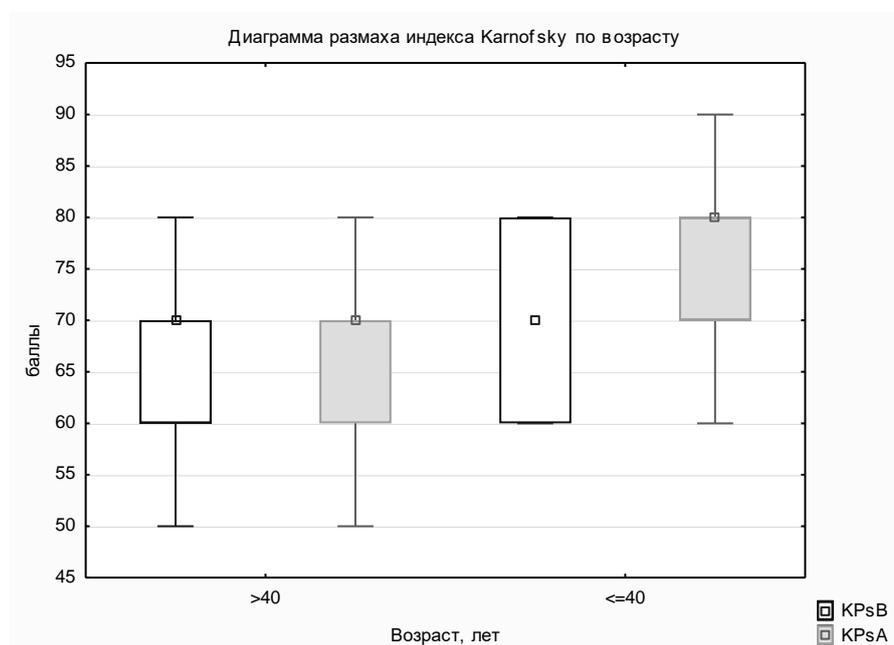


Рисунок 2. – Динамика функционального состояния по шкале Karnofsky до (KPsB) и после (KPsA) повторной операции в зависимости от возраста пациентов

Из 99 больных с продолженным ростом злокачественных глиом у 26 (26,3%) в раннем послеоперационном периоде возникли осложнения:

- воспалительные осложнения ЦНС (менингит) – 14 больных;
- окклюзионная гидроцефалия – 2 больных;
- раневая ликворея – 1 больной;
- внутричерепные кровоизлияния – 8 больных (причина летального исхода у 1 больного);
- острые нарушения мозгового кровообращения – 4 больных (причина летального исхода у 3 больных);
- соматические осложнения – 23 больных.

Оценка качества жизни перед повторной операцией и перед выпиской больного из стационара с использованием опросника QLQ-C30 Европейской

организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) проведена у 11 больных.

При анализе полученных данных было выявлено достоверное улучшение качества жизни пациентов после повторной операции ($p=0,008$). Медиана качества жизни (общего здоровья) до операции 33,3 в диапазоне от 0 до 83,3, после – 41,7 в диапазоне 16,7 и 91,7 (рисунок 3).

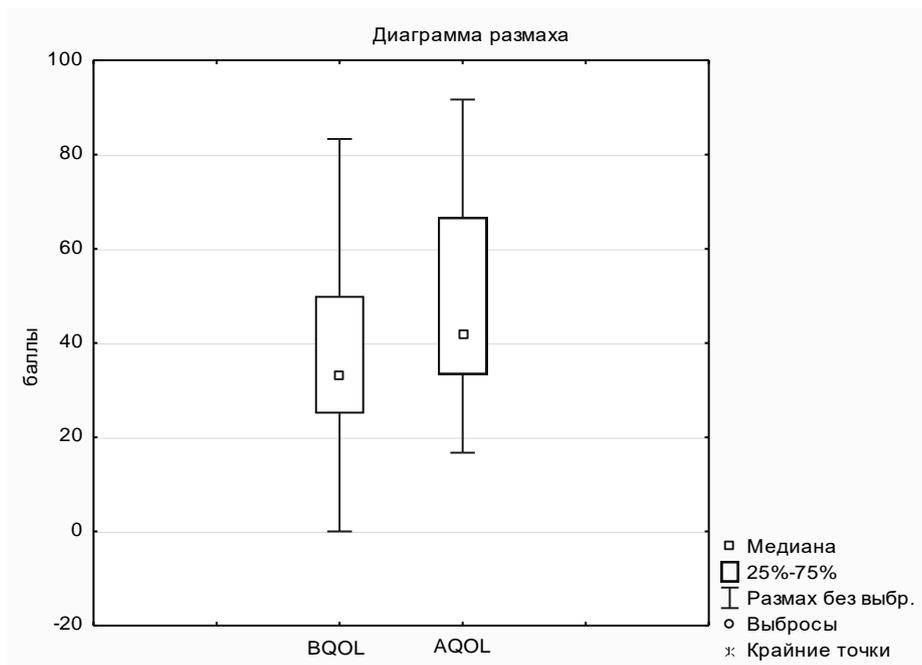


Рисунок 3. – Качество жизни пациентов до (BQOL) и после (AQOL) повторной операции

Несмотря на то, что в целом качество жизни у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом после повторных операций улучшилось, реоперация в нашем исследовании не приводила к улучшению физического, ролевого, эмоционального, когнитивного и социального статусов больных.

При анализе катамнестических сведений медиана выживаемости после повторной операции по поводу продолженного роста злокачественных глиом и последующего проведения стандартной адъювантной терапии (химиотерапия и лучевая терапия) составила 7,95 месяцев.

Наилучшие результаты в отдаленном послеоперационном периоде были достигнуты в третьей (стандартное лечение+ИТ) и четвертой группах (стандартное лечение+ИТ+ФДТ) – медиана выживаемости (МВ) после повторной операции составила 11,5 и 12,6 мес., что более чем на 3,5 мес. превосходит показатели выживаемости в группе со стандартным лечением. Однако в четвертой группе (стандартное лечение+ИТ+ФДТ) было всего 3 пациента и данный результат не был статистически достоверным. МВ после повторной операции во второй группе (стандартное лечение+ФДТ) существенно не отличалась от показателей выживаемости в первой группе (стандарт) и составила 8,2 мес. (рисунок 4).

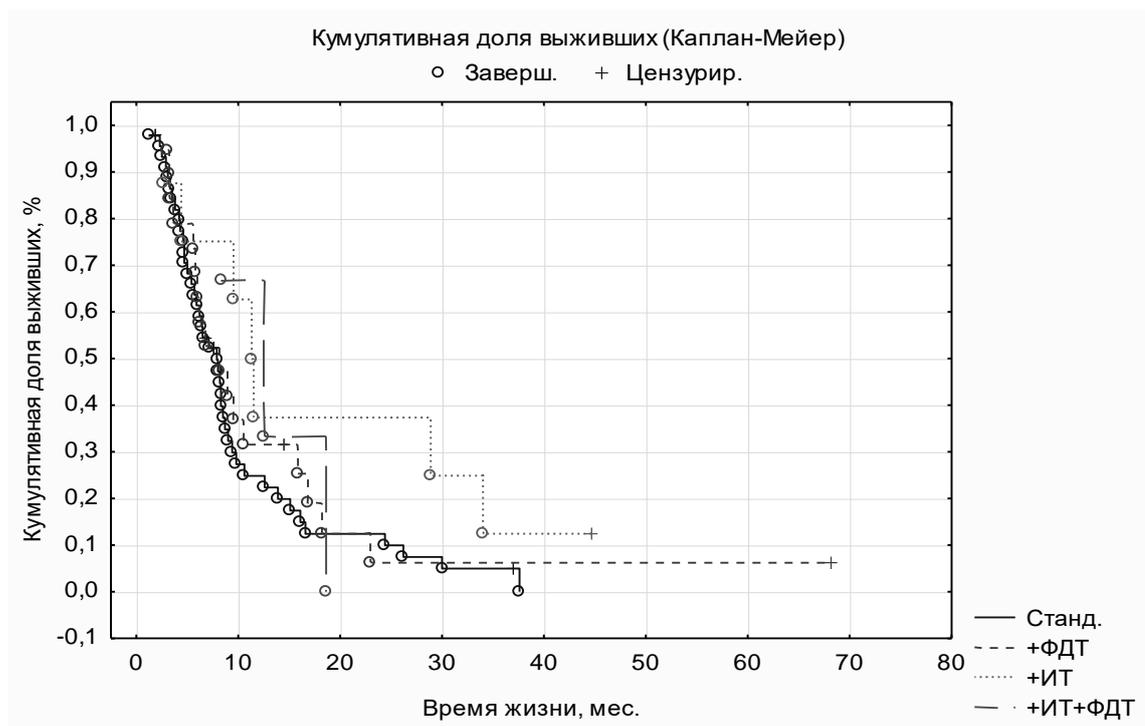


Рисунок 4. – Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от применяемого лечения.

При сравнении показателей выживаемости в 1 группе (стандартное лечение) и 3 группе (стандартная терапия+ИТ) через 6 месяцев после повторной операции отмечается тенденция к улучшению отдаленных результатов при применении ИТ ($p=0,06$).

Проведен анализ влияния различных факторов на выживаемость в отдаленном послеоперационном периоде. Показатели выживаемости в первой группе (моложе 40 лет) и второй группе (от 40 лет и старше) существенно не отличалась: медиана выживаемости пациентов первой группы составила 8,2 мес., во второй – 8,3 мес. ($p=0,44$).

Достоверно отличалась выживаемость пациентов с функциональным состоянием по шкале Karnofsky от 70 баллов и выше – 9,25 мес., против 6,2 мес. у пациентов с индексом Karnofsky ниже 70 баллов ($p=0,01$).

При анализе отдаленных результатов наилучшие показатели выживаемости были в группе опухолей малого объема (до 30см³): медиана выживаемости составила 11,4 мес., в группе опухолей большого объема – 7,35 мес., данные различия выживаемости были статистически значимыми ($p=0,04$) (рисунок 5).

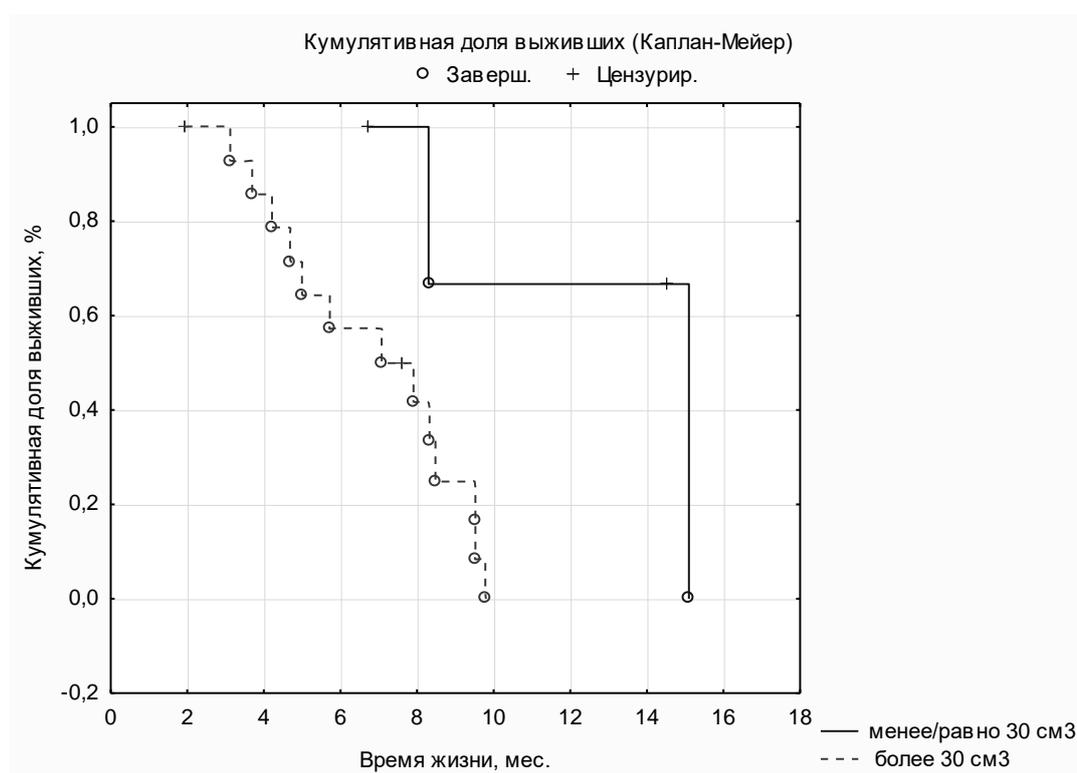


Рисунок 5. – Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от объема опухоли

Прогноз выживаемости в отдаленном периоде также зависел от степени радикальности удаления опухоли. Так было установлено, что медиана выживаемости у пациентов первой группы (тотальное удаление) была наибольшей среди всех групп – 9,5 мес., в группе субтотального удаления – 8,4 мес., при частичном удалении – 6,2 мес. Данные различия выживаемости были статистически значимыми ($p=0,02$)

Положительное влияние оказывало проведение адъювантной терапии: медиана выживаемости у пациентов, которые не получали лечения составила 5,85 мес., при применении только лучевой или химиотерапии – 8,1 мес., а при сочетанной химиолучевой терапии – 12,6 мес., данные различия выживаемости были статистически значимыми ($p=0,03$).

Отмечается тенденция к увеличению выживаемости у пациентов с опухолями III степени злокачественности по классификации ВОЗ ($p=0,16$). Медиана выживаемости у пациентов первой группы (III степень злокачественности) составила 15,1 мес., во второй (IV степень злокачественности) – 11,8 мес.

ВЫВОДЫ

1. Особенностью клинического течения продолженного роста опухоли является увеличение частоты судорожного синдрома у пациентов с продолженным ростом глиом высокой степени злокачественности - 42,4%. Перед первой резекцией эписиндром был диагностирован только у 28 (28,3%) пациентов.

2. Показаниями к повторным оперативным вмешательствам при продолженном росте злокачественных глиом являются размер опухоли менее 30 см³ и компенсированное состояние больного (70 баллов по шкале Karnofsky и выше), поскольку в данном случае достигается наилучший прогноз для выживаемости. В группе опухолей малого объема (до 30см³) медиана выживаемости составила 11,4 мес., в группе опухолей большого объема – 7,35

мес., данные различия медианы выживаемости были статистически значимыми ($p=0,04$).

3. Наилучшие результаты в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом были достигнуты в группе пациентов, которым после повторной операции проводилась сочетанная химиолучевая терапия. Медиана выживаемости у пациентов, которые не получали лечения составила 5,85 мес., при применении только лучевой или химиотерапии – 8,1 мес., а при сочетанной химиолучевой терапии – 12,6 мес., данные различия выживаемости были статистически значимыми ($p=0,03$).

4. Из методик лечения, не входящих в стандарт терапии злокачественных глиом (фотодинамическая терапия и иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток) наиболее эффективным является применение специфической противоопухолевой иммунотерапии. Медиана выживаемости после повторной операции при применении данной методики составила 11,5 мес. в сравнении с 7,95 мес. при стандартном лечении. Применение фотодинамической терапии не привело к существенному увеличению медианы выживаемости у пациентов – 8,2 мес. Отмечается тенденция к улучшению отдаленных результатов через 6 мес. после повторной операции при применении иммунотерапии ($p=0,06$).

5. Повторные оперативные вмешательства при продолженном росте злокачественных глиом в большинстве случаев достоверно улучшают качество жизни пациентов ($p=0,008$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При установлении показаний к повторным оперативным вмешательствам при продолженном росте злокачественных глиом в первую очередь необходимо ориентироваться на объем опухолевого поражения. Отсутствие отрицательной динамики неврологического статуса не является основанием для переноса повторной операции на более поздний срок при опухолях малого объема.

2. Для улучшения прогноза выживаемости пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом наиболее целесообразно применение в структуре

комплексного лечения специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток.

3. В послеоперационном периоде рекомендуется проведение сочетанной химиолучевой терапии, что приводит к увеличению продолжительности жизни в позднем послеоперационном периоде у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные клинических, диагностических, прогностических аспектов продолженного роста злокачественных глиом, а также отдаленных результатов применения методик лечения, не входящих в стандарт терапии злокачественных глиом могут быть использованы в клинической практике для улучшения результатов лечения больных с продолженным ростом глиом высокой степени злокачественности. Таким образом, в результате работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить изучение ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом, проводить изучение молекулярно-генетического профиля опухоли, что позволит увеличить продолжительность жизни данной группы пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Луцук, Р.А. Повторные операции при продолженном росте злокачественных глиом / Р. А. Луцук, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев // Поленовские чтения: материалы XV Всерос. науч.-практ. конф. - СПб., 2016. - С. 143.
2. Луцук, Р.А. Ближайшие результаты повторных операций при продолженном росте злокачественных глиом / Р. А. Луцук, В. Е. Олюшин, Д. М.

Ростовцев и соавт. // **Рос. нейрохир. журн. им. проф. А. Л. Поленова. - 2017. - Т. IX, №1. - С. 43-48.**

3. Луцук, Р.А. Ближайшие результаты повторных операций при продолженном росте злокачественных глиом / Р. А. Луцук, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев и соавт. // **Рос. нейрохир. журн. им. проф. А. Л. Поленова. - 2017. - Т. IX, спец. вып. - С. 154.**

4. Луцук, Р. А. Иммуноterapia злокачественных глиом головного мозга на основе аутологичных дендритных клеток: отдаленные результаты и перспективы развития. / В. Е. Олюшин, М. В. Филатов, Р. А. Луцук и соавт. // **I Российско-китайский конгресс нейрохирургов: Сб. тезисов. - Уфа., 2017. - С. 110-111.**

5. Луцук, Р.А. Результаты применения моторного картирования при удалении внутримозговых опухолей функционально значимых зон головного мозга / Д. М. Ростовцев, В. Е. Олюшин, Р. А. Луцук и соавт. // **Рос. нейрохир. журн. им. проф. А. Л. Поленова. - 2017. - Т. IX, спец. вып. - С. 216-217.**

6. Луцук, Р.А. Результаты хирургического лечения продолженного роста злокачественных глиом. / Р. А. Луцук, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев и соавт. // **Белые ночи 2017: Сб. науч. работ III Петербургского междунар. онкологического форума. - СПб., 2017. - С. 238.**

7. Луцук, Р.А. Новые технологии в комплексном лечении пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом / Р. А. Луцук, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев // **Рос. нейрохир. журн. им. проф. А. Л. Поленова. - 2018. - Т. X, спец. вып. - С. 157-158.**

8. Луцук, Р.А. Результаты применения фотодинамической терапии и иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом / Р. А. Луцук, В. Е. Олюшин, Д. М. Ростовцев // **Всерос. молодеж. медиц. конф. с междунар. уч. Алмазовские чтения: Сб. тезисов. - СПб., 2018. - С. 387.**

9. Луцук, Р.А. Фотодинамическая терапия и иммуноterapia на основе аутологичных дендритных клеток в комплексном лечении пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом / Р. А. Луцук, В. Е. Олюшин, М.

М. Тастанбеков и соавт. // **Рос. нейрохир. журн. им. проф. А. Л. Поленова.** - 2018. - Т. X, №2. - С. 71-78.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

WHO - Всемирная организация здравоохранения

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ИТ - иммунотерапия

КТ - компьютерная томография

ЛТ - лучевая терапия

МВ - медиана выживаемости

МРТ - магнитно-резонансная томография

ФДТ - фотодинамическая терапия

ЦНС - центральная нервная система

ЭЭГ - электроэнцефалография