

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛУЦУК
РОМАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

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

14.01.18 – нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Олюшин Виктор Емельянович

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1. 1 Биологическое поведение и неизбежность продолженного роста злокачественных глиом	11
1. 2 Клинико-томографические особенности продолженного роста злокачественных глиом	13
1. 3 Хирургическая тактика при продолженном росте злокачественных глиом ...	17
1. 4 Возможности адъювантной терапии продолженного роста злокачественных глиом.....	21
1. 5 Новые технологии в лечении злокачественных глиом	23
1.5.1 Фотодинамическая терапия	23
1.5.2 Иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток	25
1. 6 Качество жизни пациентов после повторных операций	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	31
2.1 Общая характеристика материала	31
2.2 Характеристика методов обследования пациентов	36
2.3 Характеристика методов лечения пациентов	38
2.3.1 Лечение, входящее в стандарт терапии злокачественных глиом	38
2.3.2 Принцип формирования групп пациентов для исследования методик лечения, не входящих в стандарт терапии.....	41
2.3.3 Методика проведения фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии.....	43
2.4 Статистическая обработка данных.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ	48
3.1 Результаты клинического метода обследования	48
3.2 Результаты инструментальных методов исследования.....	61
ГЛАВА 4. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ	69
4.1 Ближайшие результаты лечения.....	69

4.1.1 Анализ осложнений и летальных исходов после операций.....	80
4.1.2 Анализ динамики качества жизни после повторных операций.....	82
ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ.....	
5.1 Анализ отдаленных результатов применения методик не входящих в стандарт терапии злокачественных глиом	86
5.2 Влияние различных факторов на выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом.....	106
5.2.1 Влияние возраста пациентов на отдаленные результаты лечения продолженного роста злокачественных глиом.....	106
5.2.2 Влияние функционального состояния до операции на отдаленные результаты повторных оперативных вмешательств у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом	112
5.2.3. Влияние объема опухоли до операции на отдаленные результаты повторных оперативных вмешательств у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом	118
5.2.4 Влияние степени радикальности повторной операции на отдаленные результаты лечения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом.....	125
5.2.5. Влияние адъювантной терапии после повторной операции на отдаленные результаты лечения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом	132
5.2.6. Влияние степени злокачественности опухоли после повторной операции на отдаленные результаты лечения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом.....	139
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	146
ВЫВОДЫ	158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАБОТКИ ТЕМЫ.....	161
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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.

Каждый год в России диагностируется более полумиллиона новых случаев злокачественных образований. Каждые пять лет прирост абсолютного числа новообразований составляет более 5-7%. По данным М. И. Давыдова (2012), в последнее время наибольший прирост показывают опухоли ЦНС – 13,5% у мужчин и 24,1% – у женщин [6, 7, 49].

В целом, распространенность первичных опухолей ЦНС в России колеблется от 8,1 до 12,8 на 100 тыс. населения, а смертность от 1,4 до 2,8 на 100 тыс. населения и оба показателя неуклонно растут.

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 от 40 до 54 лет [2, 5, 10, 43].

Несмотря на значительные усилия в разработке лечения данной группы опухолей, обнадеживающих результатов за прошедшие несколько десятилетий получить не удалось. При применении традиционного лечения, включающего резекцию опухоли, радиотерапию и химиотерапию, медиана

выживаемости больных с глиобластомами составляет около 14,6 мес., половину этого времени пациенты живут с прогрессирующим заболеванием [117, 136].

Единого мнения о целесообразности и показаниях к проведению повторных хирургических вмешательств по поводу продолженного роста злокачественных глиом в настоящий момент не существует.

Ряд авторов выражает сомнение касательно влияния повторных оперативных вмешательств на выживаемость пациентов, особенно с глиомами IV степени злокачественности по классификации ВОЗ [11, 14, 56, 76, 97, 100, 106, 112].

Другая часть авторов высказывается за строгий отбор пациентов в зависимости от возраста, функционального состояния и возможности наиболее радикального удаления опухоли [54, 58, 64, 86, 124, 127].

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 [14, 30, 39, 55].

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

Учитывая частое рецидивирование низкодифференцированных глиом, несмотря на проведение полного объема адьювантной терапии, актуальными задачами также представляются разработка и внедрение в клиническую практику новых методик лечения, таких как фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток, направленных как на локальное, так и на системное воздействие на ткань опухоли.

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 повторной операции. Кроме того, отдаленные результаты комплексного лечения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом не представляется возможным расценивать как удовлетворительные. 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

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.

Основные 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).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Хирургическое лечение глиом имеет достаточно долгую историю. Впервые в мире удачную операцию по удалению злокачественной глиомы в 1884 году выполнил английский нейрохирург R. Godlee [91]. С тех пор ввиду неизбежности продолженного роста злокачественных глиальных опухолей, значительных успехов в лечении данной группы новообразований достигнуто не было. Свой вклад в решение проблемы продолженного роста глиом высокой степени злокачественности внесли И. С. Бабчин, В. В. Рудченко, Н. Cushing, S. Frankel, E. A. Bush и др. Многие из них значительно чаще проводили к повторному хирургическому вмешательству у пациентов с доброкачественными глиальными опухолями, при этом негативно относились к рекраниотомиям при глиобластомах [1, 33, 57, 67, 79]. Осторожное отношение к повторным операциям при продолженном росте злокачественных глиом прослеживается на протяжении всей второй половины XX века. Однако успешное применение таких новых методов лечения, как фотодинамическая и иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток открывает новые возможности в лечении данной патологии.

1.1 Биологическое поведение и неизбежность продолженного роста злокачественных глиальных опухолей

Глиомы высокой степени злокачественности относятся к наиболее часто встречающимся опухолям головного мозга, более половины случаев из них приходится на глиобластому – 60-70% среди всех глиальных опухолей. Глиобластома является самой злокачественной опухолью, диагностируемой у человека и, несмотря на весь объем проводимой терапии, пятилетняя выживаемость при ней составляет всего около 3-5% [115, 119].

Причины возникновения данной группы новообразований в настоящий момент неизвестны. Невзирая на гистологическое разнообразие, у данной группы опухолей головного мозга есть особенности общие для всех злокачественных

глиом: агрессивный инфильтративный рост, отсутствие четкой границы между опухолью и мозговым веществом, устойчивость к стандартному противорецидивному лечению (лучевая и химиотерапия), распространение опухолевых клеток на отдаление от основного узла, а также довольно частое расположение в функционально значимых областях головного мозга [52, 99, 113, 125, 132, 135].

При инфильтративном росте опухоль распространяется по межтканевым и периваскулярным пространствам, при этом нервные структуры в течение длительного времени могут оставаться неповрежденными, что объясняет более широкие истинные границы новообразований. Клетки злокачественных глиом, особенно IV степени злокачественности по классификации ВОЗ, способны по комиссуральным волокнам белого вещества распространяться в противоположное полушарие, обуславливая тем самым формирование множественного опухолевого поражения в 5% наблюдений [3, 88]. В случаях же продолженного роста глиобластом опухолевые клетки в противоположном полушарии обнаруживаются в 70-80% случаев [40].

Вопреки тому, что глиальные опухоли не склонны к прорастанию арахноидальной оболочки головного мозга и достаточно редко метастазируют, опухолевые клетки могут распространяться по эпендиме и субарахноидальным пространствам головного и спинного мозга [135]. Внутримозговая локализация в функционально значимых регионах, отсутствие четкой границы между опухолевым узлом и нормальной мозговой тканью, миграция клеток по волокнам белого вещества на значительное расстояние от основного очага приводят к снижению радикальности оперативных вмешательств и способствует в дальнейшем продолженному росту новообразования.

В современные стандарты лечения злокачественных глиом после хирургического удаления опухоли входит обязательная адъювантная терапия (лучевая и химиотерапия). Ввиду стремительного клеточного роста низкодифференцированных глиом, высокой генетической неоднородности и резистентности последних к химиотерапевтическим средствам, низкой способности

препаратов к проникновению через гематоэнцефалический барьер, эффективность химиотерапии в настоящий момент весьма низкая [51, 52, 88, 95, 104, 140, 141].

Аналогичная ситуация сложилась и относительно лучевого лечения. Наличие в ткани опухоли медленно пролиферирующих, гетерогенных популяций клеток, а также высокорезистентных стволовых клеток глиобластом, приводит к значительному снижению чувствительности к лучевой терапии. И, несмотря на то, что полный курс лучевого лечения в целом повышает выживаемость пациентов со злокачественными глиомами, тем не менее, лишь незначительно снижает риск возникновения продолженного роста опухоли [51, 95, 101].

Таким образом, все вышеупомянутые особенности биологического поведения злокачественных глиом являются причинами неизбежности возникновения продолженного роста опухоли, ухудшают прогноз заболевания, делая проблему лечения в значительной степени биологической, чем хирургической.

1.2 Клинико-томографические особенности продолженного роста злокачественных глиом.

Глиомы являются внутримозговыми новообразованиями. Клиническая картина при их продолженном росте зависит от локализации опухоли, выраженности перифокального отека, степени восстановления после предыдущего оперативного вмешательства, в целом не отличается от проявлений первичного опухолевого поражения и складывается из очаговой и общемозговой симптоматики.

Общемозговая симптоматика зависит от выраженности внутричерепной гипертензии. Повышение интракраниального давления обусловлено увеличением объема новообразования, ее перифокального отека и/или возникновением окклюзионной гидроцефалии. При этом будут наблюдаться соответствующие проявления: головная боль различной интенсивности, преимущественно по утрам, рвота и снижение зрения.

Очаговая неврологическая симптоматика возникает в зависимости от локализации опухолевого поражения. Ее причиной является масс-эффект, оказываемый опухолевым узлом и перитуморозным отеком на нейрональные структуры и проводящие пути головного мозга [8, 25, 32, 42, 47].

Так, например, при поражении опухолью области центральных извилин, мозолистого тела, подкорковых ядер, довольно часто наблюдается контралатеральные гемипарез и/или гемипарестезия. При локализации опухоли в доминантном полушарии, недалеко от центров речи, развивается афазия, а локализация в затылочной доле служит причиной зрительных нарушений [32, 39, 47].

Несмотря на то, что пароксизмальный синдром чаще встречается в дебюте доброкачественных глиом, нередко сопровождает и злокачественные глиальные опухоли, особенно при инфильтрации коры головного мозга [32].

Невзирая на то, что клиника злокачественных глиом при постановке первичного диагноза и при продолженном росте схожа, имеются и особенности.

В исследовании А. В. Дыдыкина (2015) частота встречаемости неврологических симптомов и синдромов при продолженном росте в целом сопоставима с таковыми при первичной постановке диагноза, однако изолированная неврологическая симптоматика встречается значительно реже, чем сочетанные проявления. Характер неврологических проявлений не зависит от проведенной адьювантной терапии, но темп их нарастания выше у пациентов ее не получавших [8].

По данным М. А. Любивой (1993), О. В. Острейко (2001), и при продолженном росте реже, чем перед первой операцией, наблюдается судорожный синдром. Иная ситуация состоит с внутричерепной гипертензией: перед повторной операцией внутричерепная гипертензия, как доминирующий фактор, наблюдался чаще, чем перед первым вмешательством [14, 25]. Вероятно, это связано с более выраженной перифокальной реакцией при продолженном росте новообразования [8].

Имеющиеся на сегодняшний день методы нейровизуализации позволяют получить довольно исчерпывающую информацию о расположении, распространенности, наличии перитуморозного отека и предполагаемой гистоструктуре опухоли. Золотым стандартом в диагностике глиальных опухолей головного мозга является МРТ с контрастным усилением, это обусловлено тем, что МРТ более информативна, чувствительна и точна, чем компьютерная томография [3, 27, 38, 41, 72].

При близком расположении опухоли к функционально значимым областям, для идентификации речевых, чувствительных и моторных зон неоспоримым преимуществом при планировании резекции обладают МР-трактография и функциональная МРТ. Их совместное применение с нейронавигационными станциями позволяет откартировать функционально значимые регионы мозга и снизить риск неврологического дефицита в послеоперационном периоде [3, 9, 72].

Известно, что истинная распространенность злокачественных глиом шире, чем видимая часть опухоли при использовании любого современного метода визуализации [3, 27].

Кроме того, инфильтративный рост является одним из ключевых факторов, препятствующих адекватной дифференцировке границы между опухолевым узлом, перитуморозной зоной и здоровой частью мозга, тем самым снижая радикальность операции. Повысить степень радикальности и помочь нейрохирургу лучше ориентироваться по ходу оперативного вмешательства позволяет сравнительно недорогой, доступный, неинвазивный и достаточно эффективный метод – УЗ-навигация [13, 14, 26, 126].

Наиболее эффективным методом контроля степени резекции во время вмешательства является интраоперационная МРТ, но ее дороговизна, а также ряд технических требований ограничивает масштабное применение [27].

Оптимальным промежутком в определении степени радикальности удаления глиальной опухоли в послеоперационном периоде являются первые 48 часов после операции [24, 26, 50].

Тактику ведения пациентов с новообразованиями определяют различные руководства, широко используемым из которых являются критерии международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO), которые учитывают как МР-признаки ответа на терапию, так и неврологический статус пациентов, применение кортикостероидной терапии, однако, конкретных показаний к повторным операциям не определяет [11].

Томографическая картина при продолженном росте злокачественных глиом в целом не отличается от исследований, проведенных перед первой операцией. Впрочем, как показывают некоторые исследования, среди продолженного роста отмечается тенденция к увеличению размеров, а также отмечается нарастание площади перифокального отека [8, 14, 29].

Остается неясным вопрос является ли клиническое ухудшение доказательством истинной прогрессии опухоли. После начала активного использования химиолучевой терапии стали появляться публикации о случаях увеличения объема контрастируемых очагов в ранние сроки после окончания лучевой терапии. Подобный феномен, проявляющийся обычно в первые три месяца после окончания комбинированной терапии поучил название "псевдопрогрессия". Она встречается у 15-20% больных. Эти очаги не несут никакого клинического значения и со временем либо уменьшаются, либо остаются прежних размеров. Радиологические изменения в подобных ситуациях очень трудно отличить от продолженного роста опухоли [37].

Накопленный клинический опыт показал, что позитронно-эмиссионная томография может преодолеть ограничения, свойственные МРТ, поскольку высокий уровень фиксации аминокислоты метионина, меченной углеродом-11, в опухолевой ткани является надежным показателем продолженного роста опухоли и позволяет с высокой степенью достоверности определить характер опухолевого роста, наличие неопластической прогрессии или же ее регресса [36].

1.3 Хирургическая тактика при продолженном росте злокачественных глиом

Учитывая, что возможности лучевой терапии, химиотерапии и радиохирургии при лечении злокачественных глиальных опухолей ограничены, методом выбора при лечении продолженного роста в настоящий момент остается хирургический, позволяющий уменьшить объем опухоли, снизить масс-эффект, улучшить состояние пациента, получить новые данные о гистологической и молекулярной структуре опухоли, и, возможно, повысить сроки его выживаемости и улучшить качество жизни в послеоперационном периоде [40, 117].

Несмотря на то, что в целом повторное оперативное вмешательство улучшает состояние больных, показания к операции, объем резекции, кратность и сроки ее выполнения до конца не определены и не стандартизированы.

Многие авторы выражают сомнения о влиянии повторных оперативных вмешательств на выживаемость пациентов, особенно с глиобластомами и глиосаркомами [11, 14, 56, 76, 97, 100, 106, 112].

Так, в исследовании J. L. Clarke и соавт. (2011) не нашли достоверных различий между выживаемостью пациентов с продолженным ростом высокозлокачественных глиом, которым проводилось хирургическое лечение и химиотерапия и, теми, у кого было только химиотерапевтическое лечение [66].

В работе J. D. Palmer и соавт. (2015) повторная резекция продолженного роста опухоли не оказывала влияние на выживаемость пациентов в сравнении с больными, получившими только радиотерапию. Медиана выживаемости составила 10,5 и 11,1 мес. соответственно. Однако исследуемые группы были разнородны по возрасту и размерам опухолей [120].

Кроме того, повторные оперативные вмешательства несут собой и некоторые трудности: наличие выраженного рубцово-спаечного процесса, реактивного глиоза, атрофических и кистозных изменений мозговой ткани, осложняют анатомическую ориентировку во время резекции [40].

Клиническая декомпенсация основного заболевания, характеризующаяся выраженной внутричерепной гипертензией и циркуляторными нарушениями в ткани мозга, а также уменьшение объема резекции ввиду распространенности глиомы, длительная применение стероидов значительно увеличивает частоту послеоперационных осложнений [18, 62, 87, 127].

Эффективность повторных операций остается дискуссионной и ввиду небольшого количества исследований по данной тематике. Однако в некоторых публикациях сообщается о высоких результатах повторных оперативных вмешательств у пациентов молодого возраста с индексом Karnofsky 80 и более баллов [58, 64, 86, 127].

При наличии грубой очаговой неврологической симптоматики, отсутствии симптомов внутричерепной гипертензии, возрасте пациентов старше 40 лет, коротком безрецидивном периоде от резекции опухоли по мнению многих авторов целесообразно воздержаться [14, 85].

В настоящее время отсутствует общее мнение об объеме резекции продолженного роста глиальных опухолей.

Большинство нейрохирургов с сомнением относятся к повторным резекциям многоузловых, распространенных процессов, а также опухолей, поражающих срединно-стволовые структуры и функционально значимые области головного мозга. Предлагается оперировать пациентов, у которых по данным нейровизуализации высока вероятность тотального удаления опухоли, что позволяет увеличить безрецидивный период и влияет на сроки выживаемости пациентов [11, 18, 28, 29, 54, 124].

При этом в части публикаций отмечается, что тотальная повторная резекция опухоли может компенсировать недостаточную радикальность предыдущего вмешательства и повысить показатели выживаемости пациентов [54, 127].

М. J. McGirt и соавт. (2009) на большой группе (n=400) повторно оперированных пациентов, показал, что только увеличение степени резекции связано с улучшением выживаемости независимо от возраста, уровня инвалидизации, степени злокачественности опухоли и последующей адъювантной

терапии, поэтому хирургическое лечение должно быть как можно более агрессивным в случаях, где это возможно [102].

В работе Б. В. Мартынова и соавт. (2008) проанализировано влияние вида и объема хирургического вмешательства на течение ближайшего послеоперационного периода у больных с глиомами. В исследовании приняли участие 283 пациента с глиальными опухолями различной степени злокачественности. Было выявлено, что радикальное удаление глиальных новообразований способствует более благоприятному течению послеоперационного периода, частичное же удаление связано с большим риском развития послеоперационных осложнений и усиления неврологического дефицита [16].

Тем не менее, удаление анатомически доступной части опухоли позволяет повысить эффективность лучевой и химиотерапии и тем самым увеличить продолжительность жизни больных злокачественными глиомами. Поэтому часть нейрохирургов склоняются к менее радикальным оперативным вмешательствам глиом глубинных срединных локализаций, но при этом сохраняющим качество жизни пациента, а остаточный объем опухоли предлагается подвергнуть воздействию адьювантной терапии [14, 30, 39, 55].

Достаточно хорошо себя зарекомендовала методика стереотаксической криодеструкции внутримозговых опухолей, в том числе злокачественных глиом, расположенных в глубоких или функционально значимых областях головного мозга. Однако в отличие от открытого вмешательства, она не позволяет произвести циторедукцию опухоли и обеспечить декомпрессивный эффект [15, 16, 44–46].

В литературе широко обсуждаются сроки проведения и кратность повторных вмешательств.

Существует мнение, что более раннее удаление очага продолженного роста, когда объем новообразования сравнительно небольшой, позволяет снизить риск возникновения неврологического дефицита в послеоперационном периоде, а также повысить степень радикальности и выживаемость пациентов.

В исследовании J. K. Park и соавт. (2010) сообщается, что помимо плохого состояния пациента, локализации опухоли в функционально значимой зоне, одним из факторов неблагоприятного прогноза является размер опухоли более 50 см³ [121].

Подобной точки зрения придерживаются и T. Gorlia и соавт. [82].

M. E. Oppenlander и соавт. (2014) указывают на низкий уровень неврологического ухудшения в раннем послеоперационном периоде и благоприятный прогноз выживаемости у пациентов с небольшим объемом опухоли даже при степени радикальности не превышающим 80% от начального объема опухоли. Средний объем опухоли составлял 26,1 см³, медиана выживаемости – 19,2 мес. [118].

Часть исследователей, напротив, убеждена, что наиболее оптимальной является выжидательная тактика и рекомендуют проводить хирургическое лечение только, если исчерпаны возможности адъювантной терапии и/или наблюдается значительное ухудшение неврологического дефицита и увеличение размеров новообразования [8, 100].

Несмотря на то, что в относительно давних исследованиях (Filippini G. и соавт., 2008) сообщалось, что короткий интервал время между первой и второй операциями коррелирует с плохой выживаемостью [70, 89], не нашли связь между большим безрецидивным периодом и увеличением выживаемости [76].

Небольшое количество исследований посвящено кратности проведения повторных операций.

M. A. Любивая (1993) считает приемлемым не более двух повторных оперативных вмешательств, поскольку при каждой последующей операции заметно сокращается безрецидивный период и продолжительность жизни пациентов [14].

В более поздних исследованиях M. E. Sughrue (2015) [139]. и G. Blasco (2017) [53] придерживаются более агрессивной тактики лечения пока позволяет состояние пациента и опухоль доступна для хирургического вмешательства.

В дополнение к уменьшению объема опухоли операция позволяет провести локально фотодинамическую терапию и получить материал для приготовления противоопухолевой вакцины, о чем будет сказано ниже.

1.4 Возможности адъювантной терапии продолженного роста злокачественных глиом

Лучевые методы лечения играют значительно меньшую роль в лечении продолженного роста злокачественных глиом. Это обусловлено тем обстоятельством, что возникновение прогрессии в течение года после удаления опухоли не позволяет применить повторно эффективную дозу радиации, не спровоцировав при этом серьезных осложнений. Считается, что безопасная доза через год после полного курса лучевой терапии составляет 35-40 Гр [40, 73, 83, 103, 107].

Кроме того, у части больных определяется слишком большой объем опухоли для облучения, таким образом при повторном облучении не включается 80% изодозный объем перифокальной зоны, в которой имеется большой потенциал для опухолевой прогрессии [11].

Существующие исследования подтверждают улучшение отдаленных результатов после повторной лучевой терапии [69, 78, 103].

Методом выбора при лечении продолженного роста небольших глиом высокой степени злокачественности, недоступных для хирургического удаления, является стереотаксическая радиохирургия [71, 90, 123]. Вероятно, это связано с небольшими размерами опухоли при радиохирургическом лечении.

Наиболее часто продолженный рост опухолей подвергается химиотерапевтическому методу лечения, правда ее эффективность в данном случае до сих пор не определена.

Из имеющихся в арсенале онкологов химиотерапевтических препаратов наибольшее распространение получил темозоломид, демонстрирующий наилучшую эффективность [63, 76, 84, 116].

В дополнение, довольно часто используются такие средства, как препараты платины (цисплатин, карбоплатин), циклофосфамид, нитрозопроизводные (ломустин, фетомустин), этопозид, иринотекан, прокарбазин и др. в различных сочетаниях, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с темозоломидом или бевацизумабом [40, 60, 68, 128, 133].

Использование препаратов платины при продолженном росте злокачественных глиом оказывает умеренное положительное влияние на выживаемость только у пациентов с высоким ответом на лечение, что требует поиска более эффективных схем терапии [128].

Применение препаратов нитрозопроизводных (ломустин), также ограничено, принимая во внимание безрецидивную выживаемость не более 6 мес. только у 19% пациентов и частоту полного ответа менее чем в 10% случаев [144].

Определенные надежды возлагаются на терапию моноклональными антителами, показывающей обнадеживающие результаты.

Сравнительно эффективные результаты при продолженном росте злокачественных глиом были получены при клинических испытаниях бевацизумаба [68, 80, 81, 93, 108], его применение достоверно увеличивает время до прогрессирования и медиану общей выживаемости, а так же позволяет снизить или полностью отменить кортикостероидную терапию у большинства пациентов. На сегодняшний день Авастин – метод выбора при лечении рецидивов глиом высокой степени злокачественности [77].

Однако А. Narayana (2009) предполагает, что антиангиогенная терапия, несмотря на улучшение выживаемости, оказывает негативное влияние на инвазивность клеток глиом и способствует возникновению рецидивов на отдалении [111].

Следует признать, что даже при применении всего арсенала лечения, входящего в стандарт терапии (резекция опухоли, химиотерапия и лучевая терапия) заметно снизить риск повторной прогрессии в настоящий момент не удастся, состояние подавляющего большинства пациентов прогрессиентно ухудшается и смерть от продолженного роста наступает через несколько месяцев.

1.5 Новые технологии в лечении злокачественных глиом

Несмотря на долгую историю исследования и лечения злокачественных глиом, их результаты не внушают оптимизма и способствуют разработке новых методов терапии, повышающих эффективность хирургических вмешательств. За последние несколько десятилетий наиболее перспективными подходами в лечении глиом стали фотодинамическая терапия и иммунологические методики, в частности иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток. Однако данные методики не входят в стандарты лечения злокачественных опухолей и до сих пор являются предметом научных дискуссий.

1.5.1 Фотодинамическая терапия

В основе фотодинамической терапии (ФДТ) лежит способность некоторых веществ (фотосенсибилизаторов) селективно накапливаться в ткани опухоли и под воздействием светового излучения определенной длины происходит разложение фотосенсибилизатора и фотохимически опосредованная деструкция опухолевых клеток.

Фотодинамическая терапия применяется с различными фотосенсибилизаторами, разделенными на три группы: производные хлорина Е6 (фотодитазин, фотолон), порфирина (фотофрин, 5-аминолевуленовая кислота), красители (металлокомплексы азорпорфина - фталоцианин, фотосенс). Но несмотря на многообразие препаратов, большинство из них по тем или иным причинам не соответствуют требованиям, предъявляемым к фотосенсибилизаторам для фотодинамической терапии [20, 31, 35, 48, 92].

Одним из существенных недостатков ФДТ является малая глубина проникновения светового излучения, но использование его вместе с ультразвуковым источником позволяет повысить эффективность данной методики [48]

Данный метод известен уже около 100 лет и широко применяется в общей онкологии [4, 59]. Опыт применения ФДТ также актуален и при лечении

глиальных опухолей головного мозга, т.к. низкая степень радикальности удаления опухоли в перитуморозной зоне требует воздействия на нее в той или иной форме.

Фотодинамическая терапия одно из самых перспективных направлений лечения злокачественных глиальных опухолей, ее применение при первом оперативном вмешательстве у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга позволяет увеличить продолжительность жизни и отсрочить возникновение рецидива у большинства пациентов. Одним из наиболее перспективных направлений является объединение ФДТ с фотодиагностикой, дающей хирургу во время операции дополнительные возможности для более точной визуализации границ опухоли и повышения радикальности ее удаления [20, 23, 31, 32].

Исследования фотодинамической терапии впервые выявленных злокачественных глиом представлена достаточно широко [109, 129].

М. S. Eljamel и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты III фазы клинических исследований применения ФДТ при глиобластомах. Все пациенты были разделены на две группы: основная, получившая ФДТ и контрольная. Продолжительность жизни в основной группе составила 52,8 нед. в основной группе и 24,6 нед. в контрольной, а безрецидивный период – 8,6 и 4,8 мес. соответственно [74].

В исследовании А. Ю. Рынды и соавт. (2017) [34] выполнена оценка выживаемости пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (n=160) после проведения интраоперационной фотодинамической терапии с фотодитазинном. Отмечено, что методика интраоперационной ФДТ у больных с высокозлокачественными глиомами безопасна и ее использование способствует улучшению показателей выживаемости пациентов. Так, медиана длительности безрецидивного периода у пациентов с Grade IV глиомами исследуемой группы (ФДТ) составила 11,4 мес., что существенно выше, чем в контрольной группе - 8,2 мес.

Однако применение ФДТ при продолженном росте злокачественных глиом изучена недостаточно и ее роль в улучшении отдаленных результатов у данной группы пациентов в настоящий момент обсуждается.

Так, в работе S.Stylli и соавт. (2005) сообщается об эффективности ФДТ с гематопорфирином у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом: средняя выживаемость для анапластических астроцитом и глиобластом составила 66,6 и 13,5 мес. соответственно, что существенно выше, чем при историческом контроле [137].

А. В. Дыдыкин в 2016 году провел анализ общей выживаемости и длительности безрецидивного периода у 50 пациентов, оперированных с применением интраоперационной ФДТ с фотодитазином и без таковой. При этом отмечается достоверное увеличение общей выживаемости на 4,2 мес. у пациентов, которые получили ФДТ по сравнению с контрольной группой [8].

1.5.2 Иммуноterapia на основе аутологичных дендритных клеток

Современная эра онкоиммунологии началась с момента открытия "иммунологического надзора" в ЦНС, а также опухолевых антигенов и разработки методов иммунологического воздействия на них.

Ключевую роль в противоопухолевом иммунитете играют антигенпрезентирующие клетки, способные захватывать антигенные структуры опухоли, перерабатывать их и представлять полученные из них пептиды на поверхности клетки в составе главного комплекса гистосовместимости, в сочетании с активационными молекулярными сигналами (CD80, CD86, CD40L).

Дендритные клетки, открытые в 1973 году R. M.Steinman, являются морфологически, фенотипически и функционально измененными в процессе дифференцировки гемопоэтическими CD34+ клетками-предшественниками костного мозга. Помимо того, что обладая прямым цитотоксическим действием на чужеродные клетки, они представляют собой наиболее эффективные профессиональные антигенпредставляющие тельца. Основная задача дендритных

клеток активировать субпопуляции CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы, узнающие антигены опухоли и ответственных за организацию направленного уничтожения злокачественно перерожденных клеток. Другими важными клетками в формировании иммунного ответа являются натуральные киллеры и В-лимфоциты. Натуральные киллеры могут лизировать опухолевые клетки без предварительной сенсibilизации, и их воздействие не ограничено наличием молекул главного комплекса гистосовместимости на поверхности мембран. В-лимфоциты совместно с макрофагами и дендритными клетками способны представлять опухолевый антиген Т-лимфоцитам.

На первом этапе незрелые дендритные клетки циркулируют в крови, затем проникают в периферические ткани, где приобретают способность к захвату и процессингу антигенов. Затем дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы и презентуют пептидные фрагменты антигенов с молекулами I и II классов ГКГС Т-лимфоцитам, индуцируя иммунный ответ.

При исследовании глиом было обнаружено, что ткань опухоли инфильтрирована лимфоцитами, что предполагает противоопухолевую функцию этих клеток, хотя нет убедительных доказательств, что эти клетки иммунной системы участвуют в специфическом противоопухолевом иммунитете. Причиной недостаточно эффективного противоопухолевого иммунологического ответа у пациентов с глиальными опухолями возможно связана с недостаточностью как опухолевых антигенов глиомы, так и недостаточностью антигенпрезентирующих клеток и молекул, стимулирующих иммунный ответ [17, 22, 134, 143].

Активация специфического и неспецифического звеньев противоопухолевого иммунитета признается одним из самых перспективных направлений борьбы с онкологическими заболеваниями.

Первые попытки стимуляции иммунного ответа с помощью специфической противоопухолевой иммунотерапии злокачественных глиом были предприняты W. H. Wool и J. T. Grace в 1960-х годах путем имплантации ткани опухоли под кожу бедра пациента [17, 22].

Появление технологии получения дендритных клеток, способных к индукции специфического противоопухолевого иммунитета, стало важной вехой в развитии иммунологических методов лечения злокачественных глиальных опухолей [21].

На настоящий момент имеется большое количество способов иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток, как изолированных, так и комбинированных вакцин, но все они по своей сути сводятся к одной технологии.

Дендритные клетки получают путем культивирования моноцитов периферической крови с цитокинами и различными ростовыми факторами. Затем дендритные клетки помещают в среду с антигенным материалом из опухолевых клеток пациента. Нагруженные антигенным материалом дендритные клетки вводятся внутрикожно в течение нескольких курсов [12, 19, 22].

Иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток показала свою эффективность и безопасность при лечении впервые выявленных злокачественных глиом во множестве исследований [12, 22, 65, 96, 142].

J. Yu и соавт. (2001) сообщили об испытаниях I фазы иммунотерапии на основе дендритных клеток. В исследовании приняли участие 9 пациентов: семь с глиобластомой и два с анапластической астроцитомой. Авторы отмечают более высокую медиану выживаемости у пациентов основной группы, получавшей иммунотерапию в сравнении с контрольной - 455 и 257 дней соответственно [145].

В исследовании J. H. Sampson и соавт. (2009) применение иммунотерапии у впервые выявленных глиобластом позволило повысить медиану выживаемости до 22,8 мес., а медиану безрецидивной выживаемости до 6,8 мес. [131].

Однако обращает на себя внимание небольшое количество работ, посвященных применению иммунотерапии при продолженном росте глиальных опухолей.

В исследовании О. В. Острейко, проведенном в 2001 году, оценивались результаты применения иммунотерапии у 14 пациентов с продолженным ростом

глиобластом после повторных операций. Была получена статистически достоверно более высокая выживаемость у данной группы больных по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартное лечение – 9 и 4,5 мес. соответственно. [25]

S. Rutkowski и соавт. (2004) использовал иммунотерапию на основе аутологичных дендритных клеток при продолженном росте злокачественных глиом и добился длительного контроля за опухолью в 25% случаев [130].

Более обнадеживающих результатов добился С.Chang и соавт. (2011). Средняя выживаемость у 8 пациентов с рецидивами глиом IV степени злокачественности после иммунотерапии составила 966 дней, а пятилетняя – 25% [61].

Большой интерес вызывает работа Д. М. Ростовцева (2015). В данном исследовании были оценены отдаленные результаты применения ФДТ с фотодитазином и иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток у 242 пациента со злокачественными астроцитарными опухолями головного мозга, 25 из них оперировались повторно. Все пациенты с продолженным ростом, как и с первичными глиомами, были поделены на 4 группы, в зависимости от получаемого лечения: I группа – только стандартное лечение (оперативное вмешательство и адъювантная терапия), II группа – стандартное лечение+ФДТ, III группа – стандартное лечение+ИТ, IV группа – стандартное лечение+ФДТ+ИТ

На основе анализа полученных данных выяснилось, что медиана до прогрессирования у пациентов, оперированных дважды, с продолженным ростом глиобластом была больше у больных II группы (стандарт+ФДТ), а для больных с анапластическими астроцитомами – в III группе (стандарт+ИТ). Самая низкая медиана до прогрессирования наблюдалась в I группе (стандартное лечение) как для глиобластом, так и для анапластических астроцитов. [20, 32]

1.6 Качество жизни пациентов

Критерий качества жизни – второй по значимости в оценке эффективности противоопухолевого лечения после выживаемости, и он является более важным, чем первичный опухолевый ответ.

По мнению Всемирной организации здравоохранения, повышение и сохранение качества жизни больных является одной из главных задач онкологической помощи вместе с ранней диагностикой, адекватным лечением и первичной профилактикой новообразований [40].

Особое значение критерий качества жизни приобретает при повторном оперативном вмешательстве. Это обусловлено тем, что ухудшение статуса пациента может произойти в результате продолженного роста опухоли, длительной гормональной противоопухолевой терапии, многократного проведения лучевой и химиотерапии, а так же по причине интраоперационного повреждения функционально значимых зон мозга и крупных сосудов.

И если работ, направленных на исследование качества жизни при проведении адъювантной терапии у рецидивирующих злокачественных глиом достаточно много, оценка качества жизни после повторных операций представлена не так широко [75, 94, 98, 110, 114].

В исследовании В. Suchorska и соавт. (2016) отмечают улучшение когнитивных функций после повторного оперативного вмешательства, при этом пациенты, у которых резекция была проведена не в полном объеме имели более низкие показатели общего здоровья [138].

В работе К. В. Peters и соавт. (2014) показатели качества жизни после повторного оперативного вмешательства не являлись независимым предикторами прогноза выживаемости пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом, однако такой специфический фактор, как усталость оказывал существенное влияние на отдаленные результаты [122].

С. А. Meyers и соавт. (2000) пришли к подобным выводам, однако наибольшее значение для выживаемости имели показатели когнитивных функций [105].

Кроме того, определение роли качества жизни у пациентов, перенесших повторную операцию по поводу продолженного роста глиальной опухоли высокой степени злокачественности имеет особое значение для прогнозирования выживаемости пациентов, выработки дальнейшей тактики ведения пациентов и уточнения показаний к повторным оперативным вмешательствам.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика материала

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 соответствии с классификацией опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2016 года 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.

Повторное оперативное вмешательство по поводу продолженного роста опухоли было выполнено один раз у 82 (82,8%) больных, дважды реоперировано – 16 (16,2%) , трижды – 1 (1%) пациент.

Среди больных было 46 (46,5%) мужчин и 53 (53,5%) женщин, соотношение числа мужчин и женщин составило 1:1,15. Возраст пациентов на момент повторного оперативного вмешательства варьировал от 19 до 76 лет. Средний возраст составил 51,3 лет. Медиана – 53 года. При этом злокачественные глиомы преимущественно поражали лиц трудоспособного возраста.

Оценка пациентов по шкале Karnofsky до операции представлена на рисунке 1. Так, оценку по шкале Карновского при поступлении более или равно 70 баллам имело более половины – 56 (56,6%) пациентов. Медиана составила 70 баллов, диапазон от 40 до 90 баллов.

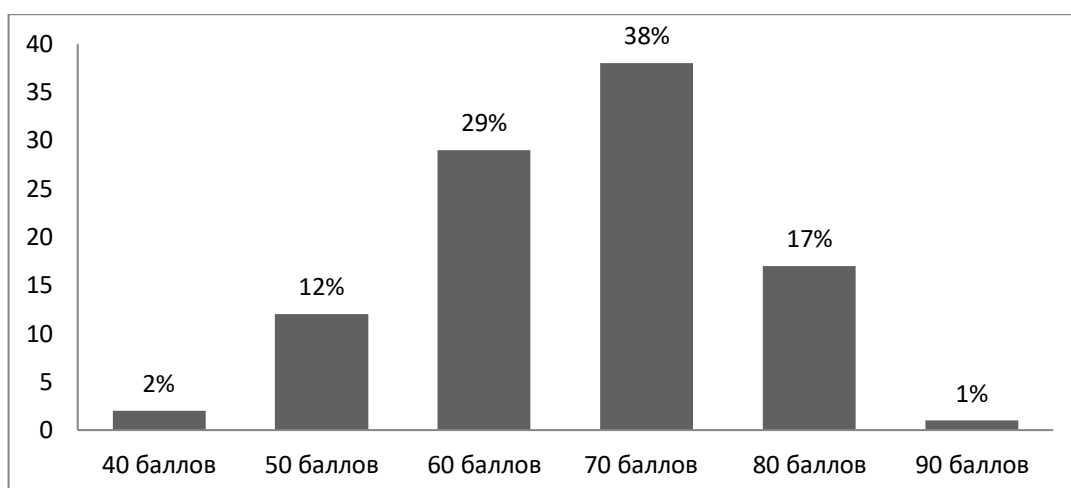


Рисунок 1. – Оценка пациентов по шкале Карновского до операции

В зависимости от функционального состояния по шкале Karnofsky все пациенты по тяжести состояния при поступлении были разделены на три группы. При оценке по шкале Karnofsky менее 60 баллов, состояние расценивалось как тяжелое, при оценке в 60-80 баллов, как средней тяжести, более 80 баллов, как удовлетворительное. По тяжести состояния при поступлении большинство пациентов имело среднюю степень – 84 (84,9%) больных (рисунок 2).

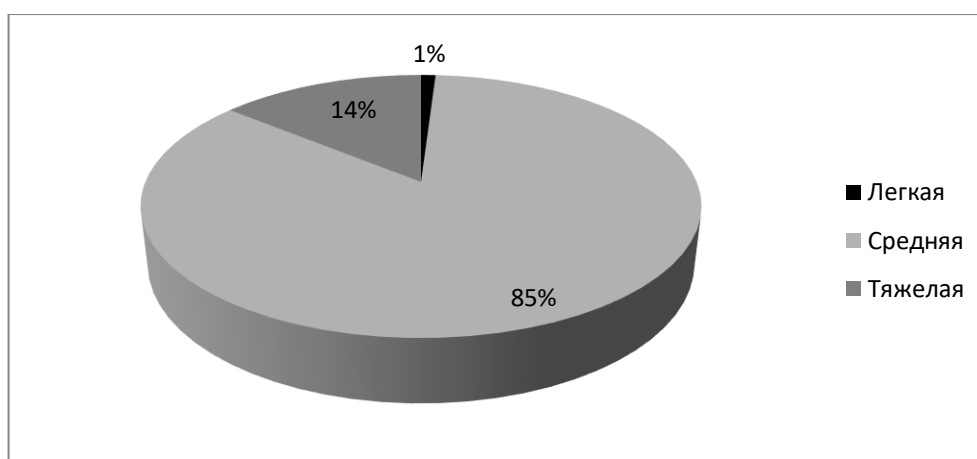


Рисунок 2. – Распределение пациентов по тяжести состояния при поступлении

При поступлении большинство пациентов имели диагноз глиобластома – 73 (73,7%) больных, анапластическая астроцитома – 13 (13,1%), олигодендроглиома

– 6 (6,1%), глиосаркома – 4 (4,1%), анапластическая олигоастроцитома – 3 (3%) пациентов (рисунок 3).

У 2 больных с анапластической астроцитомой, у 3 с анапластической олигодендроглиомой и у 2 с глиобластомой после первой операции были диагностированы глиомы низкой степени злокачественности.

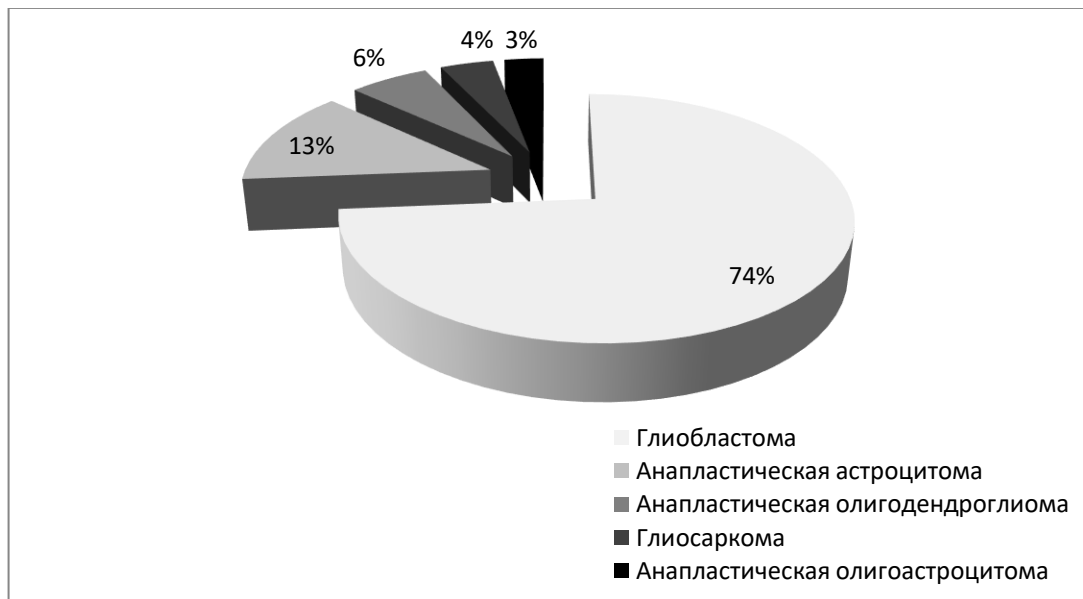


Рисунок 3. – Распределение опухолей по гистологическому диагнозу при поступлении

После повторной операции отмечалось увеличение количества глиобластом с 73 (73,7%) до 79 (79,8%), глиосарком с 4 (4,1%) до 8 (8,1%) и анапластических олигоастроцитом с 3 (3%) до 5 (5,1%), а также уменьшение количества анапластических астроцитом с 13 (13,1%) до 4 (4%) и анапластических олигодендроглиом на 3 с 6 (6%) до 3 (3%).

Изменение гистоструктуры опухолей в сторону озлокачествления подтверждает способность глиальных опухолей к прогрессии (рисунок 4).

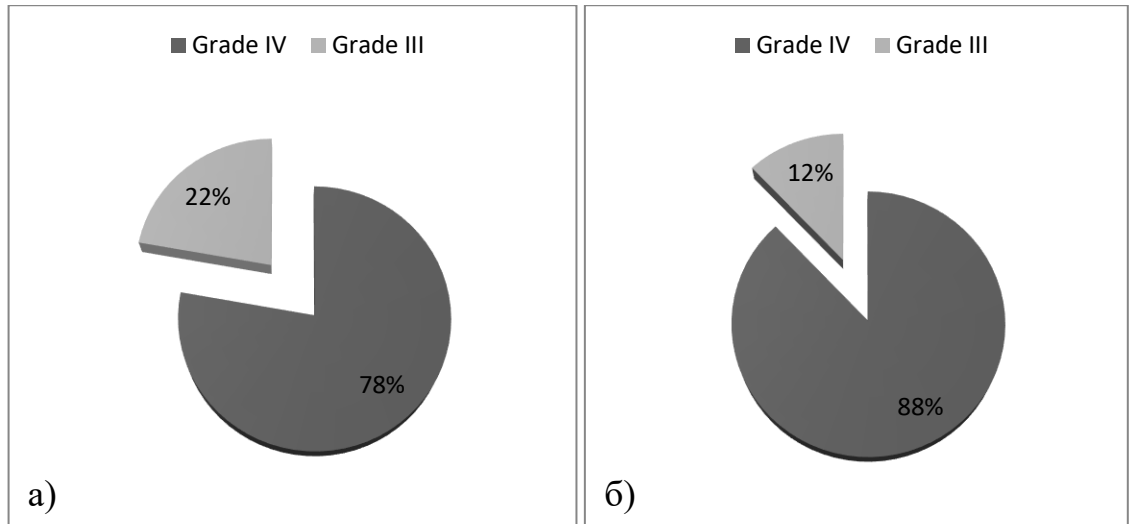


Рисунок 4. – Распределение глиом по степени злокачественности (ВОЗ 2017) при поступлении (а) и после повторной операции (б)

Распределение пациентов по наличию и виду адъювантной терапии после предыдущей операции представлено на рисунке 5.

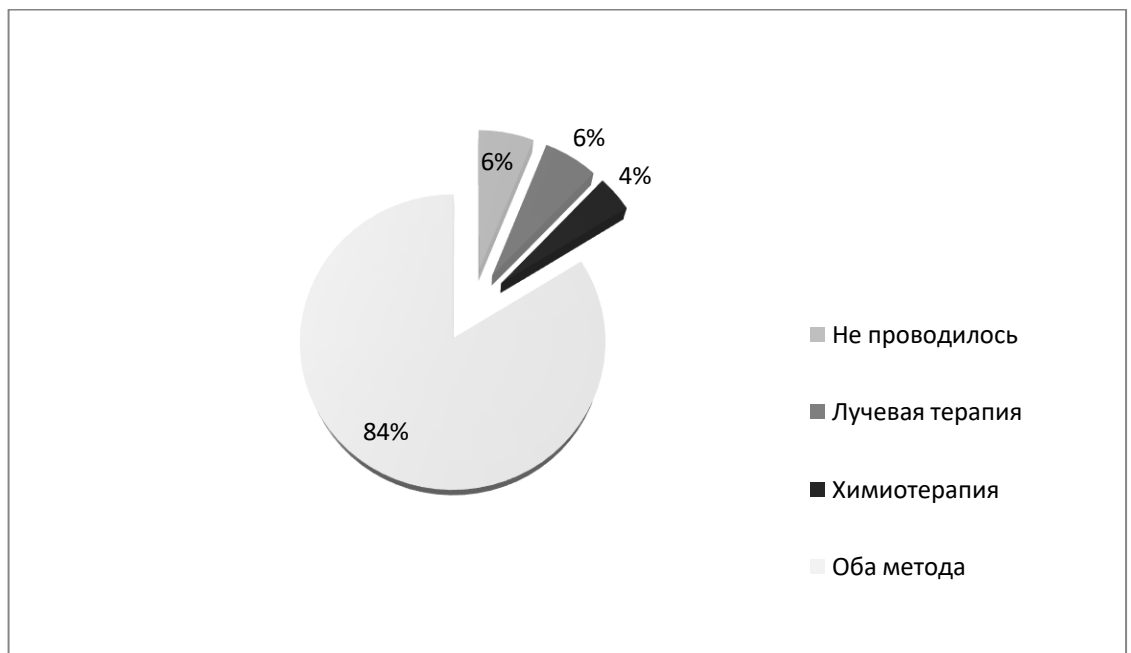


Рисунок 5. – Распределение пациентов по наличию и виду адъювантной терапии после предыдущей операции

Медиана безрецидивного периода у пациентов при поступлении была выше у пациентов с глиомами III степени злокачественности и уменьшалась с каждым последующим оперативным вмешательством (таблица 1).

Таблица 1. – Длительность безрецидивного периода в зависимости от количества операций и степени злокачественности опухоли

Grade	После 1-й операции	После 2-й операции	После 3-й операции
III	22,5	13,2	5
IV	7,9	5,6	

Распределение опухолей по локализации представлено на рисунке 6.

При поступлении в РНХИ для повторного оперативного вмешательства у 36 (37%) пациентов опухоль затрагивала более одной доли, поражение лобной доли наблюдалось у 31 (31%) больного, значительно реже глиомы локализовались в других долях. В 39 (39,4%) наблюдений опухоль поражала мозолистое тело и базальные ядра.

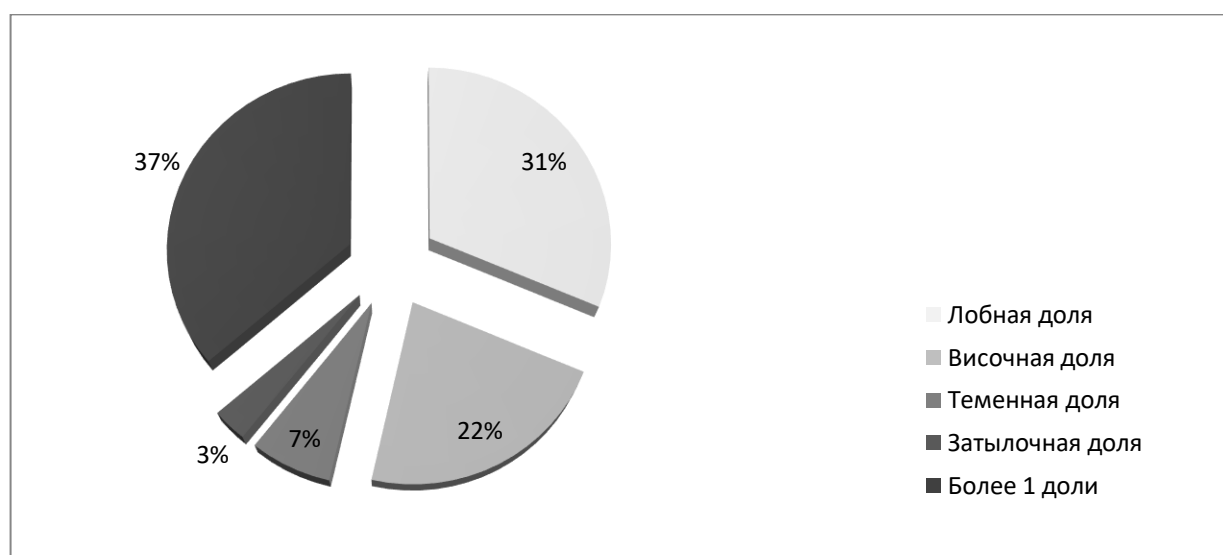


Рисунок 6. – Распределение опухолей по локализации

2.2 Характеристика методов обследования пациентов

Методы обследования включали в себя:

1. Клинико-неврологические методы:

- сбор анамнеза заболевания и жизни;
- оценка соматического статуса пациента, выявление сопутствующей патологии;
- сбор анализов крови и мочи с обязательным контролем в послеоперационном периоде;
- неврологический осмотр до и после оперативного вмешательства, включающий в себя оценку состояния высших мозговых функций, черепно-мозговых нервов, двигательных функций (произвольные движения, координация, непроизвольные движения), чувствительности, менингеального синдрома и вегетативно-трофические функции;
- нейроофтальмологический осмотр до и после оперативного вмешательства;
- оценка качества жизни пациентов перед повторной операцией и перед выпиской пациента из стационара проводилась с использованием опросника QLQ-C30 Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

2. Инструментальные методы обследования

Всем пациентам перед операцией выполнялась магнитно-резонансная томография головного мозга в трех проекциях, как в нативном режиме, так и с контрастным усилением. Оценивались локализация опухоли, ее характер, размеры и объем, степень латеральной и аксиальной дислокации, наличие и выраженность перифокального отека, а также взаимоотношение опухоли со структурами головного мозга.

При невозможности выполнения МРТ головного мозга: наличие в организме намагничиваемых металлоконструкций, искусственного водителя

ритма сердца и др., проводилась спиральная компьютерная томография с контрастным усилением.

Части пациентов с поражением моторной коры и проводящих путей головного мозга выполнялись функциональная МРТ и трактография.

Не позднее 72 часов после операции, а затем на этапах динамического наблюдения, всем пациентам проводилось нейровизуализационное исследование (СКТ и/или МРТ головного мозга) с контрастным усилением и без него для оценки степени радикальности удаления опухоли, исключения послеоперационных осложнений и контроля динамики после выписки из института.

В случаях, когда по данным нейровизуализации было необходимо проведение дифференциального диагноза между продолженным ростом глиомы и лучевым некрозом, пациентам перед поступлением выполняли ПЭТ с меченым углеродом-11 метионином.

Для выявления очагов патологической эпилептической активности большинству пациентов перед операцией и после нее проводилась электроэнцефалография.

3. Гистологическая верификация диагноза осуществлялась в патолого-анатомическом отделении института в том числе с применением иммуногистохимического исследования (P53, Ki-67, определение глиального фибриллярного пептида и др.).

Оценка функционального состояния пациентов до и после оперативного вмешательства осуществлялась с использованием, принятой в онкологии шкалы Karnofsky (таблица 2).

Таблица 2. Шкала Karnofsky для оценки функционального состояния пациентов. (http://chemotherapy.ru/sh/shkala_ocenki_obshch.html)

100	Состояние нормальное, жалоб нет
90	Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания
80	Нормальная активность с усилием
70	Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности и активной работе
60	Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять значительную часть своих потребностей
50	Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании
40	Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе в медицинской
30	Тяжелая инвалидность, показана госпитализация
20	Тяжелое состояние пациента. Необходима госпитализация и активное лечение
10	Умиравший пациент
0	Смерть

2.3 Характеристика методов лечения пациентов

2.3.1 Лечение, входящее в стандарт терапии злокачественных глиом

Все пациенты при наличии симптомов внутричерепной гипертензии, застойных явлений на глазном дне, либо массивного отека получали гормональную противоотечную терапию (дексаметазон 8-16 мг в сутки).

Хирургическое лечение (таблица 3) включало в себя повторную костнопластическую трепанацию черепа и микрохирургическое удаление опухоли. В 2 (2%)

наблюдений, по данным контрольной МРТ, выявлен крупный остаточный объем опухоли, в связи с чем было принято решение о проведении ревизии и удаление остатков опухоли в эту же госпитализацию. В наблюдениях, когда костный лоскут был удален во время предыдущей операции, пациентам проводилась пластика костного дефекта титановым сетчатым имплантом - 5 (5,1%). В 4 (4%) случаях пластика дефекта не проводилась в виду выраженного отека во время проведения оперативного вмешательства. При наличии у больного тромбоза глубоких вен нижних конечностей и высокого риска тромбоэмболических осложнений больному в условиях рентгеноперационной выполнялась установка Сава-фильтра – 4 (4%).

7 (7,1%) пациентам потребовалось проведение оперативного вмешательства в связи с развитием послеоперационных осложнений. У 1 (1%) больного развились нагноение послеоперационной раны и менингвентрикулит, в связи с чем была выполнена ревизия послеоперационной раны и удаление костного лоскута, а также установка наружного вентрикулярного дренажа по Арэндту. Еще в 1 (1%) наблюдении наличие менингвентрикулита стало показанием к установке наружного вентрикулярного дренажа без ревизии послеоперационной раны; в 2-х (2%) в связи с развитием окклюзионной гидроцефалии была имплантирована вентрикулоперитонеальная шунтирующая система; в 1 (1%) наблюдении потребовалось удаление титанового сетчатого импланта, ввиду наличия раневой ликвореи; 1 (1%) пациенту была проведена ревизия и удаление остатков опухоли с кровоизлиянием, и 1 (1%) больному в связи с нагноением послеоперационной раны и несостоятельности швов была выполнена ревизия и удаление костного лоскута.

Таблица 3. – Характеристика выполненных оперативных вмешательств

Костнопластическая трепанация черепа, микрохирургическое удаление опухоли	90	80,2%
Микрохирургическое удаление опухоли, пластика костного дефекта титановым сетчатым имплантом	5	4,5%
Микрохирургическое удаление опухоли без пластики костного дефекта	4	3,6%
Ревизия послеоперационной раны, удаление остаточного объема опухоли	2	1,8%
Ревизия послеоперационной раны, удаление костного лоскута/титанового сетчатого импланта	2	1,8%
Ревизия послеоперационной раны, удаление остатков опухоли с кровоизлиянием	1	0,9%
Установка наружного вентрикулярного дренажа по Арендту	2	1,8%
Установка вентрикулоперитонеальной шунтирующей системы	2	1,8%
Установка Сава-фильтра	4	3,6%
Всего	112	100%

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. Распределение операций по степени радикальности представлено на рисунке 7.

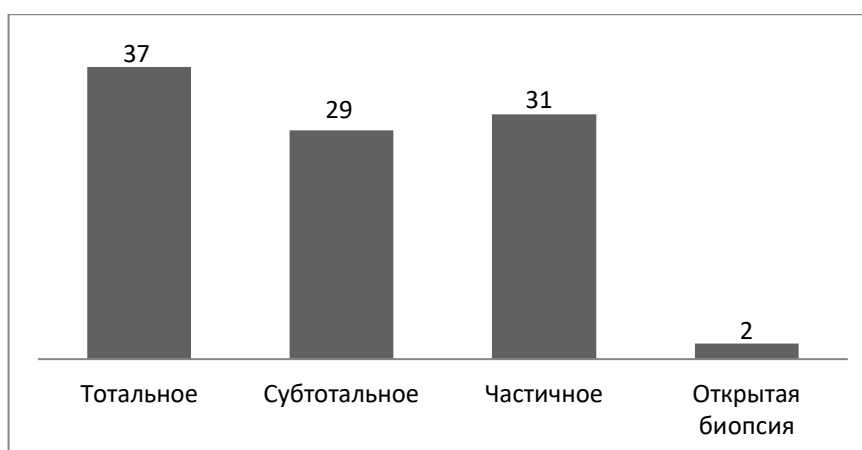


Рисунок 7. – Распределение операций по степени радикальности

Как показано на рисунке 7, тотального удаления удалось достигнуть у 37 (37,4%) больных, субтотального – 29 (29,3%), частичного – 31 (31,3%), открытая биопсия была выполнена в 2 (2%) наблюдениях.

Распределение пациентов по объему проведенного противорецидивного лечения после повторной операции представлено на рисунке 8.

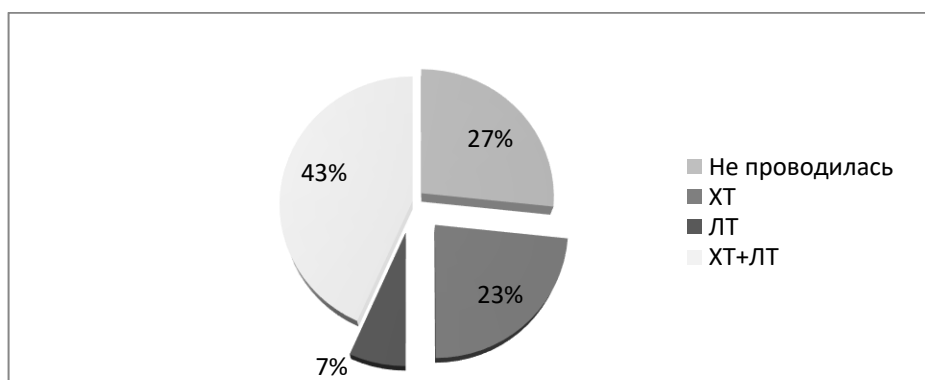


Рисунок 8. – Распределение пациентов по объему проведенного противорецидивного лечения

2.3.2 Принцип формирования групп пациентов для исследования методик лечения, не входящих в стандарт терапии

Основным принципом при формировании групп больных было добавление одного или обоих методов (фотодинамическая терапия и иммунотерапия) к

терапии, входящей в стандарты лечения злокачественных глиальных опухолей. В результате было сформировано 4 группы:

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.

Распределение пациентов по группам представлено в таблице 4.

Таблица 4. – Распределение пациентов по группам

Группа	Число пациентов
1 группа	65 наблюдений
2 группа	22 наблюдения
3 группа	9 наблюдений
4 группа	3 наблюдения

Для определения эффективности методик лечения, не входящих в стандарт терапии (фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток), собирались катамнестические данные пациентов и анализировались отдаленные результаты лечения. Отдаленными результатами считались катамнестические сведения, полученные через 3 месяца после оперативного вмешательства и позднее.

2.3.3 Методика проведения фотодинамической терапии и специфической противоопухолевой иммунотерапии

Фотодинамическая терапия

Метод фотодинамической терапии применяется интраоперационно и основан на способности определенных веществ (фотосенсибилизаторов) избирательно накапливаться в ткани опухоли, не проникая (или проникая в крайне низкой концентрации) в ткань неповрежденного опухолью 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.

Методика осуществляется следующим образом. Во время нахождения больного на операционном столе, после вводного наркоза, за 1,5-2 часа до предполагаемого удаления опухолевой ткани больному внутривенно вводят препарат фотодитазин, разведенный на 200 мл. физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела больного. При этом флакон физиологического раствора с разведенным в нем фотодитазином оборачивают непрозрачным материалом. Препарат фотодитазин избирательно накапливается в ткани опухоли, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани остается минимальной. После введения больного в наркоз голову обрабатывают стерильным антисептическим раствором. Производят разрез кожи, отсепааровывание кожно-апоневротического лоскута и скелетирование кости. При помощи высокооборотного бора формируют достаточное по размерам трепанационное окно в проекции расположения опухолевой ткани. Сформированный костный лоскут на время операции удаляют. Производят разрез твердой мозговой оболочки. Доступ к опухоли осуществляют вне функционально-значимых зон головного мозга. Для определения флюорисценции фотодитазина используют микроскоп (Leуca OHS – 1), дооснащенный осветителем синего света.

Источник излучения – ртутная короткодуговая лампа с эллиптическим отражателем мощностью 120 Вт. Спектральный диапазон возбуждающего излучения – 387-447 нм. Плотность мощности возбуждающего излучения – 50 мВт/см². Приемник излучения: цифровая ТВ камера с чересстрочным сканированием (1/2'', PAL, 752x582), максимальная частота кадров - 25 Гц, время интегрирования - 40...160 мс, шум считывания - 10 электронов. длиной волны 400 Нм. Флюоресценцию фотодитазина в опухолевой ткани в виде яркого красного свечения в режиме реального времени можно наблюдать с экрана ноутбука или монитора компьютера. Для определения флюорисценции через окуляры операционного микроскопа на них дополнительно устанавливают желтые светофильтры. Полученное изображение позволяет с высокой четкостью определить ткань, накопившую фотосенсибилизатор, и, следовательно, являющуюся опухолевой, и ткань, в которую фотосенсибилизатор не проник (неизмененное мозговое вещество). Ткань, накопившую фотосенсибилизатор, поэтапно, пофрагментарно удаляют с учетом физиологической дозволенности. После удаления опухолевой ткани по перифокальной зоне производят тщательный гемостаз. Затем в ложе удаленной опухоли помещают гибкий световод от источника излучения длиной волны 662 Нм и проводят фотодинамическую терапию. При этом достигается разложение фотодитазина, находящегося в клетках опухоли, расположенных в перифокальной зоне, с образованием синглетного кислорода, являющегося сильным окислителем и оказывающем поражающее действие на клетки опухоли, которые накопили фотосенсибилизатор. Длительность облучения определяют по эффекту фотовыцветания препарата фотодитазин либо рассчитывают исходя из следующих параметров: площади сформированного ложа удаленной опухоли, необходимой расчетной световой дозы, мощности лазера на выходе, потери мощности (за счет световода и рассеивателя света). После проведения фотодинамической терапии твердую мозговую оболочку непрерывно наглухо ушивают. Костный лоскут устанавливают на место и фиксируют. Мягкие ткани послойно ушивают. В ближайшем послеоперационном периоде в течение суток больной находится в

темных очках для предотвращения попадания прямых солнечных лучей на сетчатку глаза, которая, также как и опухолевая ткань способна накапливать фотодитазин, для предотвращения ухудшения зрения.

Иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток

Субстратом для приготовления вакцины являются ткань опухоли конкретного пациента и его кровь.

На первом этапе, во время проведения хирургической операции, фрагмент удаленной опухоли размером около 2 см³ помещают в стерильный физиологический раствор. В течение 24 часов с момента забора опухолевого материала он поступает в лабораторию иммунологии ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова. Там этот фрагмент проходит несколько стадий обработки:

- 1) гамма-облучение в дозе, эквивалентной 200 Гр;
- 2) механическая обработка;
- 3) обработка концентрированным раствором щелочи (рН 11,5);
- 4) обработка слабым раствором кислоты (рН 6,5);
- 5) центрифугирование и фильтрация нерастворившихся компонентов.

Результатом этих действий является лизат (растворившиеся фракции) белков опухоли, который используется в качестве антигенпредставляющего материала.

На втором этапе, в ближайшем послеоперационном периоде, после стабилизации состояния больного (обычно на 2-3-и сутки после операции), производят первый забор венозной крови в количестве около 50 мл в пробирки, содержащие раствор гепарина. Кровь пациента, также как и ткань опухоли, в течение 24 часов с момента забора поступает в лабораторию иммунологии.

Из крови пациента путем центрифугирования на ступенчатом градиенте фикол – урографин (плотность раствора 1,077 г на мл) получают смесь лимфоцитов и моноцитов. Полученную смесь разделяют. Моноциты

культивируют в среде RPMI1640 с добавлением ростовых факторов (гранулоцит-макрофаг колоний-стимулирующий фактор, 3000 ед./мл и интерлейкин 4 – 500 ед./мл (IL4)) в течение 4 суток для индукции созревания дендритных клеток.

На третьем этапе к полученным из крови больного дендритным клеткам добавляют антигенный материал, выделенный из ткани опухоли. Стимуляция захвата антигенного материала дендритными клетками производится при помощи электроразряда (электропорация), после чего к полученной смеси добавляются факторы, способствующие лучшему созреванию дендритных клеток. В качестве таких факторов могут использоваться фактор некроза опухолей – альфа (1000 ед. на мл), кондиционированная среда, полученная от культивирования аутологичных мононуклеаров или бактериальный липополисахарид (0,2 мкг/мл)

Определение получения искомого результата (зрелых дендритных клеток) проводилось при помощи световой и флуоресцентной микроскопии и цитофлуорометрии. При этом определялись форма и размеры клеток, особенности роста *in vitro*, наличие специфических маркеров (HLA-DR, HLA-ABC, CD80, CD83).

Вторым компонентом вакцины являлись лимфоциты, полученные совместно с моноцитами после центрифугирования крови больного, и активированные при помощи фитогемагглютинаина (20 мкг / мл). Стимуляция Th1-клеточного пути иммунного ответа приводит к преимущественной активации Т-лимфоцитов, после чего проводится измерение доли активированных клеток методом проточной цитофлуорометрии.

Результатом через 5 дней после забора у пациента крови является 2-3 мл вакцины, которая вводится паравертебрально внутрикожно. В течение 3 недель послеоперационного периода данную процедуру повторяют трижды, что составляет 1 курс иммунотерапии. Повторно курсы проводят с интервалом 3 мес. после проведения контрольной МРТ с контрастом при отсутствии признаков продолженного роста опухоли.

2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с применением пакета Statistica 10.0.

Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса (для малых групп), точного критерия Фишера. Сравнение количественных параметров осуществлялось с применением критериев Манна-Уитни, Вальда и медианного хи-квадрат. Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения проводилось с помощью критерия знаков и критерия Вилконсона. Расчет корреляционных матриц проводился на основе линейной корреляции и непараметрических методов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

3.1 Результаты клинического метода обследования

Клиническая картина продолженного роста при поступлении оценивалась на основании данных анамнеза, жалоб, неврологического и нейроофтальмологического осмотра.

Гипертензионный синдром встречался у 36 (36,4%) больных и его наличие приводило к ухудшению состояния пациентов ($p < 0,048$). (таблица 5).

У 26 (72,2%) пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии имелись изменения на глазном дне. При этом у большинства пациентов при обследовании глазного дна отмечались начальные застойные диски на обоих глазах – 13 (50%). На втором и третьем месте располагались осложненные и выраженные застойные диски на обоих глазах – 5 (19,2%) и 4 (15,4%) соответственно. У остальных 4 (15,4%) застой наблюдался только на одном глазу либо атрофические изменения.

Таблица 5. – Частота встречаемости гипертензионного синдрома у пациентов с различной степенью тяжести

Тяжесть состояния пациентов	Наличие гипертензионного синдрома
Легкая	0 (0%)
Средняя	27 (32,1%)
Тяжелая	9 (64,3%)

Выраженность внутричерепной гипертензии зависела от распространенности опухоли и ее объема. Наиболее часто симптомы повышения внутричерепного давления наблюдались при прорастании опухолью мозолистого тела и подкорковых ганглиев у 14 из 30 (46,7%) пациентов. Это обусловлено

инвазией в боковые желудочки, блокадой ликворопроводящих путей головного мозга, а также значительными размерами опухоли.

При объеме опухоли менее 50 см^3 гипертензионный синдром встречался значительно реже, чем при опухолях большего объема – 3 из 11 (27,3%), против – 5 из 10 (50%) соответственно (рисунок 9). Однако вышеуказанные зависимости не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

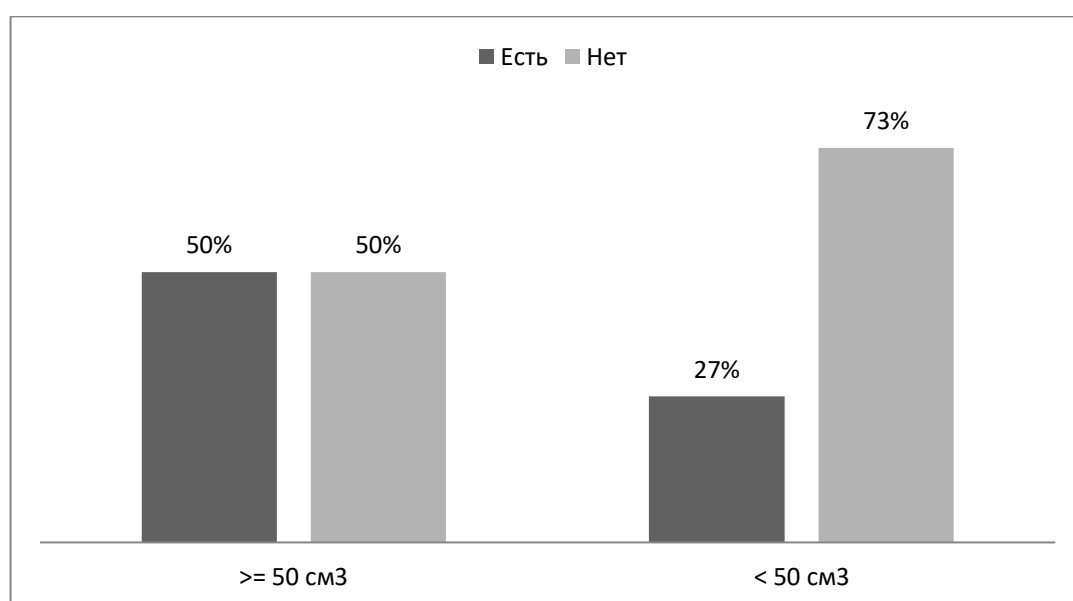


Рисунок 9. – Наличие гипертензионного синдрома у пациентов с опухолями объемом более и менее 50 см^3

Наличие гипертензионного синдрома не зависело от степени злокачественности опухоли по классификации ВОЗ. Так, при опухолях III степени злокачественности синдром внутричерепной гипертензии был отмечен в 5 (41,7%) из 12 наблюдений, а при IV степени злокачественности – в 31 (35,6%) из 87 ($p=0,7$).

Судорожный синдром диагностирован у 42 (42,4%) пациентов. При этом был выявлен рост частоты встречаемости припадков у пациентов с продолженным ростом: перед первой резекцией эписиндром был диагностирован только у 28 (28,3%) пациентов.

Эпилептические припадки наблюдались у всех пациентов с множественными опухолями – 100%. Однако в данной группе было всего 4 пациента. У пациентов с одиночными опухолями судорожный синдром был выявлен у 38 (40,4%) больных.

Взаимоотношения опухоли и функционально значимых структур больших полушарий оказывало влияние на встречаемость судорожного синдрома у пациентов.

Так, было установлено, что наиболее часто припадки наблюдались при прорастании глиомой срединных структур (мозолистое тело и базальные ядра) и коры больших полушарий головного мозга – 15 (50%) из 30 и 9 (47,3%) из 19 наблюдений соответственно, при сочетанном поражении срединных структур и коры головного мозга судорожный синдром был диагностирован у 7 (77,8%) из 9 пациентов (рисунок 10).

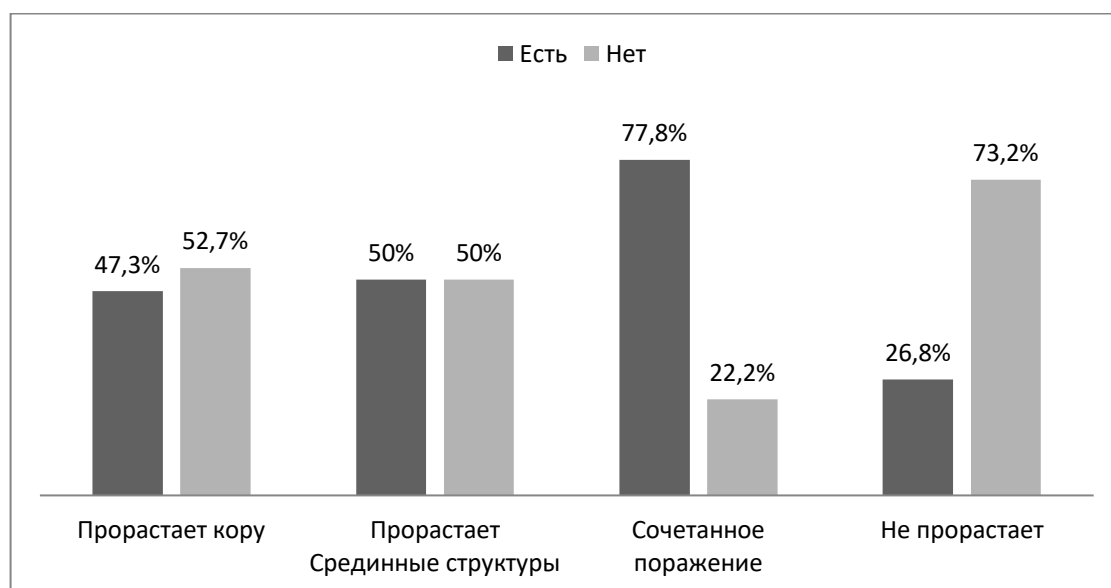


Рисунок 10. – Частота встречаемости судорожного синдрома в зависимости от наличия поражения коры головного мозга и срединных структур больших полушарий

И только в 11 (26,8%) из 41 наблюдения среди пациентов, у которых опухоль не поражала срединные структуры и кору больших полушарий,

наблюдался эпилептический синдром ($p=0,04$). Его наличие в последнем случае было обусловлено масс-эффектом опухоли и ее перифокального отека, а также, возможно, эпилептическим очагом, сформировавшимся после предыдущих оперативных вмешательств.

В меньшей степени наличие эпилептического синдрома зависело от распространенности, объема и степени злокачественности опухоли по классификации ВОЗ.

Наблюдалась тенденция к увеличению частоты встречаемости эписиндрома в зависимости от количества пораженных долей головного мозга: эпилептические припадки были отмечены у 14 (58,3%) пациентов, у которых опухоль занимала две доли и у 6 (50%) с локализацией в трех долях больших полушарий. У пациентов, у которых опухоль занимала только одну долю припадки были отмечены в 22 (34,9%) случаях ($p=0,12$) (таблица 6).

Таблица 6. – Частота встречаемости судорожного синдрома в зависимости от количества пораженных опухолью долей

Кол-во пораженных долей головного мозга	Эпилептические припадки есть	Эпилептические припадки отсутствуют
Одна доля	22 (34,9%)	41 (65,1%)
Две доли	14 (58,3%)	10 (41,7%)
Три доли	6 (50%)	6 (50%)

Несмотря на то, что эпилептические припадки чаще встречались у пациентов с объемом опухоли более/равно 50 см^3 – 5 (50%) наблюдений, чем у пациентов с меньшим объемом – 3 (27,3%) пациентов, статистически значимых различий ввиду небольшого количества пациентов в данных группах получено не было ($p=0,28$).

Также эпилептический синдром чаще наблюдался при опухолях III степени злокачественности по ВОЗ – 7 (58,3%) пациентов, при опухолях IV степени злокачественности припадки встречались несколько реже – 35 (40,2%) больных

(таблица 7). Однако, данные различия также не были статистически значимыми ($p=0,23$)

Таблица 7. – Частота встречаемости судорожного синдрома в зависимости от степени злокачественности опухоли

Кол-во пораженных долей головного мозга	Эпилептические припадки есть	Эпилептические припадки отсутствуют
Grade III	7 (58,3%)	42 (61,7%)
Grade IV	35 (40,2%)	52 (59,8%)

Структура судорожного синдрома представлена в таблице 8. У пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом преобладали первично-генерализованные 18 (42,9%) и простые парциальные 16 (38,1%) эпилептические припадки.

Таблица 8. – Структура судорожного синдрома у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом

Тип эпилептических приступов	Частота
Первично-генерализованные	18 (42,9%)
Простые парциальные	16 (38,1%)
Простые парциальные с вторичной генерализацией	6 (14,3%)
Полиморфные	2 (4,7%)
Итого:	42 (100%)

Зависимость типа припадков от наличия прорастания опухолью коры и срединных структур головного мозга представлена в таблице 9.

Таблица 9. – Зависимость типа припадков от наличия прорастания опухолью коры и срединных структур головного мозга

Наличие прорастания функционально-значимых структур головного мозга	Типы припадков				
	ПП	ПГ	ВГ	Полиморфные	Всего пациентов
Не прорастает	5	3	2	1	11
Кору	7	2	0	0	9
Срединные структуры	2	9	4	0	15
Кору и срединные структуры	2	4	0	1	7
Итого:	16	1 8	6	2	42

Примечание: ПП – простые парциальные, ПГ – первично-генерализованные, ВГ – вторично-генерализованные

Таким образом, простые парциальные припадки чаще наблюдались при поражении коры головного мозга у 7 пациентов, а первично- и вторично-генерализованные при прорастании опухолью срединных структур (мозолистого тела и базальных ядер) и сочетанном поражении функционально значимых структур больших полушарий – 9 и 4 наблюдений соответственно. Полиморфные припадки наблюдались редко - 2 пациента

У больных с продолженным ростом злокачественных глиом в нашем исследовании преобладали редкие приступы (не чаще, чем один раз в месяц) – 30 (71,4%) (рисунок 11).



Рисунок 11. – Распределение эпилептических приступов по частоте

Двигательные нарушения были диагностированы у 43 (43,4%) пациентов, их частота повышалась с увеличением распространенности и размеров опухоли. У 52 (52,5%) больных пирамидная симптоматика была представлена рефлекторными нарушениями, изменениями тонуса и не приводила к возникновению выраженных расстройств движения – парезов и параличей.

Парезы и параличи чаще наблюдались у пациентов с гигантскими и распространенными опухолями, а также при поражении функционально значимых структур больших полушарий головного мозга.

Опухоль, по данным нейровизуализации, расценивалась как маленькая, если ее линейные размеры не превышали 20 мм, средняя – линейные размеры не превышали 40 мм, большая – линейные размеры не превышали 60 мм и гигантская – один из линейных размеров был больше 60 мм. Парезы и параличи у пациентов с опухолями гигантских размеров наблюдались у 14 (51,8%) пациентов. У больных с опухолями средних и больших размеров частота возникновения выраженных расстройств двигательной сферы (парезы/параличи) не отличалась – 10 (32,3%) и 7 (33,3%) наблюдений соответственно. Однако данная зависимость не была статистически достоверной ($p=0,24$).

При множественных опухолях выраженные двигательные нарушения встречались в 4 (80%) наблюдений, при одиночном поражении моторные функции были нарушены у 40 (42,6%) из 94 пациентов. Однако следует отметить, что в группе с множественными опухолями было только 5 пациентов.

Двигательные нарушения чаще возникали при опухолях, поражающих более одной доли. При опухолях, занимающих одну долю, парезы и параличи были диагностированы в 20 (31,7%) наблюдений, при поражении двух долей – в 16 (66,7%), трех долей – в 7 (58,3%), и эта зависимость была статистически достоверной ($p=0,007$).

Двигательные нарушения одинаково часто встречались при опухолях более/равно и менее 50 см³ (таблица 10).

Таблица 10. – Двигательные нарушения в зависимости от объема опухоли

Объем опухоли	Наличие пирамидной недостаточности	
	Есть	Нет
Менее 50 см ³	5 (45,5%)	6 (54,5%)
Более или равно 50 см ³	4 (40%)	6 (60%)

При опухолях, не прорастающих функционально-значимые структуры головного мозга, выраженные двигательные нарушения наблюдались у 8 (19,5%) пациентов, при прорастании базальных ядер – у 16 (53,3%), коры больших полушарий – у 12 (63,2%), а при сочетанном поражении срединных структур и коры головного мозга – у 7 (77,8%) пациентов ($p=0,0004$).

Пирамидная симптоматика характеризовалась парезом у 36 (36,4%) больных, параличом – у 7 (7,1%), рефлекторной симптоматикой и нарушением тонуса – у 51 (51,5%), у 5 (5%) больных пирамидная симптоматика отсутствовала.

Выраженность пирамидной симптоматики зависела от размеров опухоли, ее объема и распространенности, а также от степени злокачественности опухоли по классификации ВОЗ.

Зависимость степени выраженности пирамидных нарушений от размеров опухоли представлена на рисунке 12.

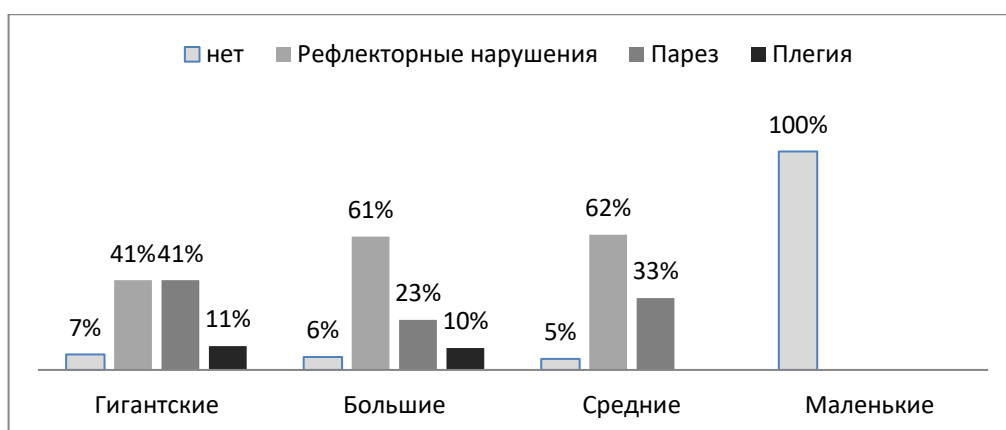


Рисунок 12. – Зависимость степени выраженности пирамидных нарушений от размеров опухоли

Отмечается увеличение степени выраженности пирамидной симптоматики с увеличением размеров опухоли. Отсутствие пирамидной недостаточности в группе маленьких опухолей объясняется наличием только одного наблюдения в этой группе ($p=0,72$).

Однако различий степени выраженности пирамидной симптоматики от объема опухоли менее и более/равно 50 см^3 получено не было. Плегия не наблюдалась ни в одной из групп (рисунок 13).

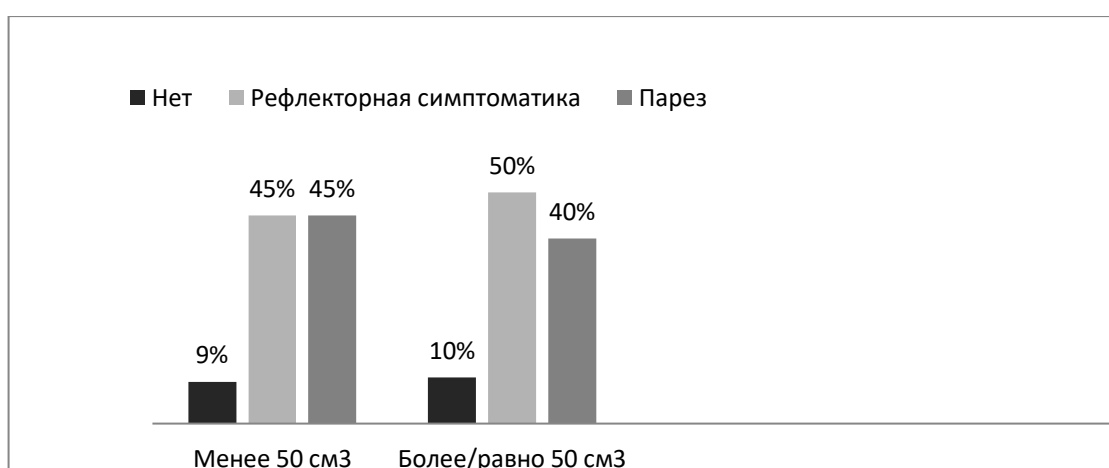


Рисунок 13. – Зависимость степени выраженности пирамидных нарушений от объема опухоли

Степень выраженности двигательных нарушений увеличивается у пациентов, у которых по данным нейровизуализации определяется проращение срединных структур (мозолистое тело, базальные ядра) и коры больших полушарий (рисунок 14) ($p=0,004$).

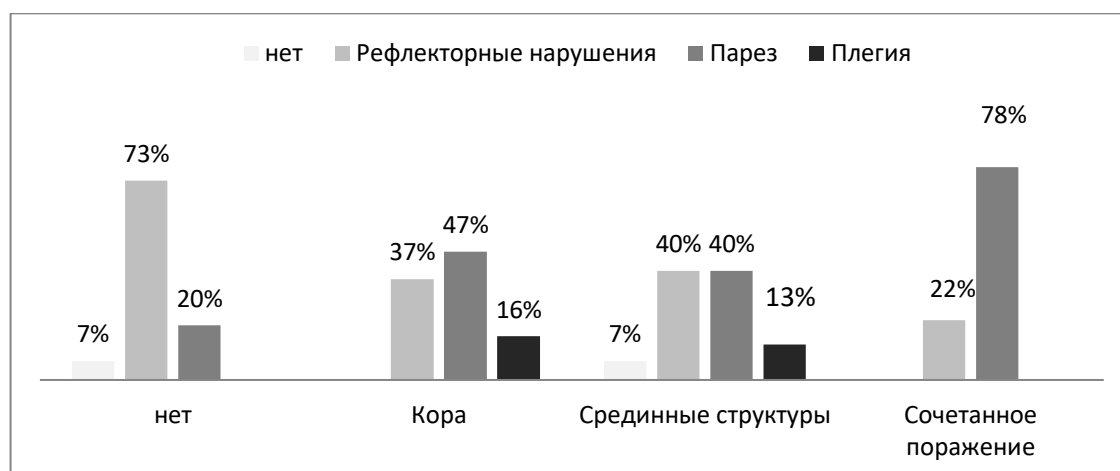


Рисунок 14. – Зависимость степени выраженности пирамидных нарушений от поражения функционально значимых зон головного мозга

Пирамидная симптоматика у пациентов, у которых поражения функционально значимых структур больших полушарий не было, наблюдались рефлекторные нарушения (анизорефлексия, изменение тонуса), что связано с воздействием перифокального отека на проводящие пути пирамидной системы головного мозга.

По степени злокачественности у глиом IV степени по ВОЗ злокачественности чаще наблюдались парез и плегия, чем у опухолей III степени - 32 (36,8%) и 7 (8%), и 4 (33,3%) и 0 (0%) соответственно ($p=0,2$).

Нарушение чувствительности, в частности гипестезия и гипалгезия, на противоположной стороне от опухоли выявлено у 27 (27,3%) пациентов. Симптомов раздражения чувствительной коры не наблюдалось ни у одного пациента. У большинства больных гипестезия/гипалгезия сочетались с двигательными нарушениями – 23 (85,2%) больных с чувствительными нарушениями.

Чаще всего чувствительные нарушения были диагностированы у пациентов с гигантскими (один из линейных размеров превышает 60 мм) – 8 (29,6%) пациентов ($p=0,6$) (таблица 11). А также, при опухолях располагающихся в более чем одной доле – 11 (30,6%), против 14 (22%) у пациентов, у которых по данным нейровизуализации было диагностировано поражение только одной доли ($p=0,3$).

Таблица 11. – Зависимость частоты встречаемости чувствительных нарушений от размеров опухоли

Размер опухоли	Частота встречаемости чувствительных нарушений
Маленькие	0 (0%)
Средние	2 (9,5%)
Большие	7 (22,6%)
Гигантские	8 (29,6%)

Гипестезия чаще встречалась у пациентов с опухолями объемом более/равно 50 см³ – 2 (20%) наблюдения, против 1 (9,1%) у больных с опухолями меньшего объема ($p=0,5$).

Нарушения чувствительности чаще наблюдались у пациентов, у которых по данным нейровизуализации диагностировано поражение коры головного мозга – 8 (42,1%), на втором месте располагается при прорастании срединных структур больших полушарий – 8 (26,7%), при сочетанном поражении коры и срединных структур больших полушарий гипестезия/гипалгезия встречалась у 2 (22,2%) больных, а при отсутствии поражения функционально значимых структур больших полушарий – у 7 (17,1%) и была обусловлена перифокальным отеком ($p=0,23$).

Наличие нарушений чувствительности не зависело от степени злокачественности опухоли по классификации ВОЗ. И при III, и при IV степени злокачественности данная симптоматика наблюдалась у 25% пациентов.

Речевые нарушения у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом встречались у 35 (69,2%) пациентов с локализацией в доминантном полушарии. Структура речевых нарушений представлена в таблица 12.

Таблица 12. – Структура речевых нарушений у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом

Тип речевых нарушений	Частота встречаемости
Моторная афазия	9 (25,7%)
Сенсорная афазия	3 (8,6%)
Мнестическая	2 (5,7%)
Смешанная	20 (57,1%)
Семантическая	1 (2,9%)
Итого:	35 (100%)

Чаще всего речевые нарушения наблюдались при поражении коры больших полушарий (зон Брока, Вернике) – 5 (26,3%) пациентов, при поражении срединных структур (мозолистого тела и базальных ядер) и сочетанном поражении коры и срединных структур больших полушарий – 2 (6,7%) и 1 (11,1%) наблюдений. Афатические расстройства при отсутствии прорастания опухолью функционально значимых зон диагностировались у 4 (9,8%) больных и были обусловлены воздействием перифокального отека опухоли ($p=0,04$).

Частота встречаемости нарушений речи у пациентов с III и IV степенями злокачественности по классификации ВОЗ не отличалась – 2 (16,7%) и 10 (11,5%) наблюдений соответственно ($p=0,6$).

Также не было различий по частоте встречаемости афазии в зависимости от количества пораженных долей и линейных размеров опухоли ($p>0,05$). Однако, имелась тенденция к увеличению встречаемости афазии при опухолях объемом более/равно 50 см^3 – 3 (30%), против 1 (9,1%) при опухолях меньшего объема ($p=0,13$).

Симптоматика центрального пареза лицевого нерва наблюдалась у большинства пациентов – 72 (72,7%) больных. По степени выраженности симптомы поражения лицевого нерва представлены в таблице 13. Наиболее часто у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом отмечалось опущение угла рта – 44 (44,4%) больных

Таблица 13. – Распределение пациентов по степени выраженности симптомов поражения лицевого нерва

Степень выраженности симптомов поражения лицевого нерва	Частота встречаемости симптомов
Нет	29 (29,4%)
Сглаженность носогубного треугольника	24 (24,2%)
Опущение угла рта	44 (44,4%)
Грубый парез лицевого нерва	1 (1%)
Периферический парез	1 (1%)
Итого:	99 (100%)

Координаторные симптомы были диагностированы у 37 (37,4%) пациентов и чаще всего были представлены статическими нарушениями – 19 (51,4%), динамические расстройства наблюдались у 6 (16,2%) пациентов, еще у 12 (32,4%) больных отмечалось сочетание статических и динамических нарушений. У 16 (16%) пациентов ввиду тяжелого состояния координаторные симптомы достоверно оценить не удалось. Наличие координаторных нарушений было обусловлено поражением подкорковых узлов и проводящих путей экстрапирамидной системы головного мозга.

Менингеальные симптомы не наблюдались ни у одного пациента.

Дислокационный синдром наблюдался у 20 (20,2%) пациентов.

На частоту его возникновения влияли размеры опухоли: дислокационный синдром реже встречался при опухолях малых и средних размеров, чем при больших и гигантских ($p=0,03$) (рисунок 15). Также количество пораженных

долей при локализации опухоли только в одной доле дислокационный синдром встречался у 8 (12,7%) пациентов, при поражении двух долей – у 6 (25%), а при трех – у 6 (50%) больных, однако, данная зависимость не была статистически значимой ($p=0,9$).

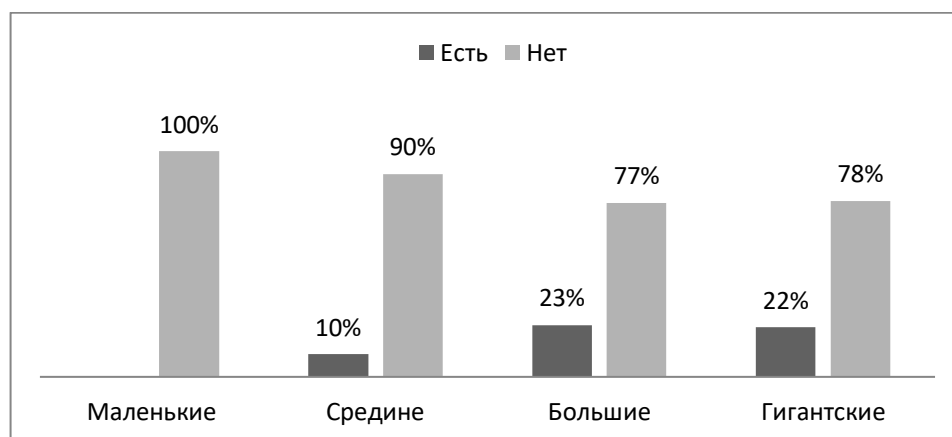


Рисунок 15. – Зависимость частоты встречаемости дислокационного синдрома от размеров опухоли

Дислокационный синдром чаще наблюдался при опухолях IV степени злокачественности – 19 (21,8%) наблюдений, против 1 (8,3%) при опухолях III степени злокачественности ($p=0,9$).

3.2 Результаты инструментальных методов исследования

У всех пациентов в нашем исследовании диагноз "продолженный рост" был выставлен на основании данных, полученных при применении МРТ головного мозга с контрастированием – 99 (100%) пациентов.

При проведении МРТ головного мозга оценивались количество очагов продолженного роста, их локализация, распространенность, размеры, выраженность перифокального отека, взаимоотношение с различными структурами головного мозга и степень дислокации срединных структур головного мозга.

У большинства пациентов – 63 (63,6%) МРТ головного мозга проведена в связи с ухудшением неврологического статуса пациентов, в 36 (36,4) нейровизуализация проведена в плановом порядке, у 8 (22,2%) из них ухудшение неврологического дефицита произошло после проведения томографии.

Так, при проведении МРТ головного мозга у пациентов с прогрессированием очаговой симптоматики опухоль и/или ее перифокальный отек локализовалась в различных функционально значимых областях головного мозга, обуславливая развитие соответствующей клинической картины (рисунок 16 и 17).

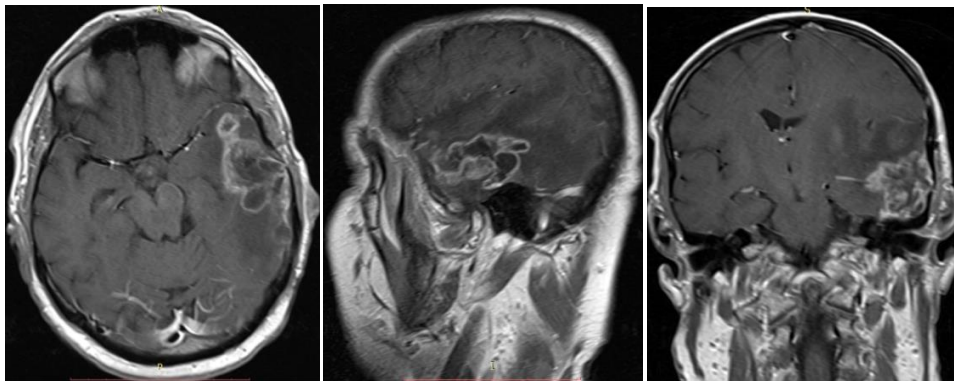


Рисунок 16. – МРТ головного мозга у больного Г-ва., 50 лет (ИБ №958-2016) с продолженным ростом глиобластомы височной доли слева (в области зоны Вернике). Клиническая симптоматика преимущественно представлена сенсорной афазией

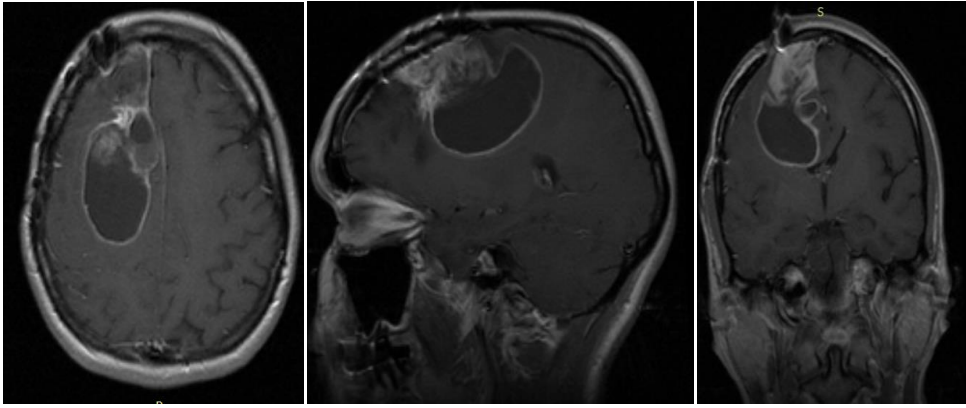


Рисунок 17. – МРТ головного мозга у больной В-вой., 31 года (ИБ 2414-2017) с продолженным ростом глиобластомы правой лобной доли с поражением моторной зоны и передних отделов мозолистого тела. Клиническая симптоматика представлена левосторонним гемипарезом, симптомами орального автоматизма

Наличие по данным нейровизуализации больших распространенных опухолей с выраженным перифокальным отеком обуславливало развитие гипертензионного синдрома (рисунок 18).

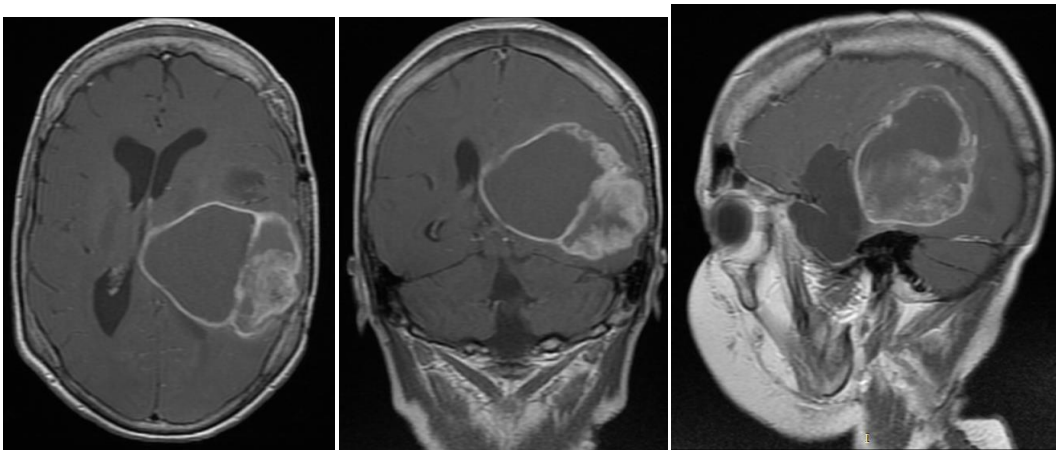


Рисунок 18. – МРТ головного мозга у больного К-ва., 19 лет (ИБ №793-2016) с продолженным ростом глиобластомы левых лобной, височной и теменной долей кистозно-солидного строения, размерами 77x66x62 мм. Клиническая симптоматика представлена гипертензионным синдромом, правосторонним гемипарезом, правосторонней гемианопсией

Чаще всего по данным МРТ головного мозга диагностировалось одиночное поражение в пределах одного полушария – 94 (95%) больных, множественное в пределах одного полушария наблюдалось у 4 (4%), множественное в пределах двух полушарий – 1 (1%) пациент (рисунок 19).

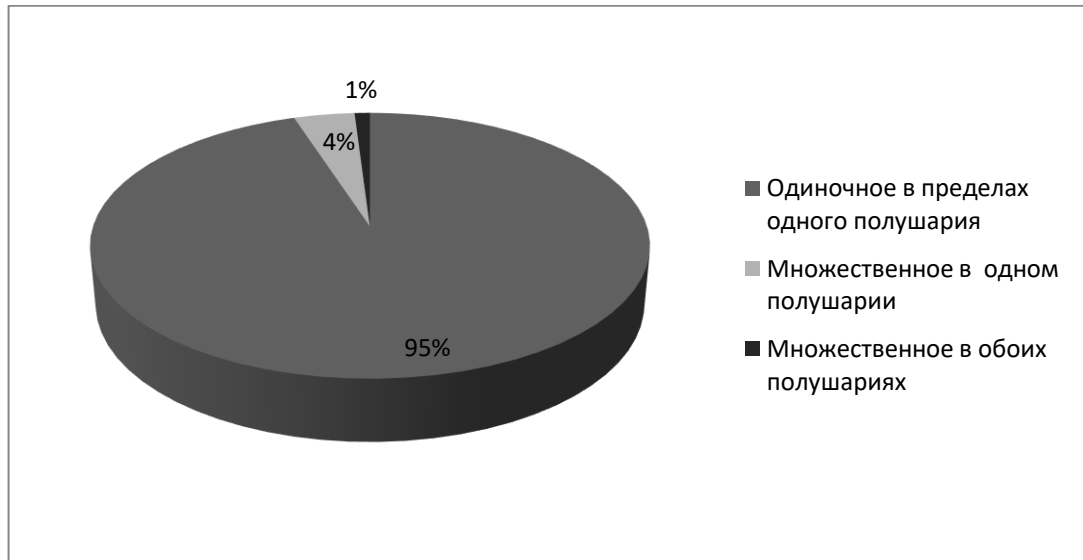


Рисунок 19. – Распределение пациентов по количеству выявленных очагов по опухоли по данным МРТ головного мозга

В большинстве наблюдений глиома поражала левое полушарие головного мозга – 52 (52,5%), в опухоль находилась справа – у 43 (43,5%) пациентов, еще у 4 (4,0) опухоль располагалась по средней линии (рисунок 20).

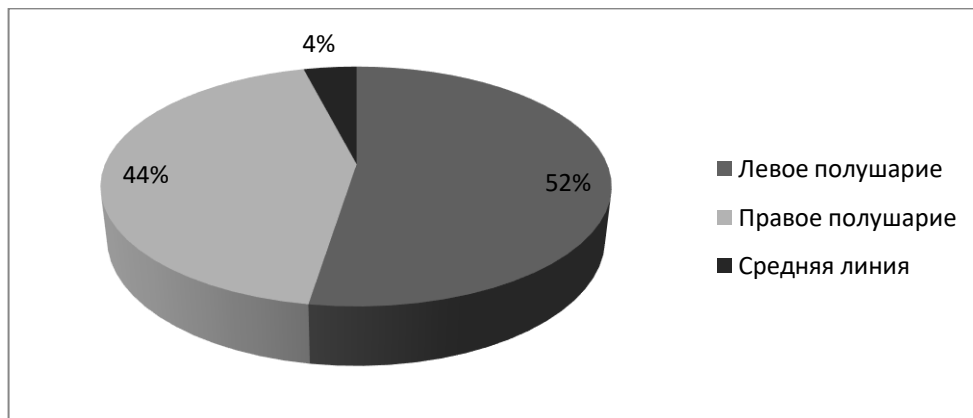


Рисунок 20. – Распределение опухолей по стороне поражения по данным МРТ головного мозга

Опухоль чаще поражала одну долю – 63 (63,6%) пациентов, две – 24 (24,2%), три – 12 (12,2%) больных (рисунок 21).

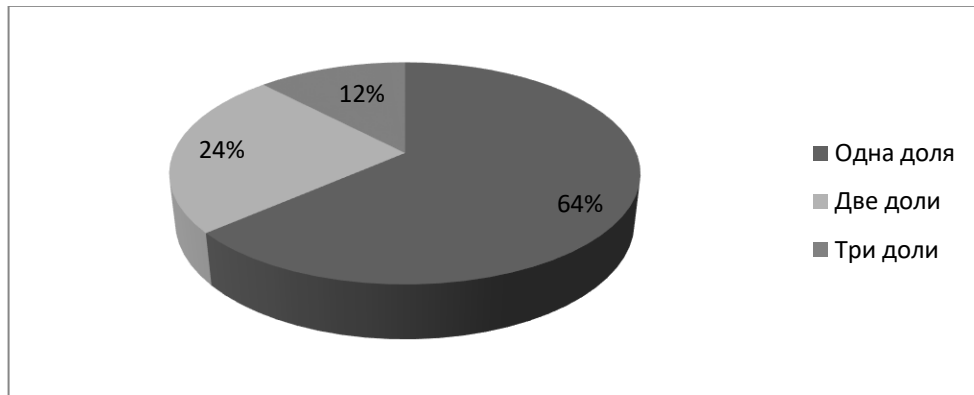


Рисунок 21. – Распределение опухолей по количеству пораженных долей головного мозга, диагностированных по данным МРТ головного мозга

Распределение опухолей по локализации представлено на рисунке 22.

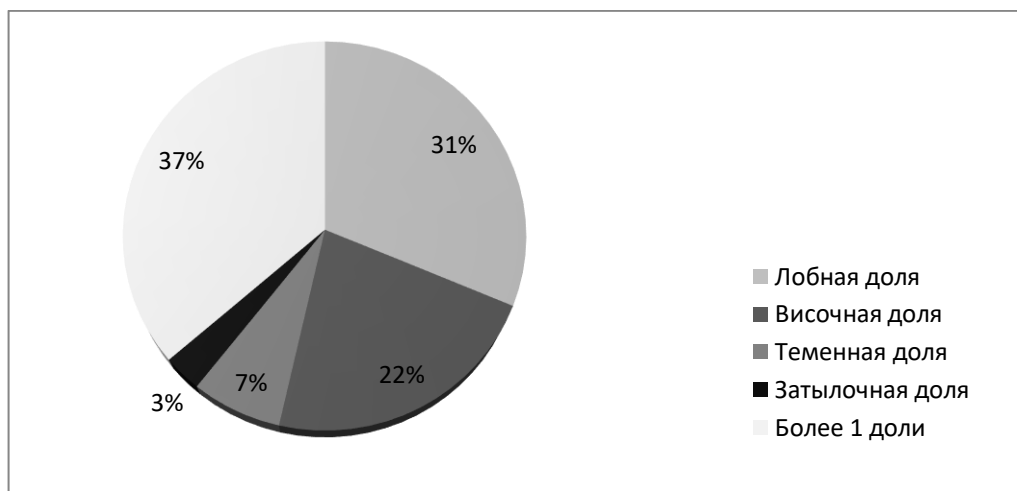


Рисунок 22. – Распределение опухолей по локализации

При поступлении в РНХИ для повторного оперативного вмешательства у 36 (36,4%) пациентов опухоль затрагивала более одной доли, на втором месте располагается поражение лобной доли 31 (31,3%), значительно реже глиомы локализовались в других долях.

Характерным было поражение функционально значимых структур полушарий головного мозга – 58 (58,6%) пациентов: у большинства больных с поражением функционально значимых регионов опухоль прорастала срединные структуры больших полушарий головного мозга (мозолистое тело и базальные ядра) – 30 (51,7%), в 19 (32,8%) наблюдений – кору головного мозга (передняя и задняя центральная извилины, речевые центры), еще в 9 (15,5%) наблюдениях отмечалось сочетанное поражение.

В 7 (7,1%) наблюдениях опухоль сдавливала ствол головного мозга, в 1 (1%) была диагностирована инфильтрация стволовых структур.

Латеральная дислокация была диагностирована у 50 (50,5%) пациентов. Медиана составила 7,0 мм в диапазоне от 1 до 24 мм. Распределение пациентов по степени латеральной дислокации приведено в таблице 14.

Таблица 14. – Распределение пациентов по степени дислокации

Смещение (мм)	0	1-5	5,1-10	10,1-15	15,1-20	более 20
№ пациентов	44	22	14	11	2	1

Распределение пациентов по размерам опухолей представлено на рисунке 23.

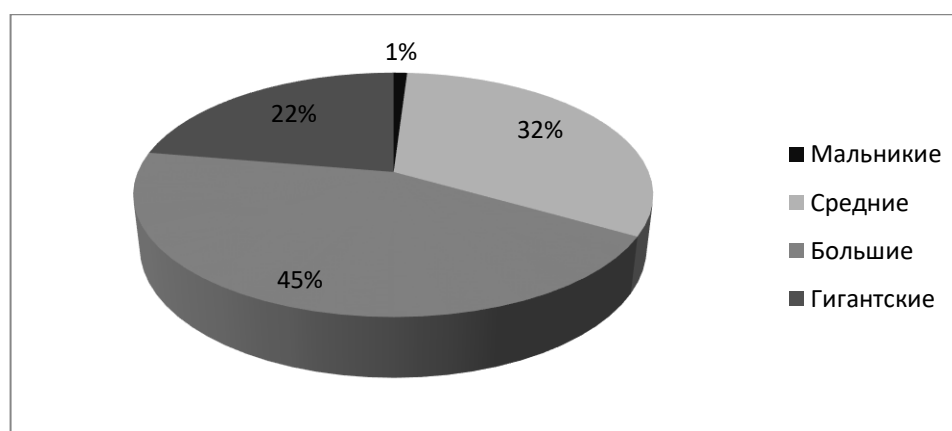


Рисунок 23. – Распределение пациентов по размерам опухолей

Из рисунка 23 видно, что преобладали опухоли больших и гигантских размеров – 44 (44,4%) и 32 (32,3%) наблюдений соответственно. Опухоли средних размеров встречались реже – 22 (22,3%) больных, опухоль малых размеров наблюдалась только у 1 (1%) пациента.

Путем помощи специализированного программного обеспечения (Slicer 3D версия 4.8.) с применением полуавтоматической сегментации изображений опухоли на МРТ головного мозга, у 21 пациента были построены 3D модели новообразований и вычислен их объем в кубических сантиметрах. Медиана составила 48 см³., а диапазон – от 8 до 153 см³.

У 78 больных получены данные о характере опухоли по данным МРТ головного мозга. У большинства пациентов преобладали опухоли солидного строения – 45 (57,7%) наблюдений, несколько реже встречались кистозно-солидные опухоли – 30 (38,5%), у 3 (3,8%) пациентов новообразования были кистозного характера (рисунок 24).

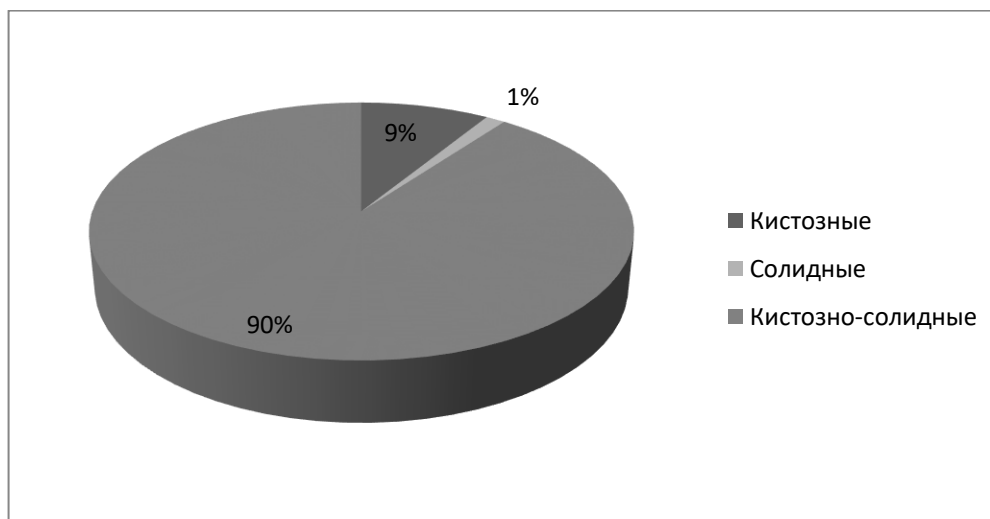


Рисунок 24. – Распределение опухолей по характеру роста

Помимо МРТ головного мозга с контрастированием, для проведения дифференциального диагноза между продолженным ростом и псевдопрогрессией/лучевым некрозом 6 пациентам выполнялась ПЭТ головного мозга с С-11

меченным метионином. Во всех наблюдениях при проведении ПЭТ головного мозга был подтвержден продолженный рост глиом (рисунок 25).

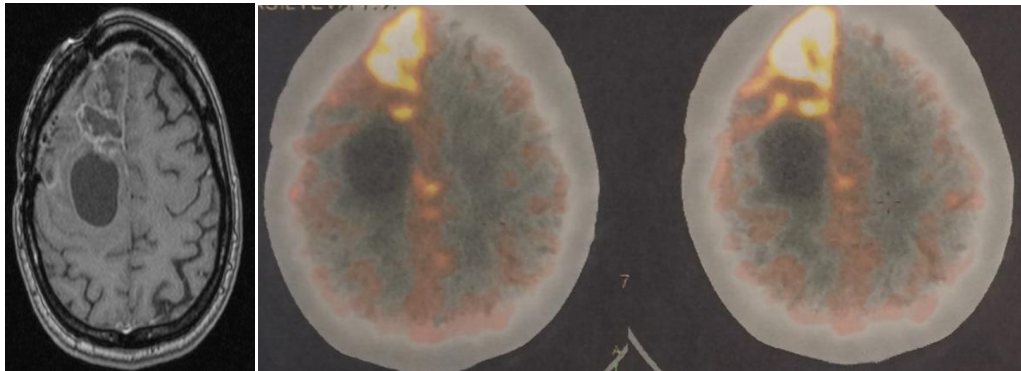


Рисунок 25. – МРТ головного мозга и ПЭТ-КТ головного мозга больной В-ой., 31 лет (ИБ №2414-2017) с продолженным ростом глиобластомы правой лобной доли. Отмечается неравномерное, умеренное накопление контрастного вещества опухолью по данным МРТ и очаг накопления С11-метионина опухолью по данным ПЭТ (индекс накопления радиофармпрепарата – 4,7, что подтверждает наличие продолженного роста опухоли)

На этапе предоперационной подготовки большинству пациентов – 55 (55,6%) для выявления эпилептических очагов была проведена ЭЭГ.

Пароксизмальная активность была обнаружена у 25 (25,3%) больных. При этом у 8 (8,1%) эпилептический очаг был обнаружен только по данным ЭЭГ и никак не проявлялся клинически, а у большинства пациентов – 25 (59,5%) с эписиндромом, очаг эпилептической активности при данном исследовании верифицирован не был.

ГЛАВА 4. БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

4.1 Ближайшие результаты лечения

Всего за 2011-2017 годы в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиале ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" МЗ МР было прооперировано 99 пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом. Из них 82 (82,8%) больным удаление опухоли проводилось во второй раз, 16 (16,2%) – в третий раз, и 1 (1%) больному резекция выполнялась в четвертый раз (рисунок 28).

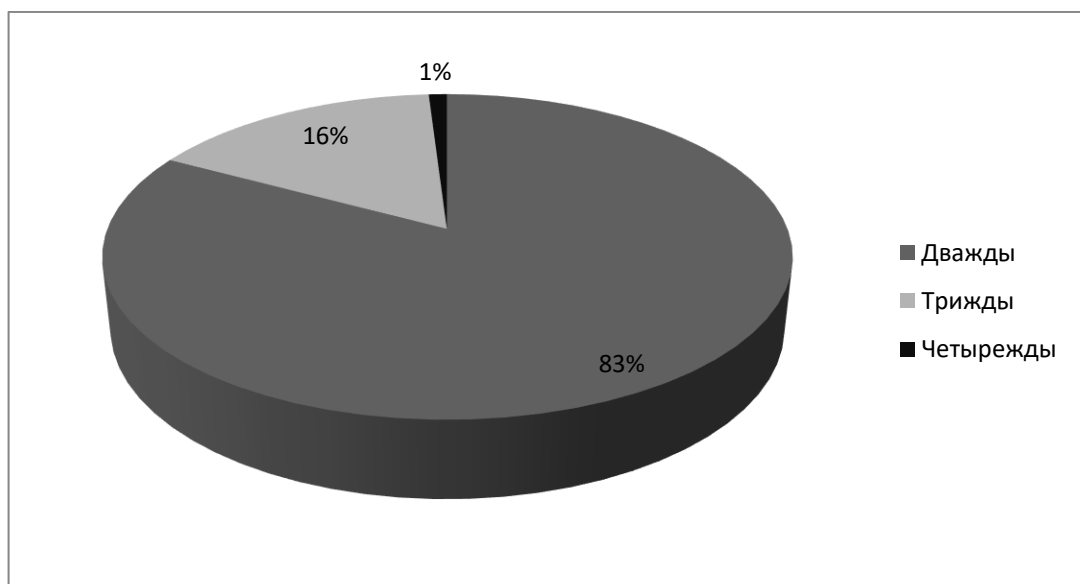


Рисунок 26. – Распределение пациентов по количеству проведенных резекций злокачественных глиом

В случае удаления более 90% опухоли от исходного степень радикальности расценивалась как тотальное удаление, 75-89% – субтотальное, 50-74% – частичная резекция и менее 50% – открытая биопсия.

Распределение пациентов по степени радикальности проведенного оперативного вмешательства представлена на рисунке 29.

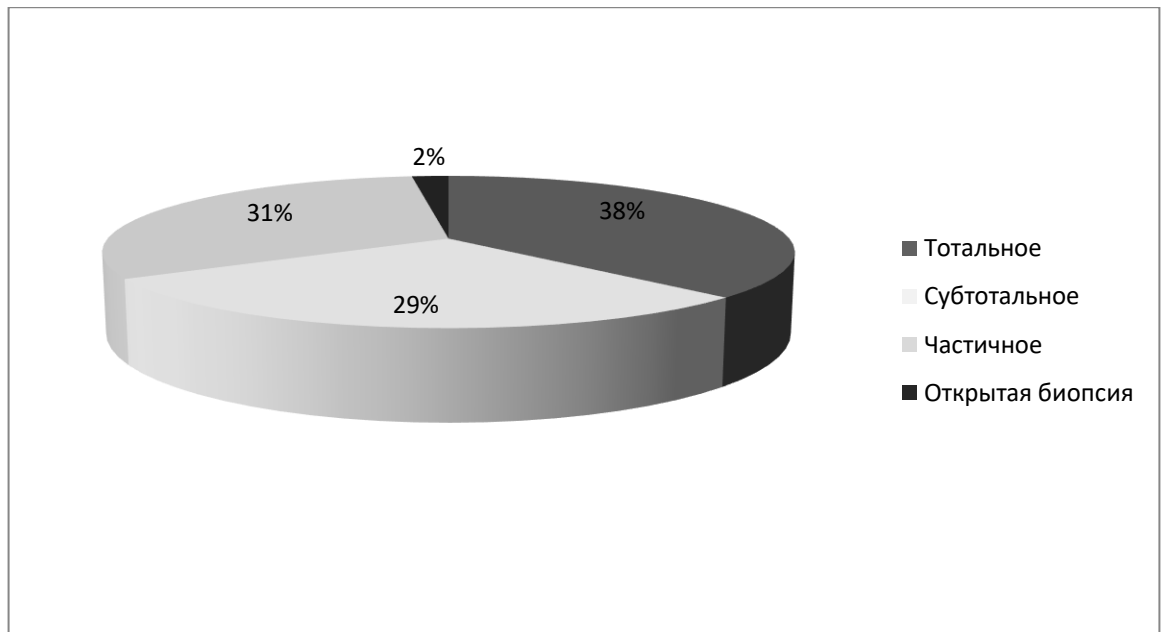


Рисунок 27. – Распределение оперативных вмешательств в зависимости от степени радикальности

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

Основными причинами снижения степени радикальности были вовлечение в опухоль функционально-значимых областей и структур головного мозга у 29 (46,8%) больных; у 1 (1%) пациента с глиобластомой задне-медиальных отделов левой височной доли опухоль прорастала ствол головного мозга; у 14 (22,6%) отмечалось вовлечение в строму опухоли крупных сосудов (средняя мозговая артерия). Оставшиеся фрагменты опухоли подвергались адьювантной терапии, воздействию ФДТ и иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток.

Наличие у пациентов с продолженным ростом выраженных глиозных изменений, сложности в дифференцировке опухолевой, здоровой и рубцовой ткани мозга также обуславливает снижение радикальности при выполнении повторных резекций. Существенную помощь при удалении данных новообразований давало применение интраоперационной ультразвуковой навигации,

позволяющей с высокой точностью определить остаточные фрагменты опухоли и осуществить их резекцию, если это возможно. Интраоперационная ультразвуковая навигация была выполнена у большинства пациентов – 78 (78,8%) наблюдений.

На момент выписки из стационара большая часть пациентов была с улучшением состояния – 46 (46,5%), без перемен выписан 41 (41,4%) больной, ухудшилось состояние при выписке – у 12 (12,1%) (рисунок 28).

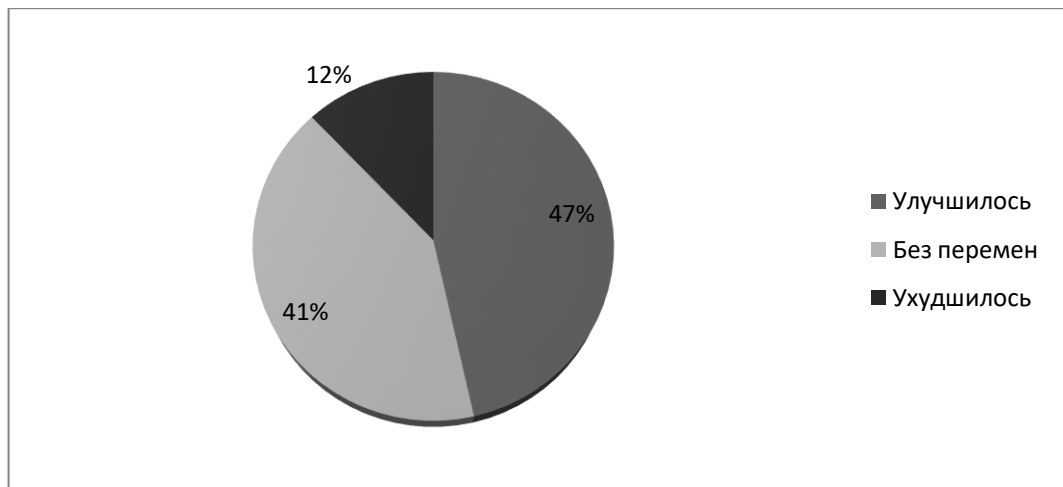


Рисунок 28. – Динамика состояния пациентов при выписке из стационара

При оценке динамики функционального состояния по шкале Karnofsky было установлено, что у 38 (38,4%) отмечалось улучшение статуса, у 45 (45,5%) пациентов функциональный статус после повторного оперативного вмешательства остался без изменений, у 16 (16,1%) больных функциональное состояние ухудшилось. Послеоперационная летальность составила 4% (рисунок 29).

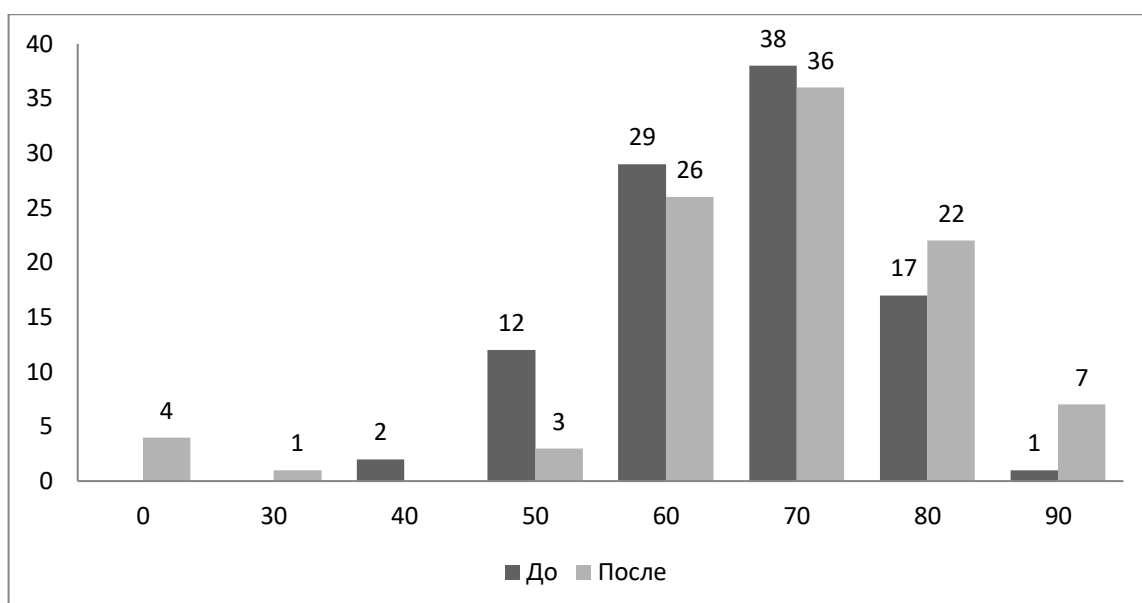


Рисунок 29. – Распределение пациентов по показателям индекса Karnofsky до и после повторного оперативного вмешательства (0 баллов – умершие)

Анализ динамики функционального состояния после повторной операции показал, что в целом повторные операции не ухудшают состояние пациентов, у более чем 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 30). Индекс Karnofsky более 60 баллов до операции был отмечен у 56 (56,6%) пациентов, после операции – у 65 (65,7%) больных.

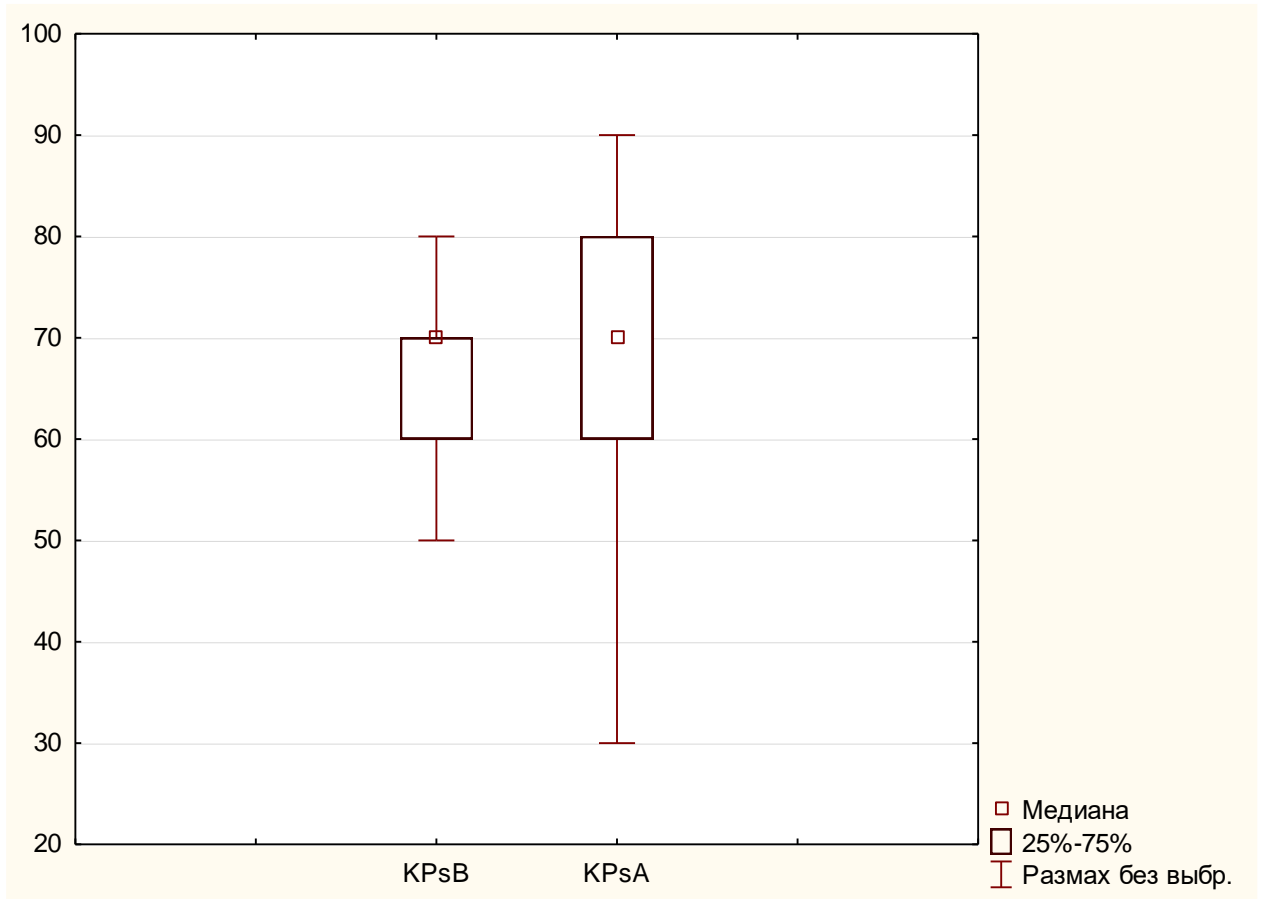


Рисунок 30. – Динамика индекса Karnofsky до (KPsB) и после (KPsA) повторной операции (без учета умерших пациентов)

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

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 31).

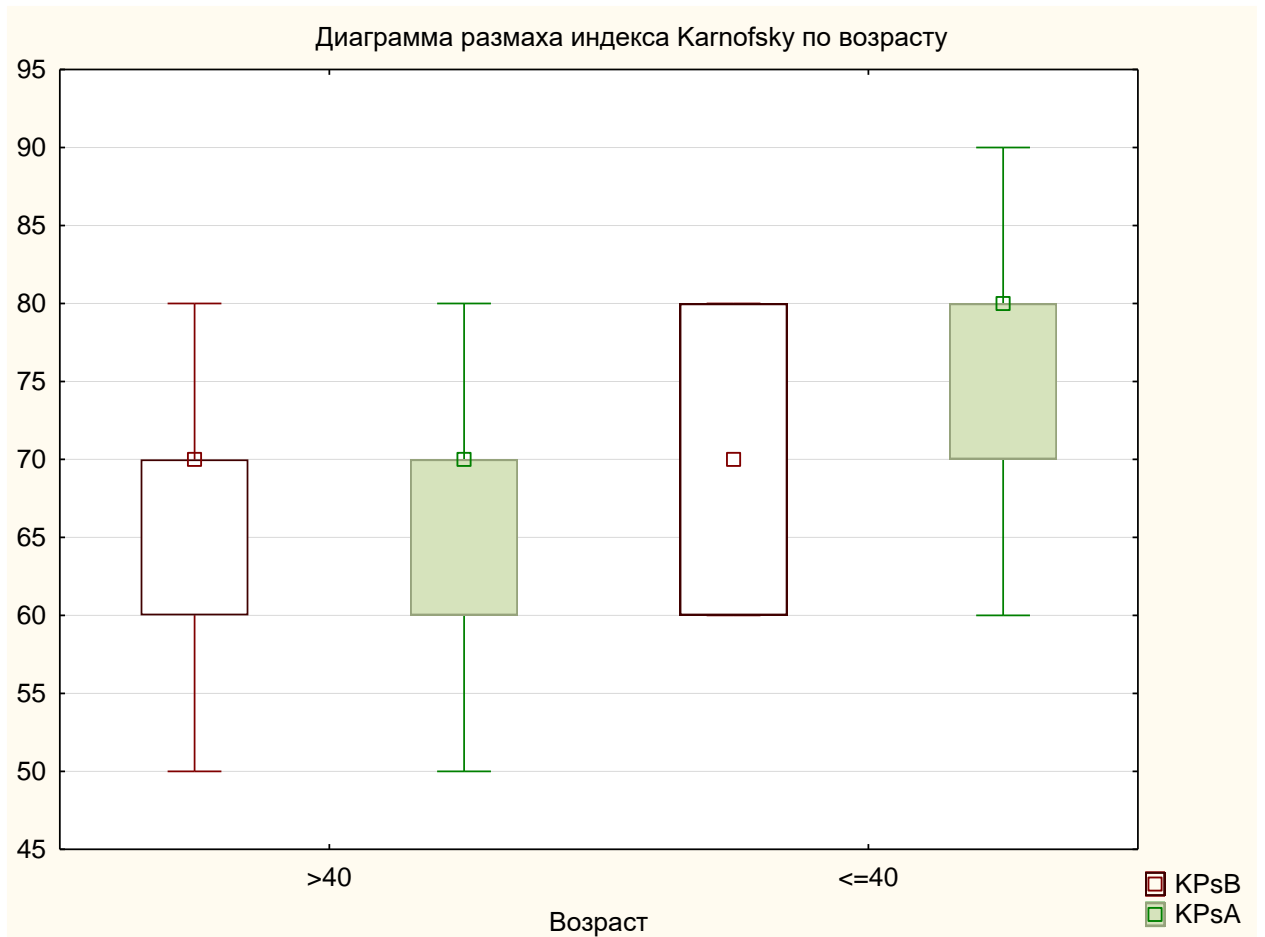


Рисунок 31. – Динамика функционального состояния по шкале Karnofsky до (KPsB) и после (KPsA) повторной операции в зависимости от возраста пациентов

Таким образом, повторные оперативные вмешательства приводят к улучшению функционального статуса молодых пациентов.

В послеоперационном периоде оценивалась динамика неврологического статуса. Если повторная операция приводила к улучшению неврологического статуса (уменьшилась степень пареза либо он регрессировал, улучшились речевые функции при наличии в прошлом афазии, регрессировали чувствительные нарушения и т.д.) динамика расценивалась как положительная, если в послеоперационном периоде неврологическая симптоматика оставалась на прежнем уровне – без динамики, и, наконец, если при неврологическом статусе отмечалось усугубление симптоматики, либо появлялась новая, тогда динамика оценивалась как ухудшение.

У большинства пациентов на момент выписки неврологический статус улучшился либо симптоматика осталась на прежнем уровне – 40 (40,4%) и 39 (39,4%) больных соответственно. Отрицательная динамика была отмечена в 20 (20,2%) наблюдениях (рисунок 32).

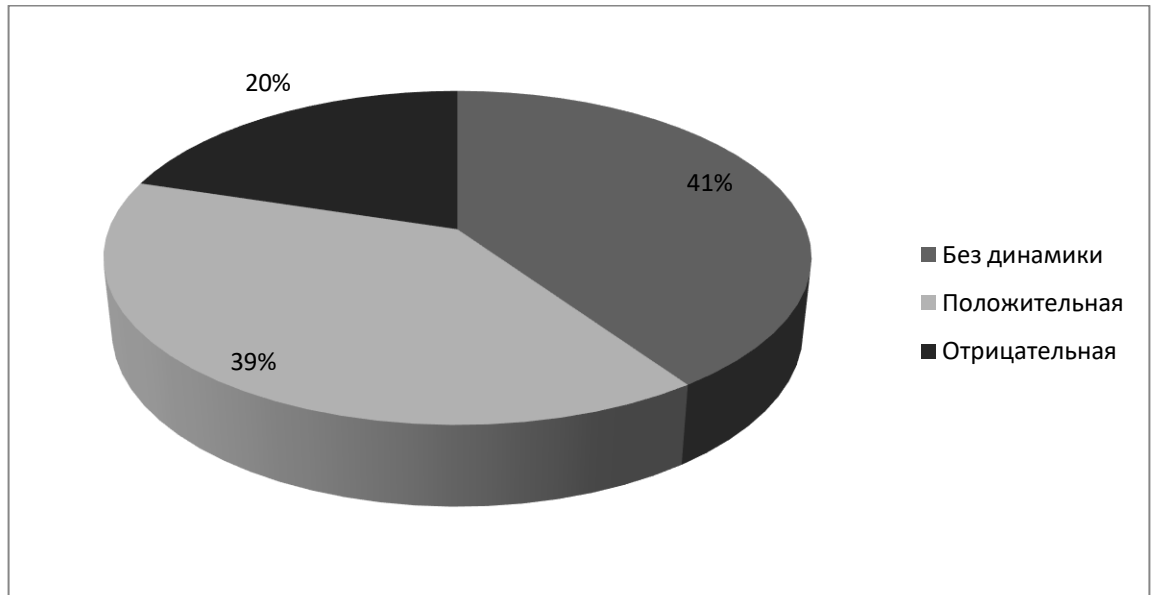


Рисунок 32. – Динамика неврологического статуса в послеоперационном периоде (на момент выписки из стационара)

На динамику неврологической симптоматики после операции оказывал влияние возраст пациентов.

Так, у пациентов молодого возраста меньше 40 лет положительная динамика отмечалась у большинства пациентов – 10 (52,6%), без динамики – 7 (36,9%) наблюдений, отрицательная динамика наблюдалась у 2 (10,5%) пациентов. У больных старше 40 лет положительная динамика наблюдалась только у 29 (36,2%), без динамики и с отрицательной динамикой – 33 (41,3%) и 18 (22,5%) соответственно (рисунок 33). Однако данная зависимость не была статистически значимой ($p=0,3$).

Динамика неврологической симптоматики не зависела от количества пораженных долей, размеров опухоли, ее объема и степени злокачественности по классификации ВОЗ.

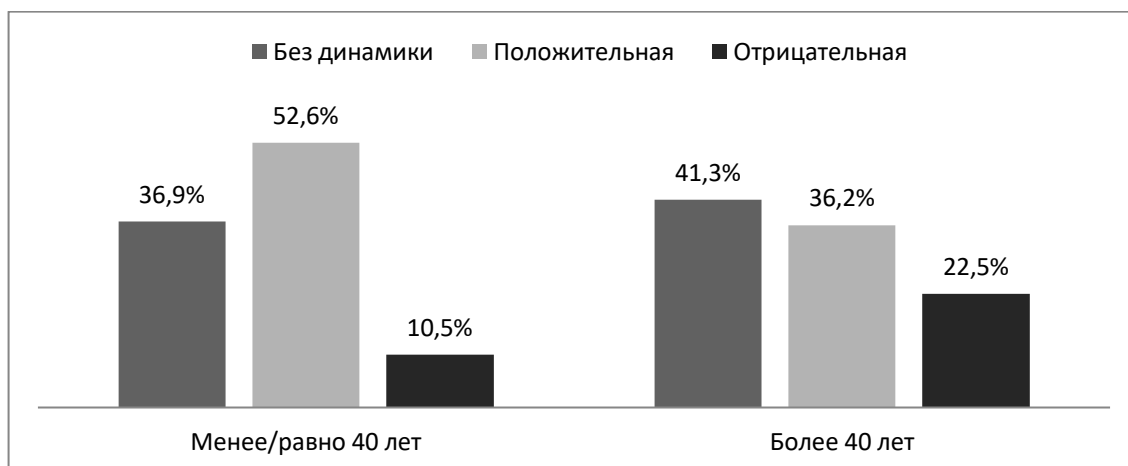


Рисунок 33. – Динамика неврологического статуса в послеоперационном периоде в зависимости от возраста пациентов

Отмечается тенденция к ухудшению неврологического статуса при поражении срединных структур больших полушарий ($p=0,09$). Так, при отсутствии поражения базальных ядер и мозолистого тела отрицательная динамика отмечалась у 5 (12,2%) из 41, а при наличии – 10 (33,3%) из 30 больных (рисунок 34).

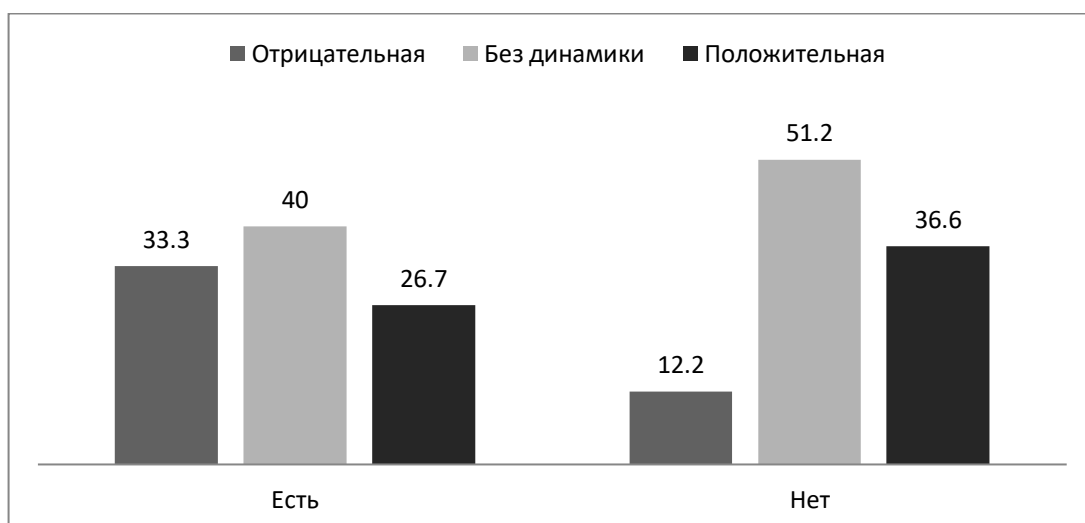


Рисунок 34. – Динамика неврологического статуса в зависимости от наличия поражения срединных структур головного мозга

Гипертензионный синдром в предоперационном периоде наблюдался у 36 (36,4%) пациентов, его полного регресса удалось достичь у 25 (69,4%), частичного – у 9 (25%), в 2 (5,6%) наблюдениях гипертензионный синдром после операции остался без динамики. Еще в 2 случаях синдром внутричерепной гипертензии был диагностирован после повторного оперативного вмешательства и был связан с выраженным отеком вокруг ложа удаленной опухоли.

Динамика внутричерепной гипертензии существенно не зависела от размеров опухоли. Однако при опухолях среднего размера (все линейные размеры более 20 мм, но не превышают 40 мм): частичный либо полный регресс внутричерепной гипертензии наблюдался у всех пациентов с гипертензионным синдромом – 6 (100%), при опухолях больших и гигантских размеров положительная динамика наблюдалась у 12 (85,7%) и 8 (88,9%) больных соответственно. При проведении статистического анализа данная зависимость не была достоверной ($p=0,7$).

Судорожный синдром перед операцией был диагностирован у 42 (42,4%) пациентов, в послеоперационном периоде припадки не наблюдались, либо стали значительно реже у 37 (88,1%) пациентов. У 1 пациента, у которого перед операцией эпилептических припадков не было, отмечалось их появление. У 1 (2,4%) больного наблюдалось выраженное учащение припадков. В 4 (9,5%) случаях судорожный синдром остался без динамики. Положительная динамика по данным ЭЭГ была зарегистрирована у 19 (76%) пациентов из 25 больных, у которых перед операцией судорожная активность была зафиксирована по данным нейрофизиологического обследования, в 6 (24%) пароксизмальный очаг сохранялся. В 2 случаях судорожные формы активности были зафиксированы только после повторной операции.

Динамика судорожного синдрома существенно не зависела от поражения функционально значимых структур головного мозга. Однако у всех 11 (100%) пациентов, у которых отмечался судорожный синдром и отсутствовало вовлечение в опухоль коры и срединных структур больших полушарий, в послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика. При

прорастании коры, либо срединных структур положительная динамика была достигнута в 8 (88,9%) и 12 (80%) наблюдениях соответственно. При сочетанном поражении коры, мозолистого тела и базальных ядер улучшение наблюдалось у 12 (85,7%) пациентов. Данная зависимость не была статистически значимой ($p=0,3$).

Динамика эпилептического синдрома значительно не отличалась в зависимости от размеров, объема опухоли, степени ее злокачественности по классификации ВОЗ и количества пораженных долей.

У большинства пациентов – 62 (62,6%) моторные функции остались на прежнем уровне. Положительная динамика была зафиксирована у 12 (27,9%) больных с двигательными нарушениями, при этом у 4 (9,3%) пациентов парез регрессировал полностью. У 15 (34,9%) пациентов отмечалась отрицательная динамика, у 6 (6,1%) – моторные нарушения возникли после проведенной операции.

Имеется тенденция ($p=0,08$) к более благоприятным результатам в отношении моторного неврологического дефицита при отсутствии вовлечения в опухоль функционально значимых структур больших полушарий головного мозга (рисунок 35).

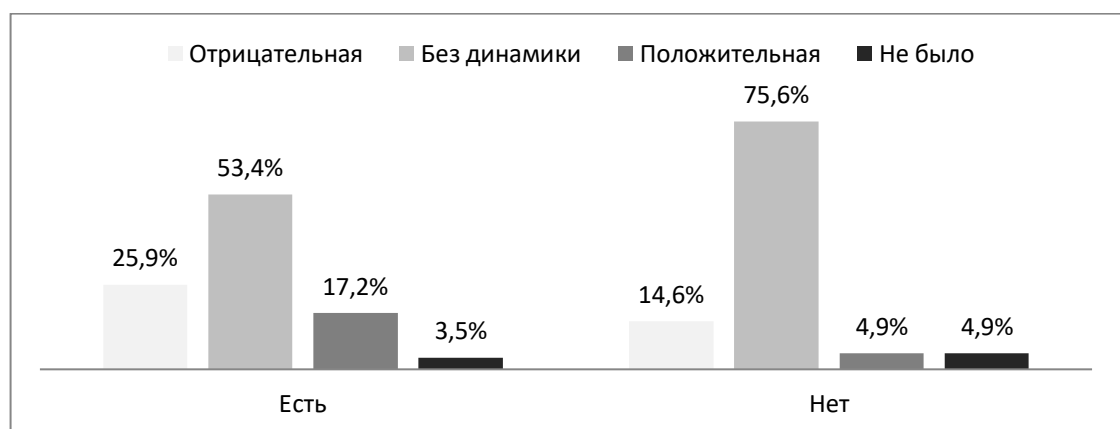


Рисунок 35. – Динамика моторного неврологического дефицита в зависимости от вовлечения в опухоль функционально значимых структур

Наблюдалась тенденция к ухудшению моторного неврологического дефицита у пациентов с опухолями IV степени злокачественности по классификации ВОЗ ($p=0,08$), что связано с более агрессивным ростом глиом IV степени (рисунок 36).

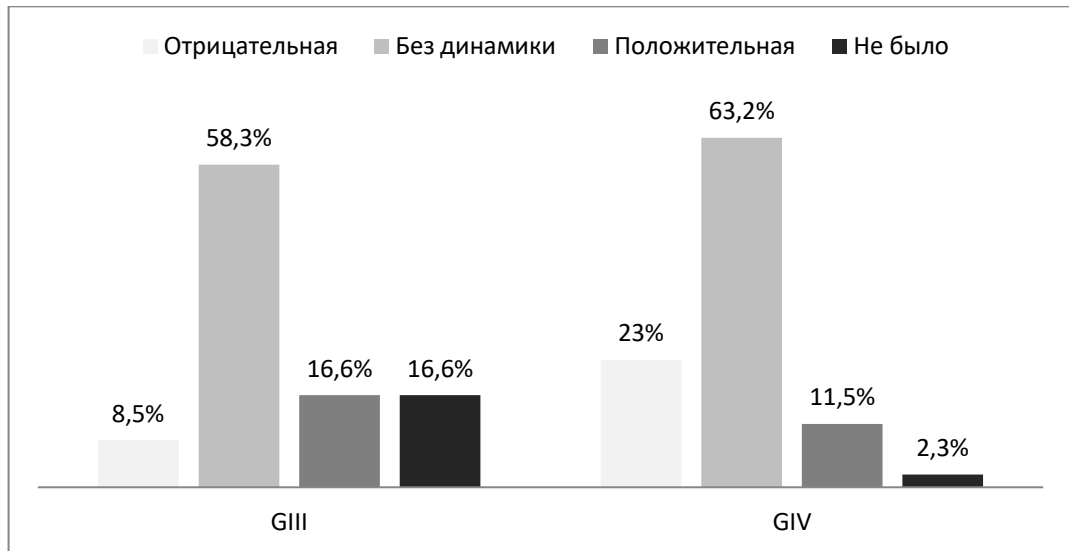


Рисунок 36. – Динамика пирамидной симптоматики в зависимости от степени злокачественности опухоли

У 24 (88,9%) пациентов с чувствительными нарушениями в послеоперационном периоде динамики не наблюдалось, полный регресс был достигнут у 2 (7,4%) пациентов, ухудшение или появление расстройств чувствительности – по 1 пациенту соответственно.

У большинства пациентов с расстройствами речи – 28 (77,8%) наблюдений, афазия осталась на дооперационном уровне, в 7 (19,4%) отмечалась положительная динамика, при этом у 3 (8,3%) больных афатические нарушения регрессировали полностью. В 1 (2,8%) наблюдении речевые нарушения выросли, в 5 (5,1%) случаях отмечалось их появление.

4.1.1 Анализ осложнений и летальных исходов после операций

Из 99 больных с продолженным ростом злокачественных глиом у 26 (26,3%) в раннем послеоперационном периоде возникли осложнения, 7 (7,1%) пациентам потребовалось проведение повторного оперативного вмешательства.

У 14 пациентов развились воспалительные осложнения ЦНС, у 10 из них наблюдался менингит, который был купирован проведением антибиотикотерапии. У 4 пациентов воспалительные осложнения центральной нервной системы потребовали проведения повторного оперативного вмешательства: 1 больному в связи с нагноением послеоперационной раны и несостоятельности швов была выполнена ревизия и удаление костного лоскута, в 1 наблюдении раневая инфекция сопровождалась развитием мениговентрикулита, в связи с чем была выполнена ревизия послеоперационной раны и удаление костного лоскута, а также установка наружного вентрикулярного дренажа по Арндту, еще у одного больного наличие мениговентрикулита стало показанием к установке наружного вентрикулярного дренажа без ревизии послеоперационной раны.

В 2 наблюдениях в связи с развитием в послеоперационном периоде окклюзионной гидроцефалии была имплантирована вентрикулоперитонеальная шунтирующая система; в одном – наличие раневой ликвореи потребовало удаления титанового сетчатого импланта.

Внутричерепные кровоизлияния отмечались у 8 пациентов: по одному субдуральной гематомы, субарахноидального кровоизлияния и кровоизлияния в базальные ядра, не потребовавшие проведения оперативного вмешательства; в одном наблюдении в связи с кровоизлиянием в остатки опухоли была проведена ревизия и удаления остатков опухоли с гематомой. Так же отмечалось по 2 наблюдения кровоизлияния в желудочковую систему и в ложе удаленной опухоли, реоперация в данных случаях не проводилась. У 1 пациента на фоне гнойного менингита развилось кровоизлияние в остаточный фрагмент опухоли в сочетании с прорывом крови в желудочки. После проведенной консервативной терапии больной скончался.

Острые нарушения мозгового кровообращения отмечались у 4 пациентов. В 1 наблюдении ОНМК наблюдалось контрлатерально оперативному вмешательству. Проведенная консервативная терапия позволила компенсировать состояние данного пациента. У 1 больного нарушение кровообращения развилось ипсилатерально операции и распространилось на мозолистое тело, что, несмотря на проводимую консервативную терапию, стало причиной летального исхода. В 2 наблюдениях с ишемией ствола головного мозга пациентам проводилась ревизия послеоперационной раны и удаление костного лоскута, однако не смотря на весь комплекс проводимого лечения больные скончались.

У 10 пациентов отмечались осложнения со стороны органов дыхания (пневмония, трахеобронхит), у 3 из них наблюдалась тромбоэмболия легочной артерии. У 4 пациентов в послеоперационном периоде развилась сердечная недостаточность. Со стороны органов желудочно-кишечного тракта – по 1 случаю перитонита и язвы желудка с кровотечением. Воспалительные заболевания мочевыводящей системы наблюдались у 5 пациентов.

После повторного оперативного вмешательства умерло 4 из 99 пациентов, послеоперационная летальность составила 4%. Причины летальных исходов представлены в таблице 15.

Таблица 15. – Причины летальных исходов

Причина летального исхода	Количество наблюдений
Острое нарушение мозгового кровообращения	3
Кровоизлияние в оставшийся фрагмент опухоли и желудочковую систему	1
Итого:	4

4.1.2. Анализ динамики качества жизни после повторных операций

У 11 пациентов проводилась 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).

Последняя версия EORTC QLQ C-30 состоит из нескольких шкал:

1. Шкала общего состояния здоровья и уровня качества жизни (QL2)
2. пять функциональных шкал, отражающих физический (PF2), ролевой (RF2), эмоциональный (EF), когнитивный (CF) и социальный статус (SF);
3. Три симптоматических шкалы и шесть дополнительных симптомов, включающих утомляемость (FA), тошноту и рвоту (NV), боль (PA), одышку (DY), бессонницу (SL), снижение аппетита (AP), задержку стула (CO), диарею (DI), финансовые трудности (FI)

В нашем исследовании мы проводили оценку динамики показателей общего состояния здоровья/качества жизни и функционального статуса.

Все шкалы с применением специализированных формул были линейно преобразованы, так что результаты варьировали в диапазоне от 0 до 100 баллов.

Для шкалы общего здоровья применялась формула $S = \{(RS - 1) / range\} \times 100$, где S – это заключительная оценка, RS – предварительная оценка, $range$ – разница (диапазон) между максимально возможными значениями RS . Предварительная оценка (RS) рассчитывалась исходя из формулы $RS = (I1 + I2 + \dots + In) / n$, где I - показатель (числовое значение ответа из опросника), n - количество показателей (ответов).

Для функциональной шкалы используется формула, подобная вычислению качеству жизни: $S = \{1 - (RS - 1) / range\} \times 100$.

Более высокие баллы для функциональной шкалы и для уровня общего состояния здоровья соответствуют более высокому уровню функциональной активности и качества жизни пациентов. Полученные показатели были

статистически обработаны методом критерия Вилкоксона для двух зависимых переменных.

При анализе полученных данных было выявлено 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 37).

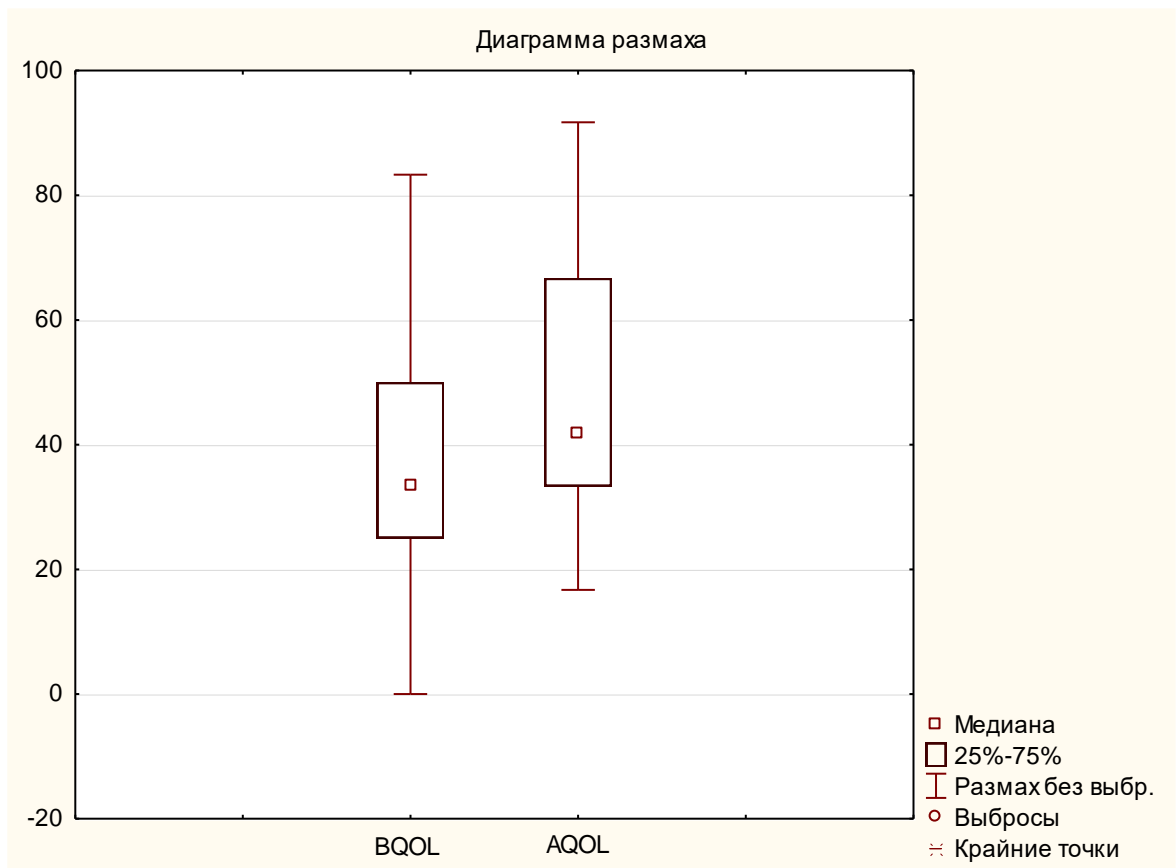


Рисунок 37. – Динамика качества жизни до (BQOL) и после (AQOL) повторной операции

Физический статус пациентов после оперативного вмешательства был несколько выше, чем в дооперационном периоде, однако, эти различия не были статистически значимыми ($p=0,39$). Медиана физического статуса до резекции составила 46,7 в диапазоне от 13,3 до 86,7, после – 53,3 в диапазоне от 0 до 93,3 (рисунок 38).

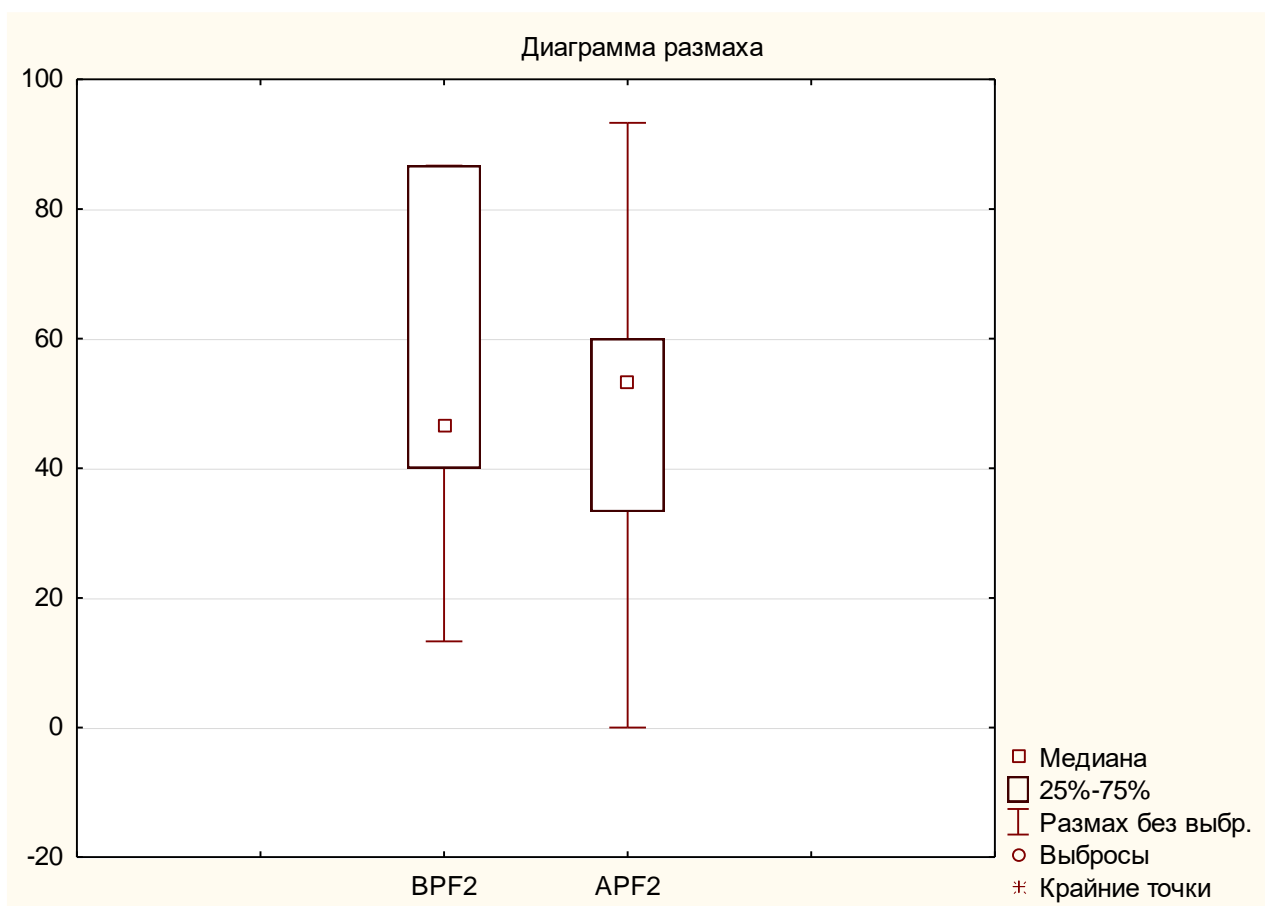


Рисунок 38. – Динамика функционального статуса до (BPF) и после (APF) повторной операции

Изменения ролевого, эмоционального, когнитивного и социального статуса так же не были статистически значимыми (таблица 16).

Таблица 16. – Динамика функционального статуса до и после повторного оперативного вмешательства

Шкала/статус	До операции			После операции		
	Me	Min	Max	Me	Min	Max
Физический	46,7	13,3	86,7	53,3	0	93,3
Ролевой	33,3	0	100	33,3	0	100
Эмоциональный	50	33,3	100	58,3	16,7	100
Когнитивный	66,7	0	100	66,7	16,7	100
Социальный	66,7	0	100	66,7	0	100

Таким образом, 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.

ГЛАВА 5. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ.
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПОКАЗАТЕЛИ
ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОДОЛЖЕННЫМ
РОСТОМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

5.1 Анализ отдаленных результатов применения методик, не входящих
в стандарт терапии злокачественных глиом

Основным принципом при формировании групп исследования было добавление одного или обоих методов – фотодинамической терапии (ФДТ) и иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток (ИТ) к стандартным методам адъювантной терапии (лучевая и химиотерапия) злокачественных глиальных опухолей. В результате этого было сформировано 4 группы больных:

1 группа – пациенты, которым проводилось только лечение, входящее в стандартную терапию 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.

Распределение пациентов по группам представлено в таблице 17. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести состояния и функциональному статусу пациентов по шкале Karnofsky при поступлении в стационар.

Таблица 17. – Распределение пациентов по группам

Группа	Число пациентов
1 группа	65 наблюдений
2 группа	22 наблюдения
3 группа	9 наблюдений
4 группа	3 наблюдения

В первой и четвертой группе преобладали женщины, в третьей группе – мужчины, во второй группе по полу пациенты разделились поровну. Различия групп по полу не были статистически значимы ($p=0,87$) (рисунок 39).

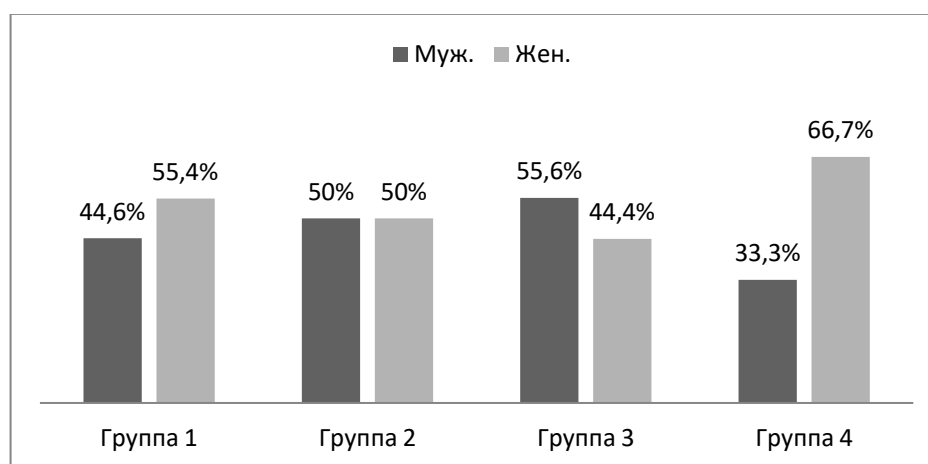


Рисунок 39. – Распределение пациентов в группах по полу

Во всех группах преобладали пациенты старше 40 лет (рисунок 40). Различия групп по возрасту не были статистически значимы ($p=0,43$).

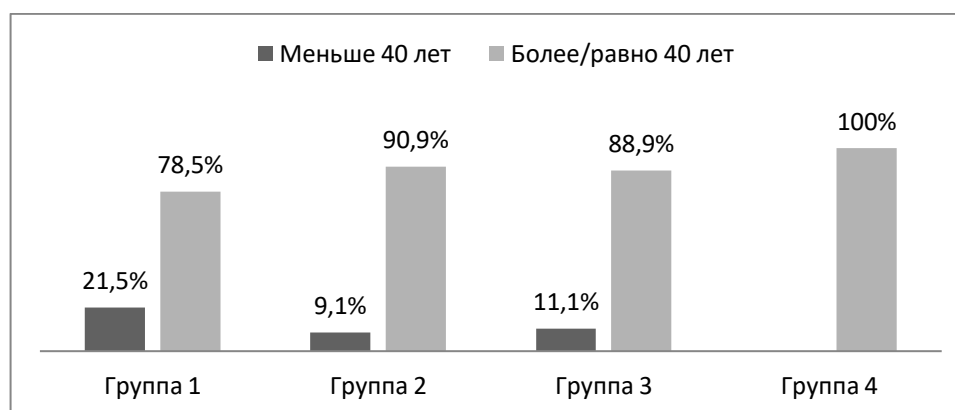


Рисунок 40. – Распределение пациентов в группах по возрасту

Во всех группах при поступлении в институт у пациентов преобладала средняя степень тяжести состояния, однако, в четвертой группе наблюдались пациенты в удовлетворительном состоянии. Тем не менее, данное различие было статистически достоверным только между четвертой и остальными группами ($p < 0,05$). Между первой, второй и третьей группами статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (рисунок 41).

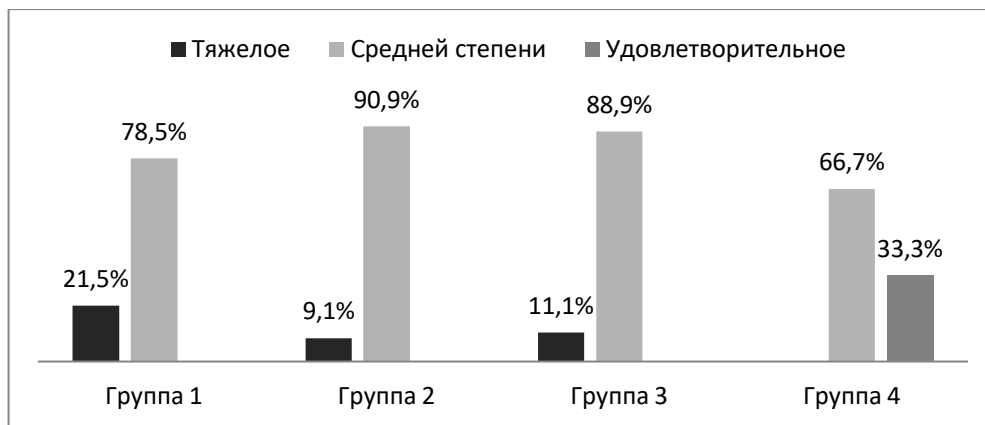


Рисунок 41. – Распределение пациентов в группах по тяжести состояния на момент поступления

При оценке функционального статуса по шкале Karnofsky на момент поступления в стационар во всех группах, кроме первой, преобладали пациенты с оценкой от 70 баллов и выше (рисунок 42). При проведении статистического анализа статистически значимых различий по функциональному состоянию получено не было ($p = 0,8$).

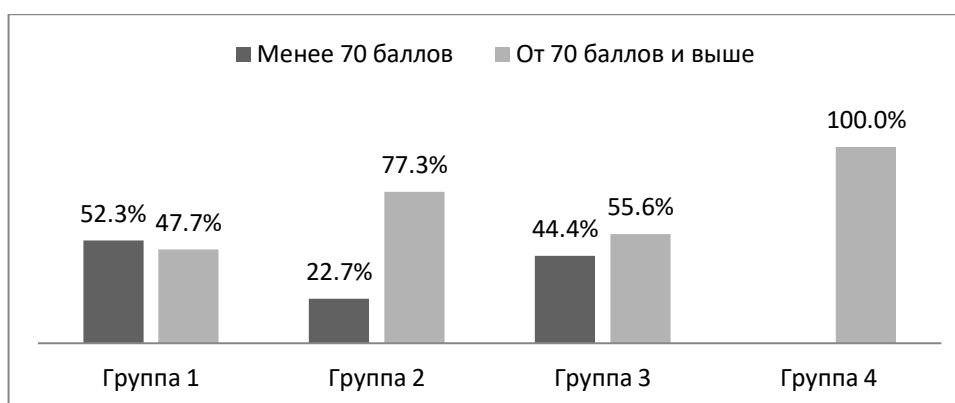


Рисунок 42. – Распределение пациентов в группах по функциональному состоянию по шкале Karnofsky на момент поступления

По гистологическому диагнозу во всех группах преобладал продолженный рост глиом IV степени злокачественности, в частности глиобластом (рисунок 43). Группы были сопоставимы по степени злокачественности опухолей ($p=0,23$).

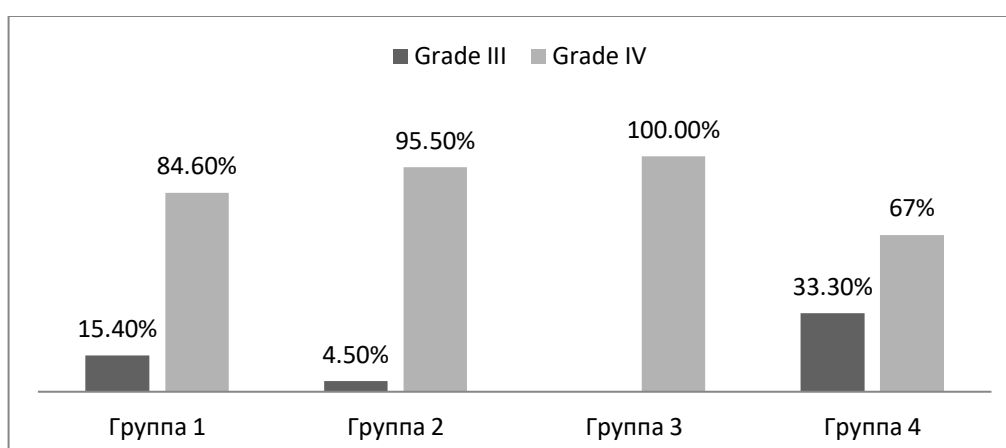


Рисунок 43. – Распределение пациентов в группах по степени злокачественности опухолей

В первой и третьей группах было подавляющее количество пациентов с одиночными новообразованиями больших и очень больших размеров (когда один или несколько линейных размеров по данным МРТ до оперативного вмешательства был более 40 и 60 мм соответственно), во второй и четвертой группах также было достаточно большое количество пациентов с опухолями средних размеров (когда один или несколько размеров превышает 20 мм), но данные различия не были статистически достоверными ($p=0,17$) (рисунок 44).

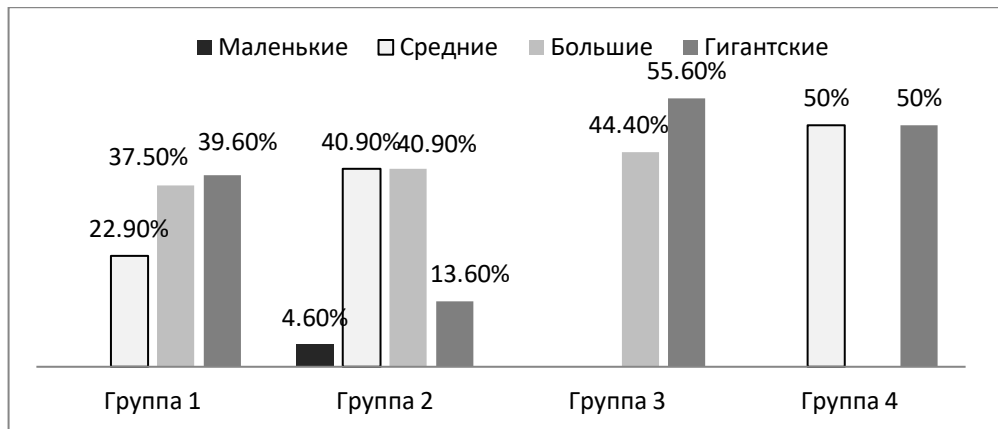


Рисунок 44. – Распределение пациентов в группах по размерам опухолей

Все группы были однородны по степени радикальности удаления образования и функциональному состоянию по шкале Karnofsky после оперативного лечения, а также адъювантной терапии после повторного оперативного вмешательства.

Во второй и четвертой группах преобладали пациенты с тотальной степенью радикальности, в третьей – с частичной, в первой группе тотальная, субтотальная и частичная степень резекции разделились примерно поровну, однако, данные различия не были статистически значимыми ($p=0,48$) (рисунок 45).

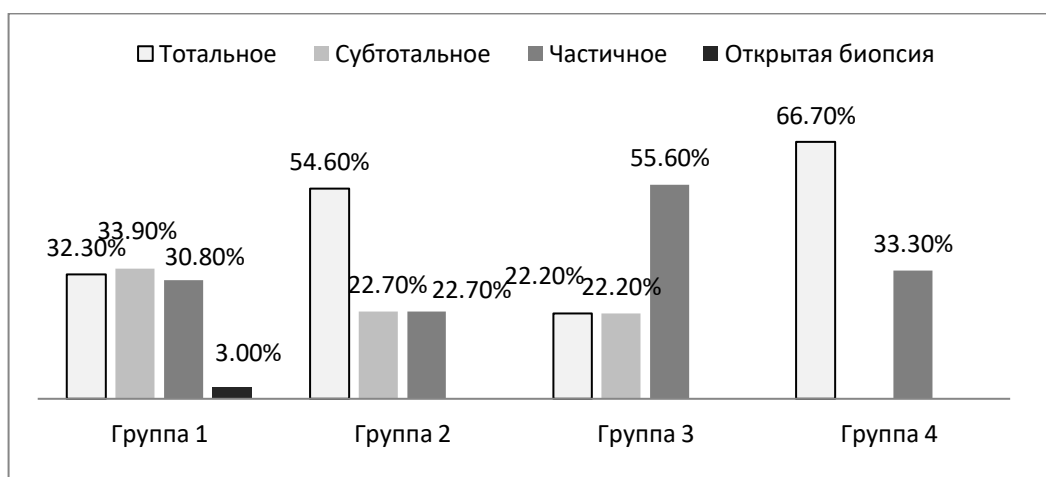


Рисунок 45. – Распределение пациентов в группах по степени резекции опухолей

Группы были сопоставимы по шкале Karnofsky после операции ($p=0,77$) (рисунок 46).

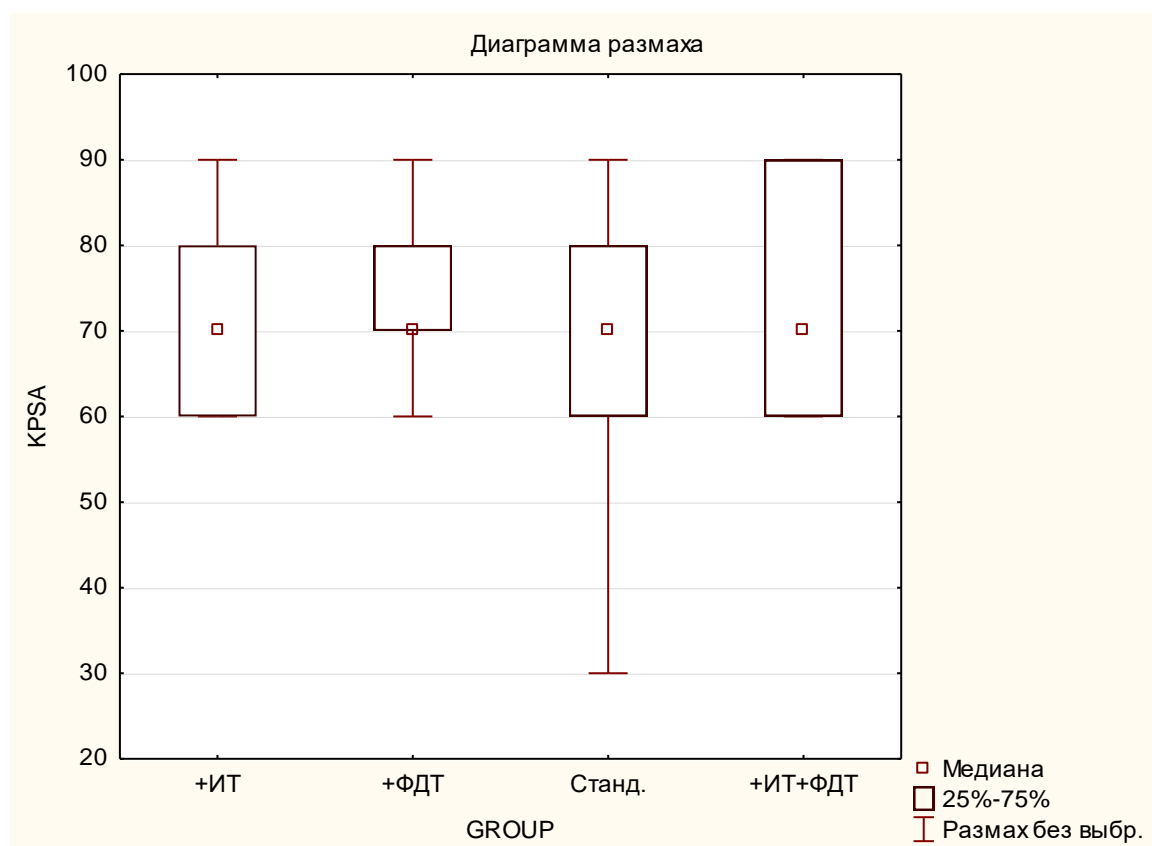


Рисунок 46. – Распределение пациентов в группах по функциональному состоянию по шкале Karnofsky после операции

В первой группе адъювантную терапию не получили 11 (25,6%) пациентов с известным катамнезом, во второй группе – 4 (44,4%), в третьей – 1 (20%), в четвертой группе химио- и лучевую терапию изолированно/сочетано получили все пациенты. При анализе полученных результатов статистически достоверных различий получено не было ($p=0,76$) (рисунок 47).

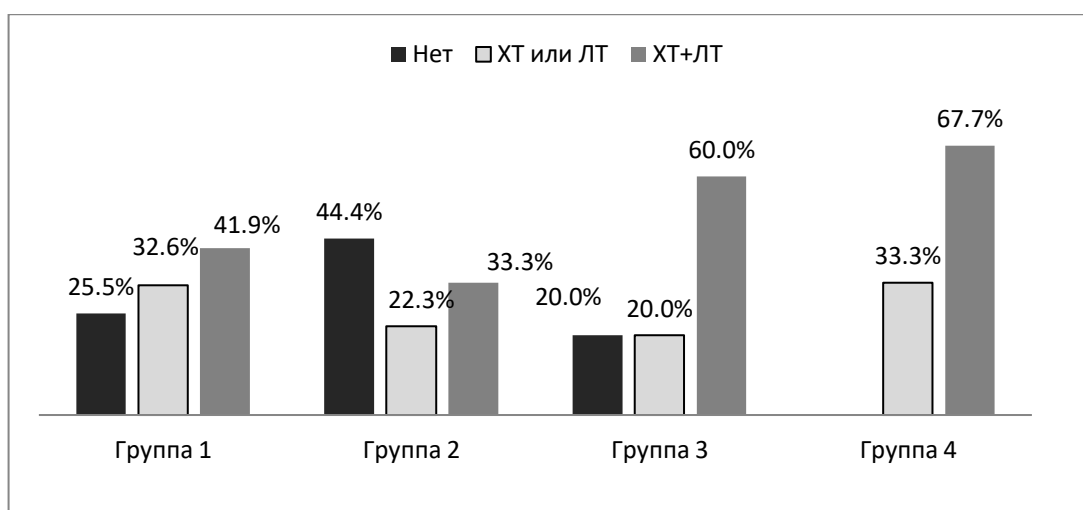


Рисунок 47. – Распределение пациентов в группах по послеоперационной адьювантной терапии

Для определения эффективности методик лечения, не входящих в стандартную терапию (фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток), проводился сбор катamnестические данные пациентов (рисунок 48) и анализ отдаленных результаты лечения.

Отдаленными результатами считались катamnестические сведения, полученные через 3 месяца после оперативного вмешательства и позднее.

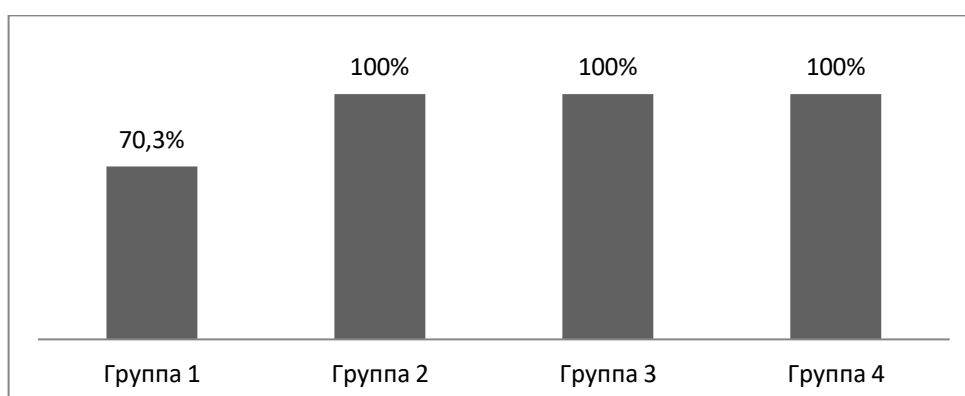


Рисунок 48. – Распределение групп пациентов по степени полноты собранности катamnестических данных

Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от применяемого лечения представлена на рисунок 49.

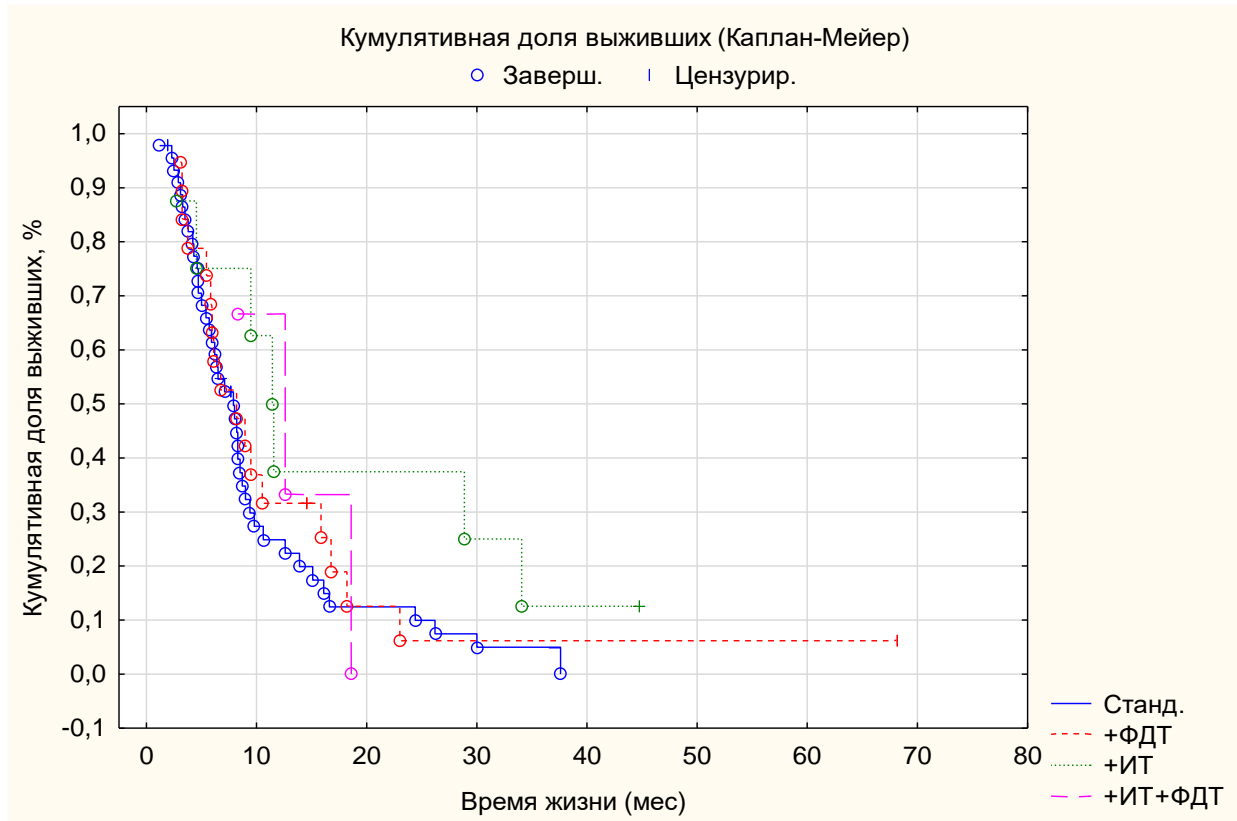


Рисунок 49. – Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от применяемого лечения

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 3 (стандартное лечение+ИТ) и 4 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 4 группе (стандартное лечение+ИТ+ФДТ) было всего 3 пациента, и данный результат не

был статистически достоверным. МВ после повторной операции во 2 группе (стандартное лечение+ФДТ) существенно не отличалась от показателей выживаемости в первой группе (стандарт) и составила 8,2 мес.

Ввиду малого количества пациентов в группах, в которых помимо стандартного лечения применялись методики, не входящие в стандартную адъювантную терапии, статистически значимых различий в выживаемости не получилось. Однако при сравнении показателей выживаемости после 6 мес. в 1 группе (стандартное лечение) и 3 группе (стандартная терапия+ИТ) отмечается тенденция к улучшению отдаленных результатов при применении ИТ ($p=0,06$).

На рисунке 50 представлено распределение пациентов по группам в зависимости от количества пациентов, которые пережили рубеж в 12 и 24 мес. Отмечается достаточно высокая однолетняя выживаемость во 2 группе и 2-х летняя выживаемость в 3 группе. Ввиду малого количества пациентов в 4 группе, результат, представленный на диаграмме, достоверно оценить не представляется возможным.

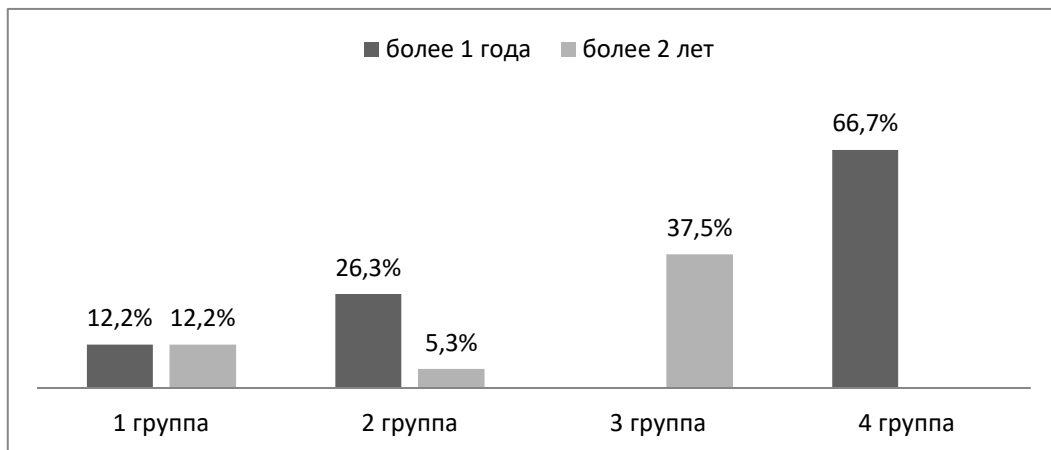


Рисунок 50. – Распределение пациентов по группам в зависимости от количества пациентов, которые пережили рубеж в 12 и 24 мес.

Приводим клинические примеры

Группа 1.

Пациентка В-ва, 31 лет, (ИБ №1429-2017), находилась на лечении в отделении нейроонкологии №4 РНХИ им.проф. А. Л. Поленова с 19.06.2017 по 03.07.2017 с диагнозом: Продолженный рост глиобластомы правой лобной доли с распространением в передние отделы мозолистого тела. Состояние после комбинированного лечения: КПТЧ в правой лобно-височной области, микрохирургического удаления опухоли от августа 2015 г., от 31.07.2015 г., курса лучевой терапии (60 Гр), 6 курсов химиотерапии темодалом. Продолженный рост опухоли.

При поступлении больная предъявляла жалобы на слабость левых конечностей, редкие головные боли давящего характера, судорожные приступы с потерей сознания.

Из анамнеза известно, что в июне 2015 года у пациентки появились интенсивные головные боли, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. При обследовании на МРТ головного мозга выявлена опухоль правой лобной доли с распространением в передние отделы мозолистого тела, размерами 52x49x38 мм. В августе 2015 присоединилась диплопия. Осмотрена офтальмологом, была выявлена гиперемия дисков зрительных нервов. 10.08.2015 оперирована в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова: КПТЧ в правой лобно-височной области, микрохирургическое удаление опухоли. Гистологическое заключение №9299-9310/15: глиобластома, степень анаплазии IV. В неврологическом статусе на момент выписки без общемозговой и очаговой неврологической симптоматики. Было проведено 6 курсов химиотерапии темодалом, курс лучевой терапии (60 Гр). В декабре 2016 года во время сеанса химиотерапии возник генерализованный судорожный приступ. С того момента принимала Депакин-хроно. Приступы повторялись с частотой 1 раз в 2-3 месяца. С середины мая 2017 стала отмечать постепенно нарастающую слабость в левых конечностях, более выраженную в

руке. На МРТ головного мозга от 13.06.2017 выявлен продолженный рост опухоли.

При поступлении состояние больного стабильное, компенсированное по витальным функциям, оценка по шкале Karnofsky 60 баллов. Неврологический дефицит при поступлении был представлен глубоким левосторонним гемипарезом до 1 балла в руке, 3 баллов в ноге, симптомами орального автоматизма.

По данным МРТ головного мозга от 13.06.2017 – кистозно-солидное образование правой лобной доли, размерами 83x60x38 мм. с перифокальным отеком, прорастающее передние отделы мозолистого тела. Срединные структуры смещены вправо на 7 мм. Водянки нет (рисунок 51).

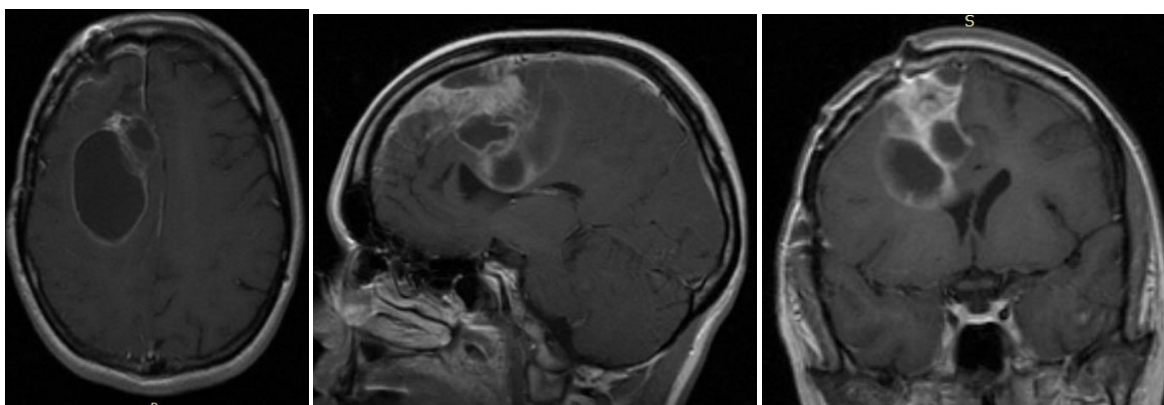


Рисунок 51. – МРТ головного мозга пациентки В-вой. до оперативного вмешательства

21.06.2017 пациентке было выполнено оперативное вмешательство: повторная КПТЧ в правой лобно-теменной области, микрохирургическое тотальное удаление опухоли под контролем моторного картирования и УЗ-навигации. Гистологическое заключение №6141-53/17 - глиобластома. Grade IV.

Спиральная компьютерная томограмма головного мозга (контроль) от 22.06.2017: Срединные структуры не смещены. Постоперационная полость, заполненная ликвором и воздухом в области удаленной опухоли. (рисунок 52).

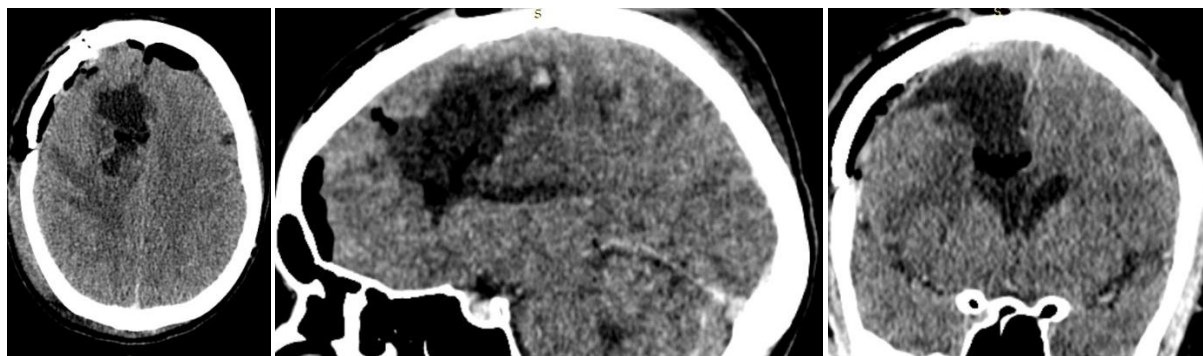


Рисунок 52. – СКТ головного мозга пациентки В-вой после оперативного вмешательства

Послеоперационный период протекал гладко. Пациент выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии (оценка по шкале Karnofsky 80 баллов). В неврологическом статусе отмечался регресс имеющихся в дооперационном периоде неврологических нарушений (полный регресс гемипареза).

В послеоперационном периоде прошла курс лучевой терапии (50 Гр), химиотерапия не проводилась. При контрольной МРТ головного мозга от 04.10.2017 в правой лобной доле на уровне доступа отмечается зона кистозных послеоперационных изменений, кпереди от нее определяется участок с гетерогенным накоплением контрастного вещества, размерами 53x33x32 мм (рисунок 53). По данным ПЭТ-КТ головного мозга с метионином от 11.10.2017: на стыке правых лобной и теменной долей кпереди от кисты визуализируется очаг повышенного неоднородного накопления РФП (ИН=4,7).

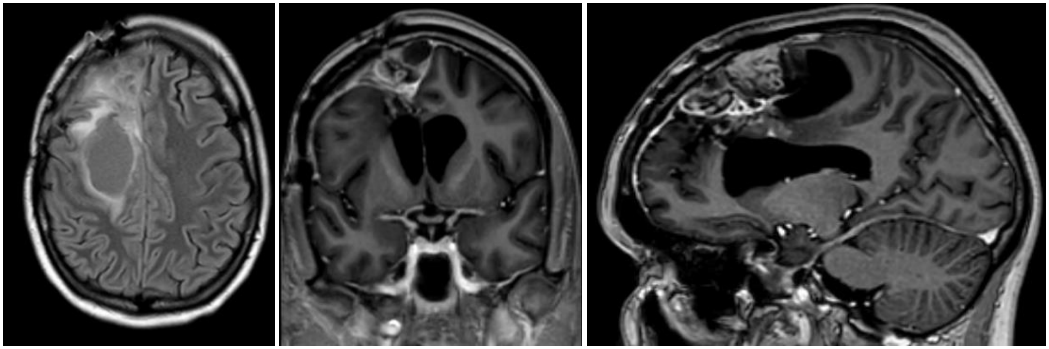


Рисунок 53. – МРТ головного мозга пациентки В-вой. через 4,5 мес. после оперативного вмешательства (перед третьей операцией)

Пациентка 18.10.2017 была повторно госпитализирована в отделение нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с жалобами на умеренную слабость левых конечностей, судорожные приступы с потерей сознания. Состояние при поступлении компенсированное по витальным функциям. По шкале Карновского 70 баллов. В неврологическом статусе эписиндром, умеренный левосторонний гемипарез до 4 баллов.

26.10.2017 выполнена операция - повторная КПТЧ в правой лобно-теменной области, микрохирургическое удаление опухоли с применением УЗ-навигации.

На МРТ головного мозга 27.10.2017(контроль): определяется участок накопления контрастного вещества в медиальных отделах правой лобной доли (степень радикальности - частичное удаление (рисунок 54)).

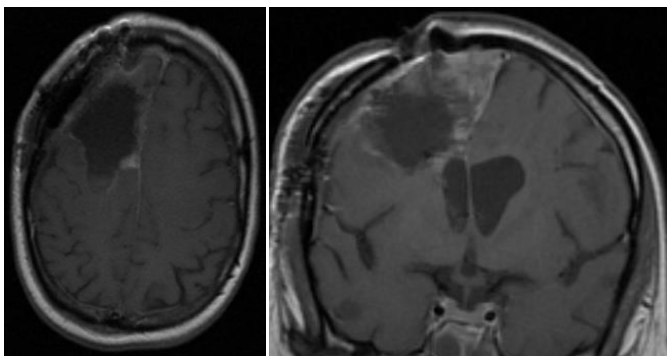


Рисунок 54. – МРТ головного мозга пациентки В-вой. после третьей операции

Пациентка обсуждена консилиумом врачей отделения, в связи с наличием большого фрагмента остаточной опухоли было принято решение о проведении оперативного вмешательства - микрохирургического удаления опухоли, которое было выполнено 07.11.2017.

Гистологическое заключение 12072-85/17: глиобластома. Grade IV.

На контрольной МРТ головного мозга от 09.11.2018 – тотальное удаление опухоли (рисунок 55).

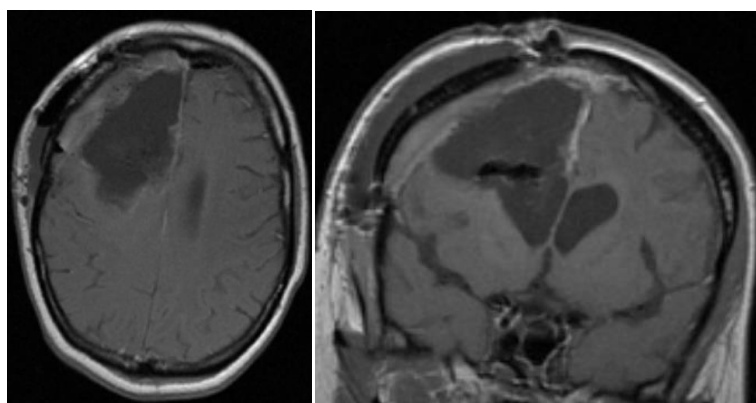


Рисунок 55. – МРТ головного мозга пациентки В-вой. после четвертой операции

Пациентка выписана в компенсированном состоянии (по шкале Карновского 90 баллов). В неврологическом статусе без нарастания очаговой симптоматики.

Пациентка на момент окончания исследования жива (оценивалась как цензурированная). Проходит третий курс химиотерапии темодалом. Продолжительность жизни после первой операции – 30 мес., после первой рекраниотомии – 7,6 мес. По данным МРТ головного мозга – продолженный рост опухоли (рисунок 56).

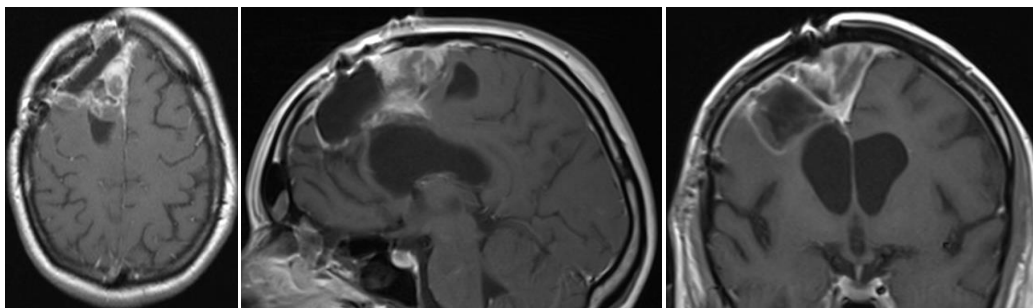


Рисунок 56. – Контрольное МРТ головного мозга пациентки В-вой через 3 мес. после последней операции.

Группа 2.

Пациентка Л-ва, 59 лет (ИБ №2852-2016), находилась на лечении в отделении нейроонкологии №4 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 23.11.2016 по 06.12.2016 гг. с диагнозом: Глиобластома левой лобной доли. Состояние после комбинированного лечения: удаления опухоли 02.09.2013, курса лучевой терапии (60 Гр), 7 курсов химиотерапии темодалом. Продолженный рост опухоли.

При поступлении предъявляла жалобы на нарушение речи, слабость в правых конечностях, больше в руке, шаткость при ходьбе.

Из анамнеза известно, что в сентябре 2013 появились нарушение речи, выраженная головная боль. При обследовании по данным МРТ головного мозга выявлена опухоль левой лобной доли. 02.09.2013 в КГБ №26 г. Санкт-Петербурга выполнена операция – КПТЧ левой лобно-теменной области, микрохирургическое удаление опухоли медиальных отделов левой лобной доли. Гистологическое заключение – глиобластома. Послеоперационный период протекал без осложнений. Был проведен курс лучевой терапии (60 Гр), 7 курсов химиотерапии темодалом. Наблюдалась у невролога по месту жительства. Регулярно выполняла контрольные нейровизуализационные исследования. Ухудшение с сентября 2016 с вышеуказанных жалоб. По данным МРТ головного мозга от 14.10.2016: продолженный рост опухоли левой лобной доли.

Состояние при поступлении стабильное, компенсированное по витальным функциям. По шкале Карновского 70 баллов. В неврологическом статусе:

смешанная афазия с преобладанием моторной, преимущественно правосторонняя пирамидная симптоматика (рефлекторная), апраксия в правых конечностях.

25.11.2016 была выполнена МРТ головного мозга - смещения срединных структур и водянки нет. Определяется объемное образование передних отделов левой лобной доли, неоднородно накапливающее контрастное вещество, размерами 39x36x31 мм, окруженная массивной зоной перитуморозного отека (рисунок 57).

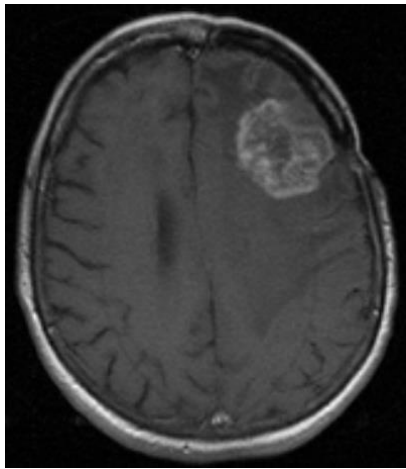


Рисунок 57. – МРТ головного мозга пациентки Л-вой до оперативного вмешательства

28.11.2016 пациентке выполнена операция – повторная КПТЧ в левой лобной области, микрохирургическое удаление опухоли под контролем УЗ-навигации и с проведением ФДТ (180 Дж/см²).

Гистологическое заключение №12447-61/16: глиобластома. Grade IV.

По данным контрольной МРТ головного мозга 29.11.2016: срединные структуры смещены вправо на 5 мм. Передний рог правого бокового желудочка компримирован. После введения контрастного вещества отмечается сегментарное накопление последнего в области стенок послеоперационной полости (рисунок 58).

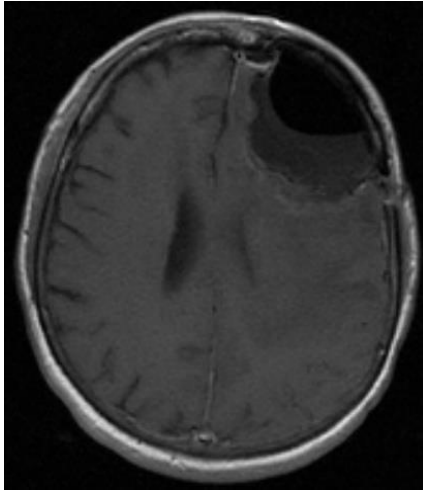


Рисунок 58. – МРТ головного мозга пациентки Л-вой после оперативного вмешательства (контроль)

Послеоперационный период протекал гладко. Состояние пациентки при выписке стабильное, компенсированное по витальным функциям. По шкале Карновского 70 баллов. В неврологическом статусе положительная динамика в виде регресса элементов моторной афазии.

Больной проведен курс лучевой терапии (60 Гр), 4 курса химиотерапии. На момент сбора катамнеза жива (в исследовании отмечена как цензурированная). Продолжительность жизни от первой операции – 54 мес., от повторной – 9,5 мес. По данным контрольной нейровизуализации продолженного роста опухоли не выявлено.

Группа 3.

Пациентка М-ва, 42 лет (ИБ №1404-2014) находилась на лечении в онкологическом отделении №4 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 26.05.2014 по 30.06.2014 гг. с диагнозом: Глиобластома правой теменной доли. Состояние после удаления опухоли от ноября 2013 г. Продолженный рост опухоли.

При поступлении предъявляла жалобы на головную боль, головокружение, шаткость при ходьбе, слабость в левых конечностях.

Из анамнеза известно, что в ноябре 2013 г. в связи с выраженной головной болью обратилась к неврологу по месту жительства. По данным нейровизуализации была верифицирована опухоль правой теменной доли. 02.11.2013 г. по месту жительства была выполнена краниотомия в правой теменной области, микрохирургическое удаление опухоли. Гистологическое заключение – глиобластома. В послеоперационном периоде отмечался регресс гипертензионной симптоматики. Химиотерапия и лучевая терапия не проводилась. С апреля 2014 отмечала возобновление головных болей, появились головокружение, снижение силы в левых конечностях. По данным МРТ головного мозга от 03.04.2014 – объемное образование в проекции правой теменной доли, размерами 50x55 мм, с неровными контурами, неоднородной структуры, солидно-кистозного строения. Смещение срединных структур влево на 6 мм (рисунок 59).

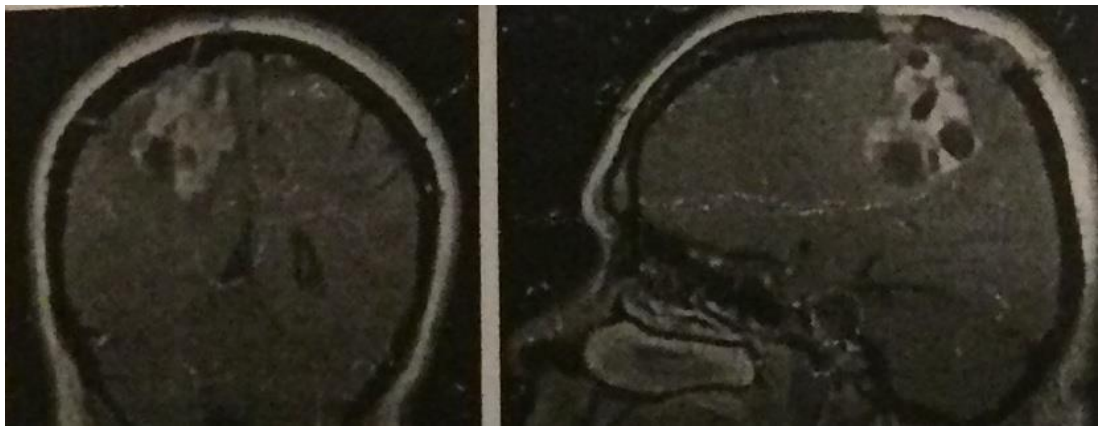


Рисунок 59. – МРТ головного мозга пациентки М-вой при поступлении (до оперативного вмешательства)

Состояние пациентки при поступлении стабильное, компенсированное по витальным функциям. По шкале Карновского 80 баллов. В неврологическом статусе отмечался левосторонний гемипарез до 3 баллов.

29.05.2014 пациентке выполнена операция – повторная КПТЧ в правой теменной области, микрохирургическое тотальное удаление опухоли.

Гистологическое заключение 6804-16/14 – глиобластома. Grade IV.

По данным контрольной МРТ головного мозга от 06.06.2014 – смещение срединных структур справа налево – 3 мм. Фрагментов опухоли и следов кровоизлияния в ложе опухоли нет.

Послеоперационный период протекал гладко. В неврологическом статусе без нарастания очаговой и общемозговой симптоматики. Пациентке в отделении проведено 3 курса специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток. Перенесла удовлетворительно, осложнений не отмечалось.

Выписана в удовлетворительном состоянии. По шкале Карновского 70 баллов. Адьювантная (химио- и лучевая терапия не проводилась). На момент сбора катамнеза больная жива (отмечена как цензурированная). Продолжительность жизни от первой операции составила 52 мес., от повторной - 44,7 мес. По данным контрольной нейровизуализации признаков продолженного роста опухоли нет.

Группа 4.

Пациент Б-в, 47 лет (ИБ №670-2015) находился на лечении в отделении РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 16.03.2015 по 06.04.2015 гг. с диагнозом: Глиобластома правых теменной и затылочной долей. Состояние после комбинированного лечения: КПТЧ в правой теменно-затылочной области, субтотального удаления опухоли от 13.08.2014, курса лучевой терапии (60 Гр), 5 курсов химиотерапии темодалом. Продолженный рост опухоли.

При поступлении предъявлял жалобы на выпадение поля зрения слева, головную боль.

Из анамнеза известно, что 30.07.2014 появилась выраженная головная боль. Обратился к неврологу по месту жительства. Проводилась консервативная терапия (НПВС) – без эффекта. 08.08.2014 была выполнена МРТ головного мозга, на которой выявлено объемное образование правых теменной и затылочной долей, смещение срединных структур на 7 мм. 11.08.2014 отметил резкое усиление головной боли, сопровождающейся рвотой, выпадением поля зрения

слева. Был госпитализирован в НИИ СМП им. И. И. Джанелидзе, где 13.08.2014 выполнено оперативное вмешательство – КПТЧ в правой теменно-затылочной области, микрохирургическое субтотальное удаление опухоли. Гистологическое заключение – глиобластома. Grade IV. Был проведен курс лучевой терапии (60 Гр), 5 курсов химиотерапии темодалом. По данным контрольной МРТ головного мозга от 04.03.2015 – глиобластома правых теменной и затылочной долей 74x43x36 мм. Смещения срединных структур нет.

При поступлении состояние стабильное, компенсированное по витальным функциям. По шкале Карновского 90 баллов. В неврологическом статусе – левосторонняя гемианопсия.

23.03.2015 пациенту выполнена повторная КПТЧ в правой теменно-затылочной области, микрохирургическое удаление опухоли под контролем УЗ-навигации и с применением ФДТ (180 Дж/м²).

Гистологическое заключение 3198-209/15: глиобластома с лечебным патоморфозом. Grade IV.

По данным контрольной МРТ головного мозга от 25.03.2015: смещения срединных структур и водянки нет. При контрастном усилении в проекции ложа удаленной опухоли определяется фрагмент опухоли размерами 29x18x15 мм.

Послеоперационный период протекал гладко. Проведен 1 курс специфической противоопухолевой иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток. Перенес удовлетворительно. Осложнений не отмечалось. Отмечалась положительная динамика в виде регресса общемозговой симптоматики.

Выписан в удовлетворительном состоянии. По шкале Карновского 90 баллов. В дальнейшем получил курс лучевой терапии (60 Гр), 7 курсов химиотерапии авестином.

Пациент умер 03.04.2016. Продолжительность жизни от первой операции составила 20 мес., от повторной – 12,6 мес.

5.2. Влияние различных факторов на выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом

5.2.1. Влияние возраста пациентов на отдаленные результаты лечения продолженного роста злокачественных глиом

Для анализа влияния возраста на показатели выживаемости в отдаленном периоде, все пациенты были поделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты моложе 40 лет (17 больных), во вторую – старше/равно 40 лет (82 больных). Группы были однородны по полу и функциональному состоянию пациентов по шкале Karnofsky при поступлении в стационар.

И в первой и во второй группах незначительно преобладали женщины (рисунок 60). При проведении статистического анализа статистически значимых различий получено не было ($p=0,63$).

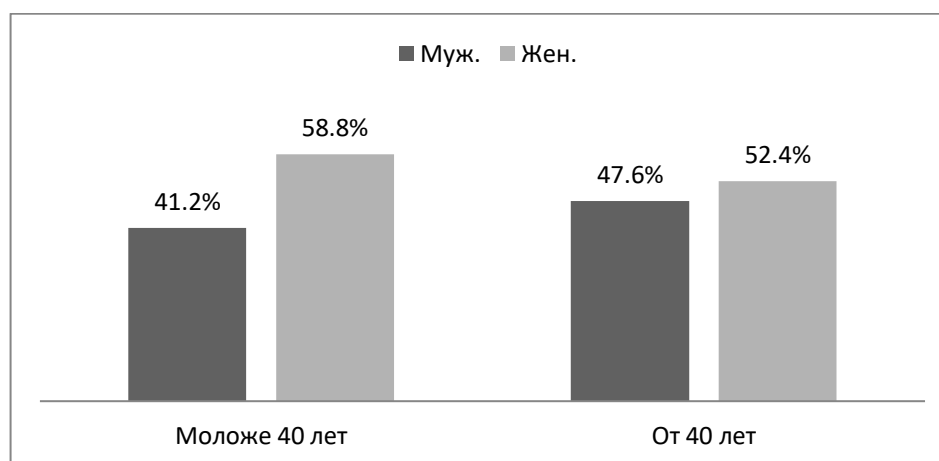


Рисунок 60. – Распределение пациентов в группах в зависимости от пола

В группе более молодых пациентов функциональное состояние по шкале Karnofsky при поступлении было несколько выше, чем во второй, однако, статистически достоверных различий получено не было ($p=0,17$) (рисунок 61). Медиана функционального состояния и в первой и во второй группах составила 70 баллов.

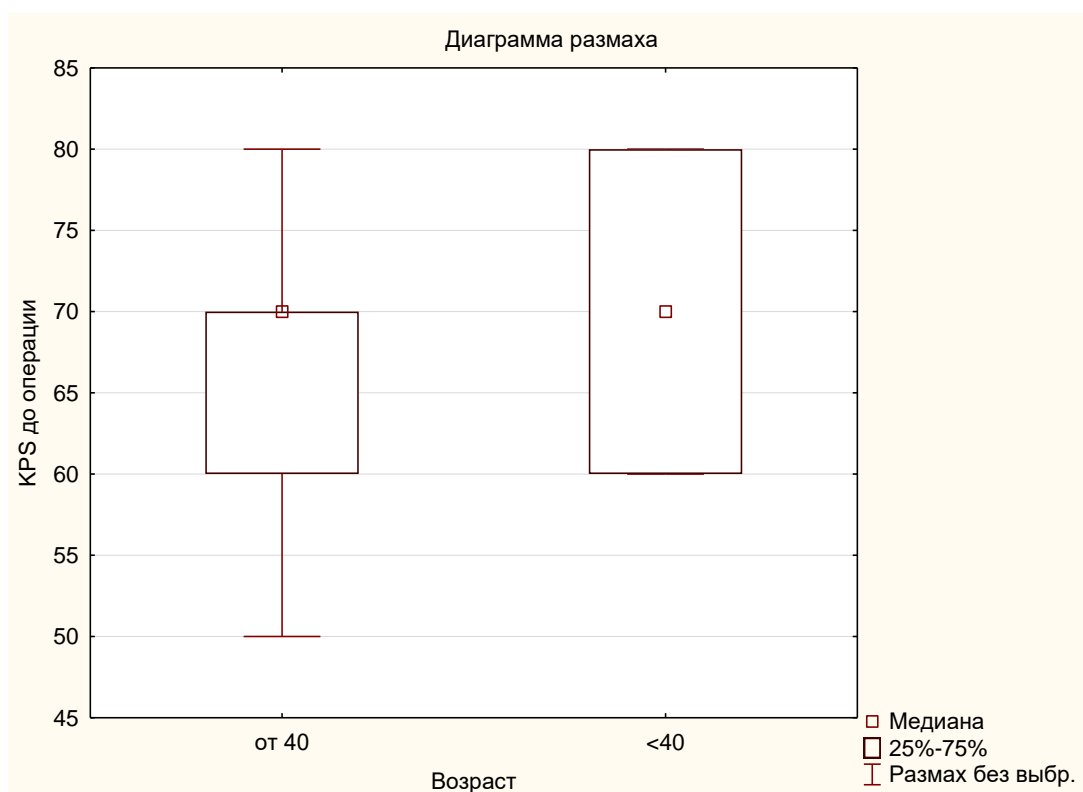


Рисунок 61. – Распределение пациентов в группах в зависимости от функционального состояния при поступлении

Группы были сопоставимы по тяжести состояния при поступлении ($p=0,35$) (рисунок 62).



Рисунок 62. – Распределение пациентов в группах в зависимости от тяжести состояния при поступлении

Большинство пациентов в обеих группах получали лечение, входящее в стандарт терапии злокачественных глиом. Статистически значимых различий при проведении анализа не наблюдалось ($p=0,43$) (рисунок 63).

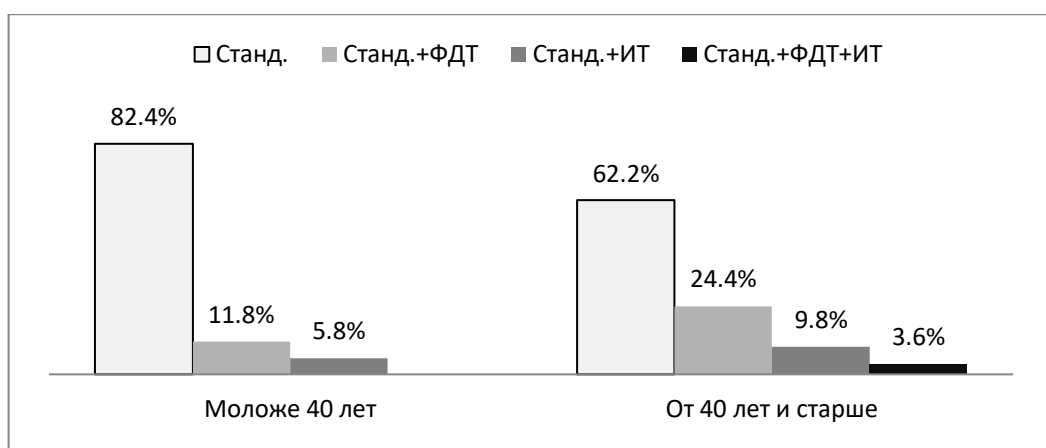


Рисунок 63. – Распределение пациентов в группах в зависимости от проводимого лечения

В группе пациентов моложе 40 лет преобладали пациенты с частичной степенью резекции, в группе от 40 лет и старше преобладало тотальное удаление опухоли, но данное различие не было статистически значимым ($p=0,09$) (рисунок 64).

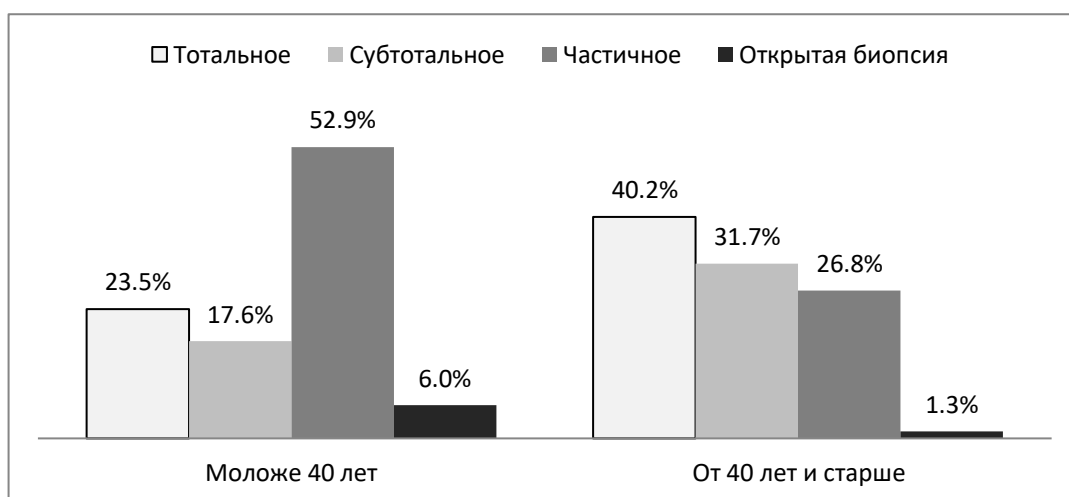


Рисунок 64. – Распределение пациентов в группах в зависимости от степени радикальности проведенного оперативного вмешательства

По гистологическому диагнозу в группах преобладал продолженный рост глиом IV степени злокачественности по классификации ВОЗ. Статистически значимых различий в группах получено не было ($p=0,39$) (рисунок 65).

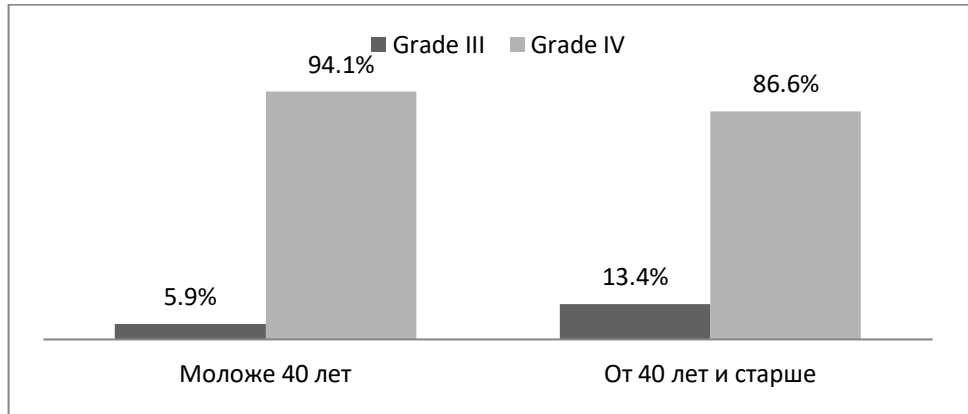


Рисунок 65. – Распределение пациентов в группах в зависимости от степени злокачественности опухоли по классификации ВОЗ

В первой группе (моложе 40 лет) преобладали опухоли средних (линейные размеры не превышают 40 мм) и гигантских (более 60 мм) размеров, во второй (от 40 лет и старше) преобладали новообразования больших (линейные размеры не превышают 60 мм) и гигантских размеров (рисунок 66). Группы были сопоставимы по данному признаку ($p=0,17$).

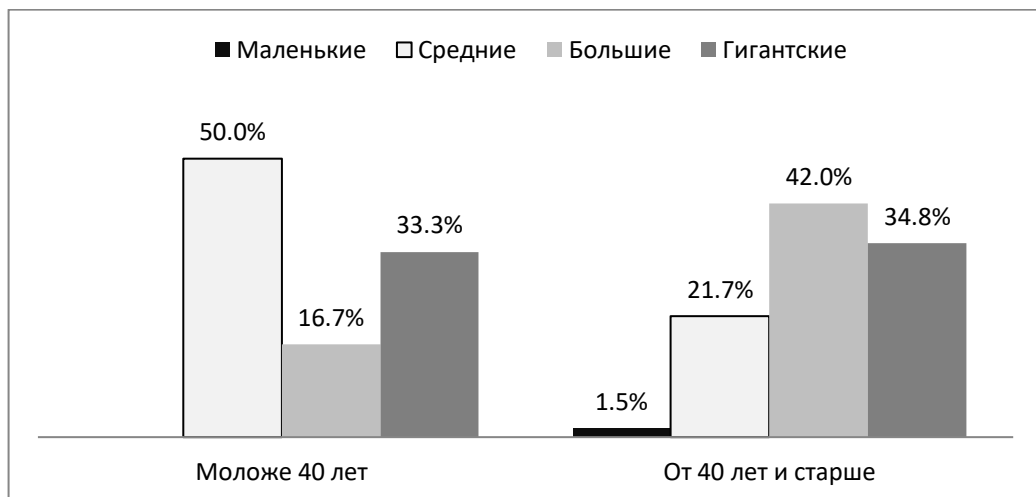


Рисунок 66. – Распределение пациентов в группах в зависимости от размеров опухоли

Обе группы были неоднородны по функциональному состоянию по шкале Karnofsky и проведенной адъювантной терапии после оперативного лечения.

Функциональное состояние после повторной резекции в группе более молодых пациентов (менее 40 лет) было несколько лучше: преобладали пациенты с оценкой от 70 баллов и выше, в группе от 40 лет и старше – менее/равно 70 баллов ($p=0,008$) (рисунок 67).

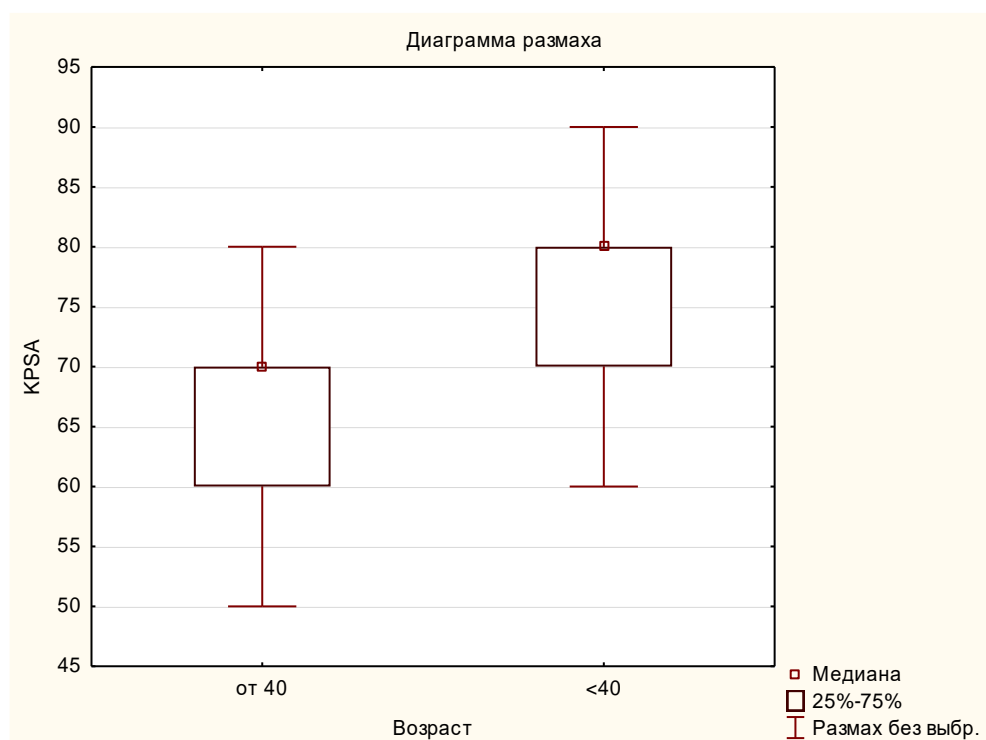


Рисунок 67. – Распределение пациентов в группах в зависимости от функционального состояния по шкале Karnofsky после оперативного вмешательства

Также в первой группе было больше пациентов, получивших сочетанную химиолучевую терапию, чем во второй и это различие также было статистически значимыми ($p=0,04$) (рисунок 68).

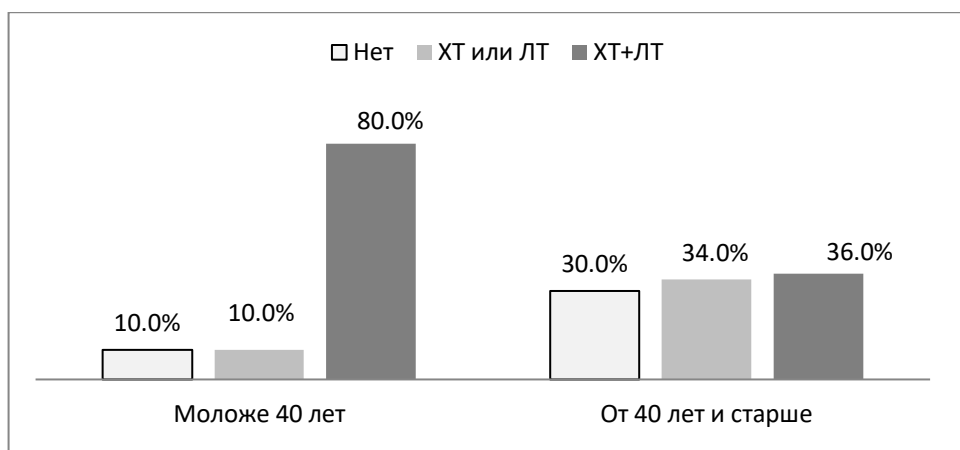


Рисунок 68. – Распределение пациентов в группах в зависимости от полученной адъювантной терапии

При анализе отдаленных результатов 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., Статистически значимых различий выживаемости получено не было ($p=0,44$) (рисунок 69).

Таким образом, в нашем исследовании несмотря на то, что в группе молодых пациентов (моложе 40 лет) был выше функциональный статус в послеоперационном периоде, а также у большей части пациентов была проведена химиолучевая терапия, статистически значимого увеличения выживаемости в сравнении с группой от 40 лет и старше не наблюдалось. Вероятнее всего это связано с малым количеством пациентов в первой группе.

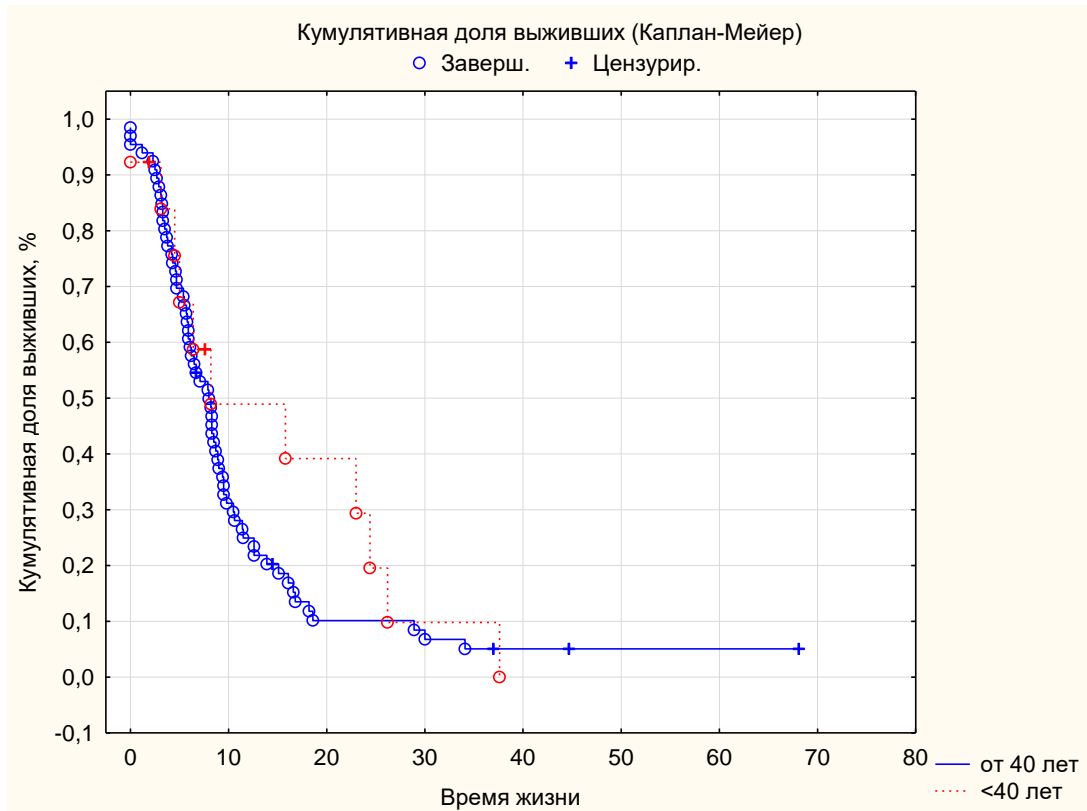


Рисунок 69. – Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от возраста

5.2.2 Влияние функционального состояния до операции на отдаленные результаты повторных оперативных вмешательств у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом

Для проведения данного анализа все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли больные с индексом Karnofsky менее 70 баллов по шкале Karnofsky (43 пациента), во вторую – от 70 баллов и выше (56 пациентов).

Группы были однородны по полу и возрасту.

В первой группе незначительно преобладали мужчины, во второй – женщины (рисунок 70). При проведении статистической обработки данные различия не были статистически достоверными ($p=0,22$).

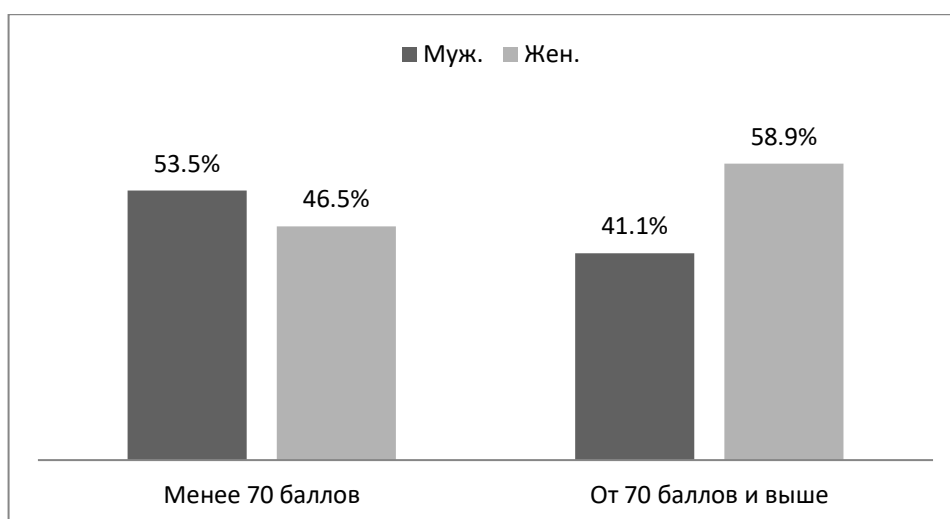


Рисунок 70. – Распределение пациентов в группах по полу

В обеих группах преобладали пациенты старше 40 лет (рисунок 71). Статистически значимых различий получено не было ($p=0,27$).

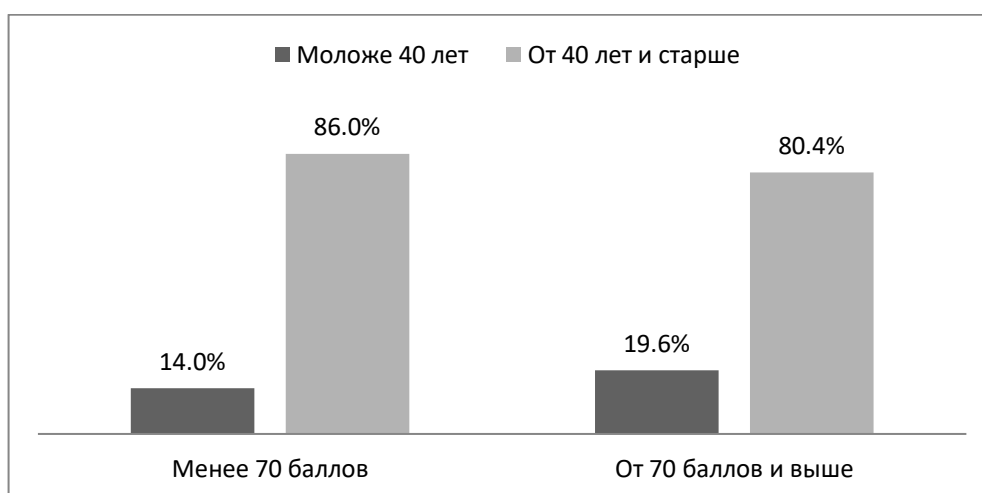


Рисунок 71. – Распределение пациентов в группах по возрасту

В первой группе подавляющее большинство пациентов получило лечение, входящее в стандарт терапии глиом, во второй большинству пациентов была проведена стандартная терапия, а также стандартная+ФДТ (рисунок 72). Данное различие при проведении статистической обработки было статистически достоверным ($p=0,04$).

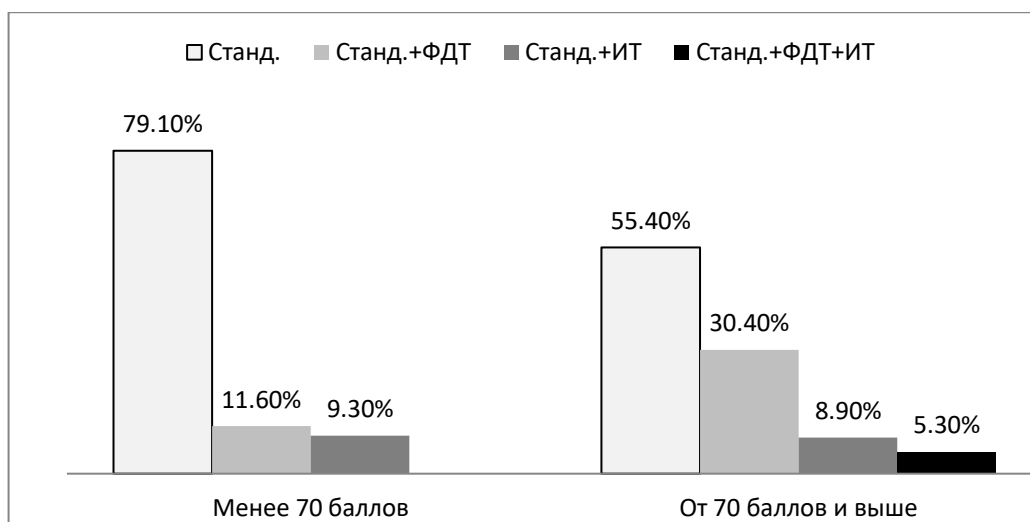


Рисунок 72. – Распределение пациентов в группах по проведенной терапии

Группы были сопоставимы по степени радикальности проведенного хирургического вмешательства ($p=0,99$) (рисунок 73).

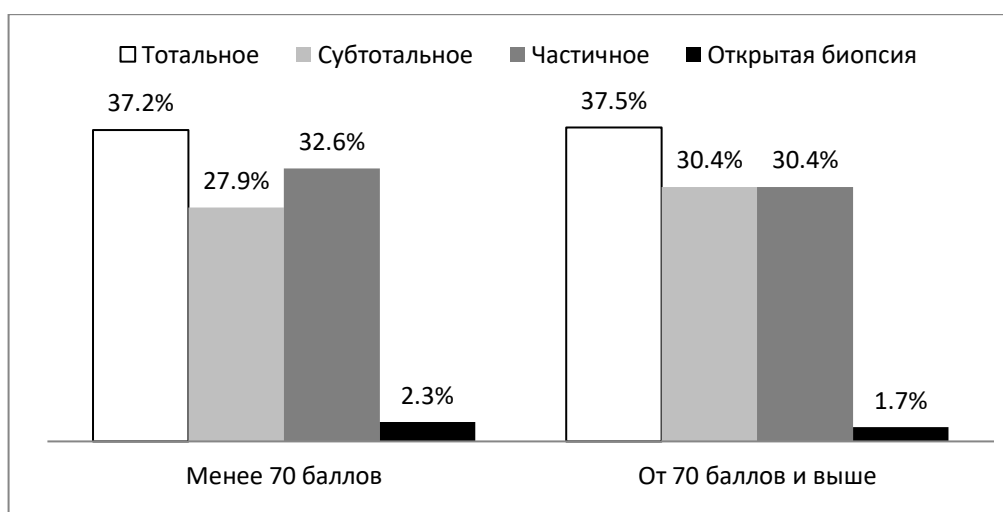


Рисунок 73. – Распределение пациентов в группах по степени радикальности проведенного оперативного вмешательства

По гистологическому диагнозу в группах преобладал продолженный рост глиом IV степени злокачественности по классификации ВОЗ (рисунок 74). При проведении статистической обработки статистически достоверных различий получено не было ($p=0,27$).

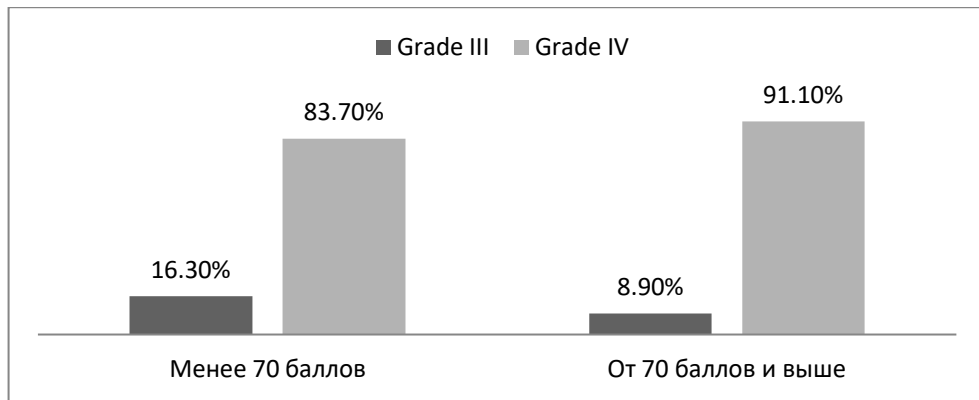


Рисунок 74. – Распределение пациентов в группах по степени злокачественности опухолей в соответствии с классификацией ВОЗ

Во обеих группах подавляющее количество пациентов было с одиночными новообразованиями: 41 (95,3%) наблюдений для первой группы и 53 (94,6%) случаев для второй группы ($p=0,66$).

В первой группе преобладали опухоли больших и гигантских размеров (когда один или несколько линейных размеров по данным МРТ до оперативного вмешательства был более 40 и 60 мм соответственно), а во второй – средних (один из линейных размеров более 20 мм, но менее 40 мм) и больших размеров, однако данные различия не были статистически значимыми (рисунок 75) ($p=0,05$).

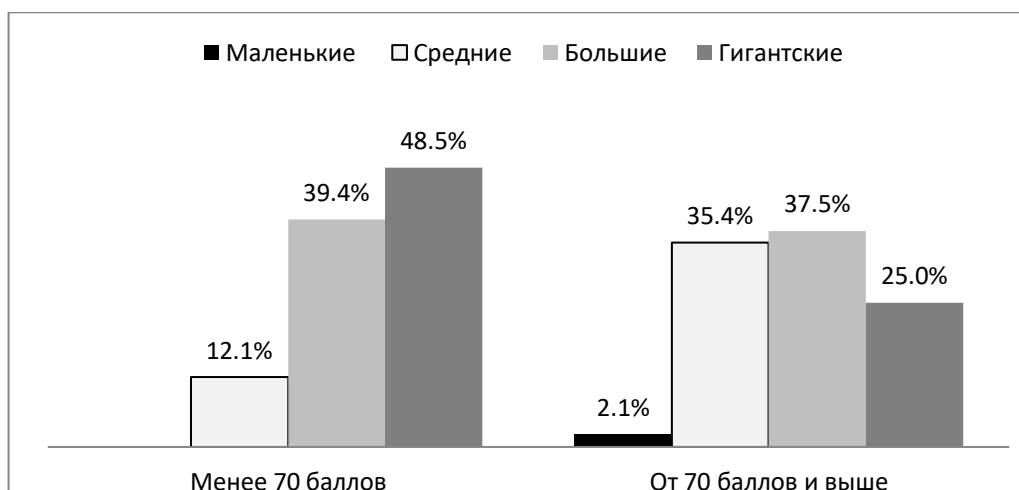


Рисунок 75. – Распределение пациентов в группах в зависимости от размеров опухоли

Обе группы были неоднородны по функциональному состоянию по шкале Karnofsky и проведенной адъювантной терапии после оперативного лечения.

Медиана функционального состояния после повторной резекции в у пациентов в первой группе было 60 баллов, во второй - 70 баллов ($p=0,000004$). (рисунок 76).

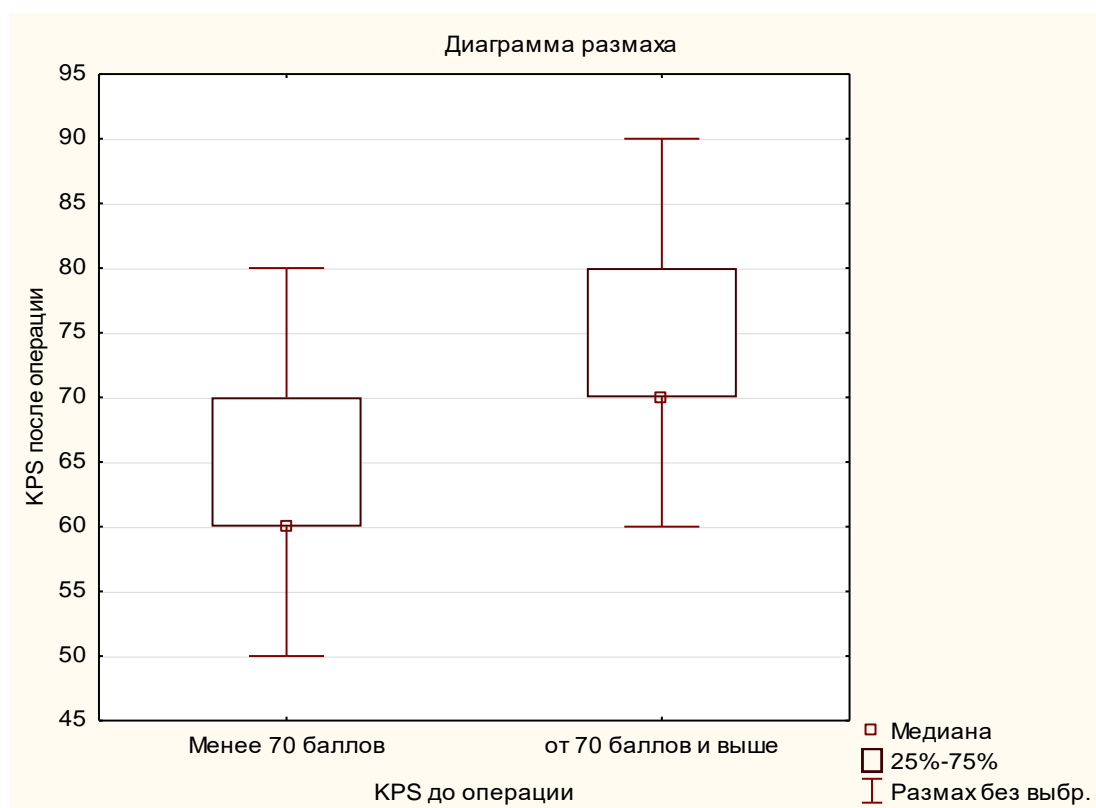


Рисунок 76. – Распределение пациентов в группах в зависимости от функционального состояния по шкале Karnofsky после оперативного вмешательства

В первой группе было меньше пациентов, получивших лучевую и/или химиотерапию, чем во второй группе. Большинству пациентов - 51,4% проведена сочетанная химиолучевая терапия (рисунок 77). Однако данное различие не было статистически значимыми ($p=0,35$).

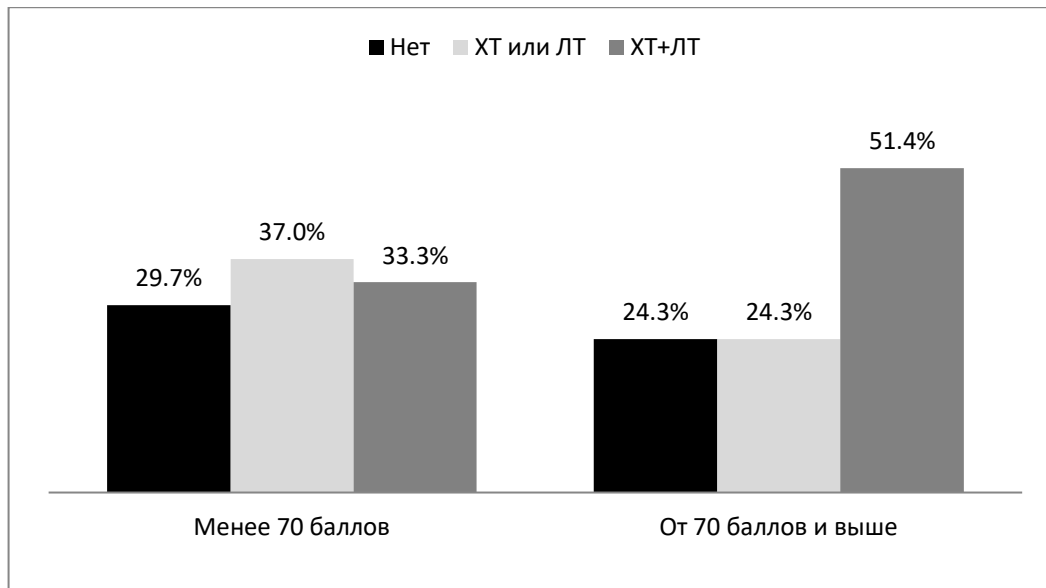


Рисунок 77. – Распределение пациентов в группах в зависимости от проведенной адъювантной терапии

При анализе отдаленных результатов наилучшие показатели выживаемости были во второй группе (функциональное состояние по шкале Karnofsky до операции от 70 баллов и выше): медиана выживаемости у пациентов первой группы составила 6,2 мес., во второй – 9,25 мес., данные различия выживаемости были статистически значимыми ($p=0,01$) (рисунок 78).

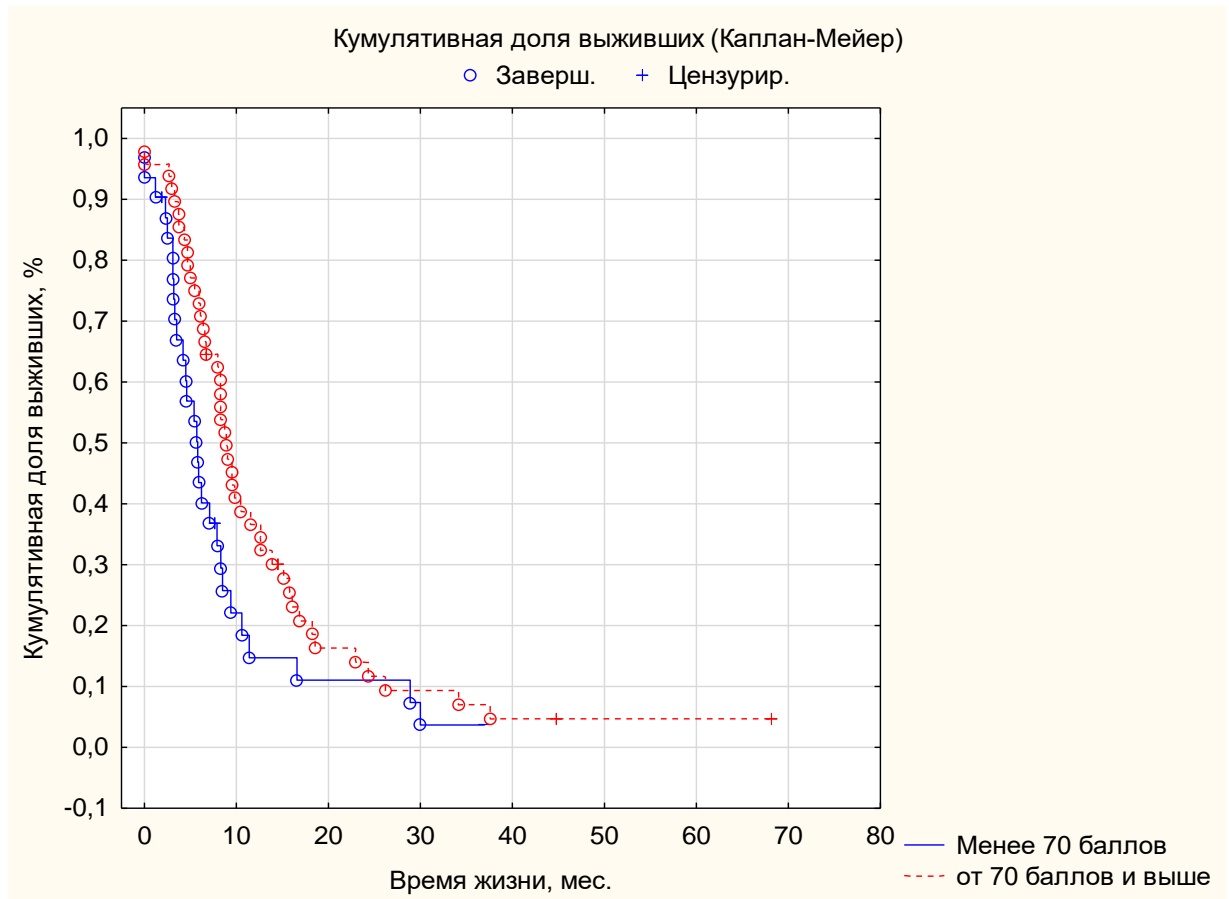


Рисунок 78. – Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от функционального состояния при поступлении

Таким образом, пациенты, у которых функциональное состояние по шкале Karnofsky при поступлении оценивается от 70 баллов и выше, имеют наиболее благоприятный прогноз в отношении показателей выживаемости в отдаленном периоде.

5.2.3 Влияние объема опухоли до операции на отдаленные результаты повторных оперативных вмешательств у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом

Путем применения специализированного программного обеспечения (Slicer 3D версия 4.8.) с использованием полуавтоматической сегментации изображений

опухоли на МРТ головного мозга, у 21 пациента были построены 3D модели новообразований и вычислен их объем в кубических сантиметрах. Медиана составила 48 см^3 , а диапазон от 8 до 153 см^3

Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли больные с опухолями объемом менее/равно 30 см^3 (5 пациентов), во вторую – более 30 см^3 (16 пациентов).

Группы были однородны по полу, возрасту и функциональному состоянию пациентов по шкале Karnofsky при поступлении в стационар.

В первой группе преобладали женщины, во второй – напротив мужчины, но данное различие не было статистически достоверным ($p=0,37$) (рисунок 79).

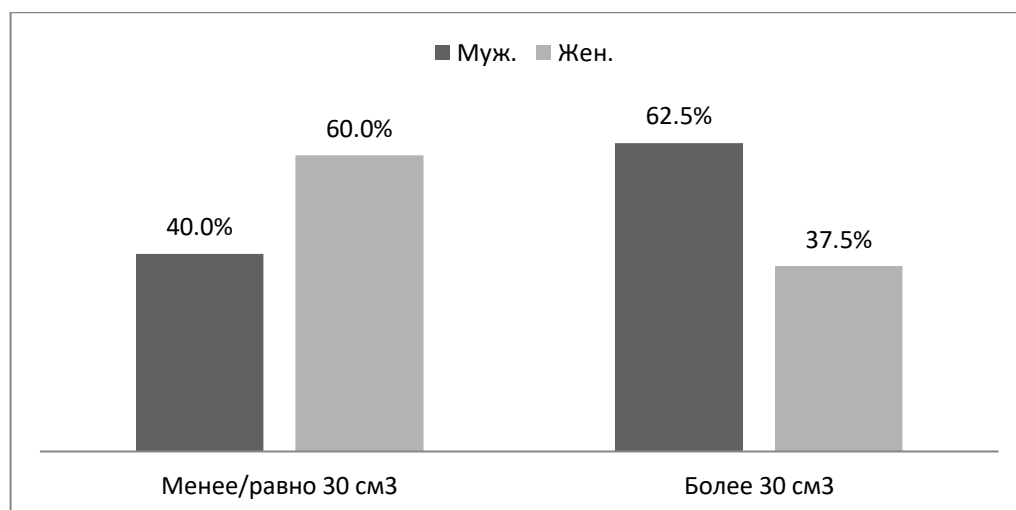


Рисунок 79. – см^3 Распределение пациентов в группах по полу

В обеих группах преобладали пациенты от 40 лет и старше (рисунок 80). При проведении статистического анализа статистически значимых различий получено не было ($p=0,82$).

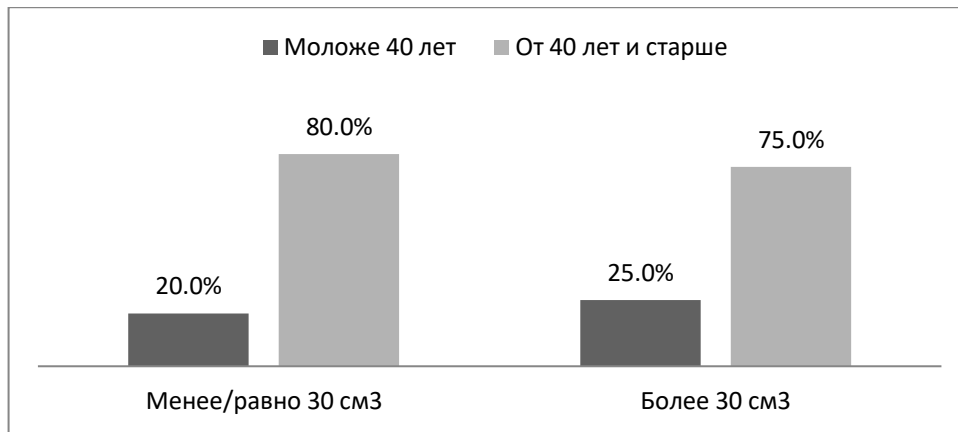


Рисунок 80. – Распределение пациентов в группах по возрасту

При поступлении в первой группе (менее/равно 30 см³) у всех пациентов функциональное состояние по шкале Karnofsky было выше 60 баллов, во второй группе преобладали пациенты с 60 баллами (рисунок 81). Данное различие обусловлено более низкой степенью неврологического дефицита при опухолях малого объема и при проведении статистического анализа было статистически достоверными ($p=0,04$).

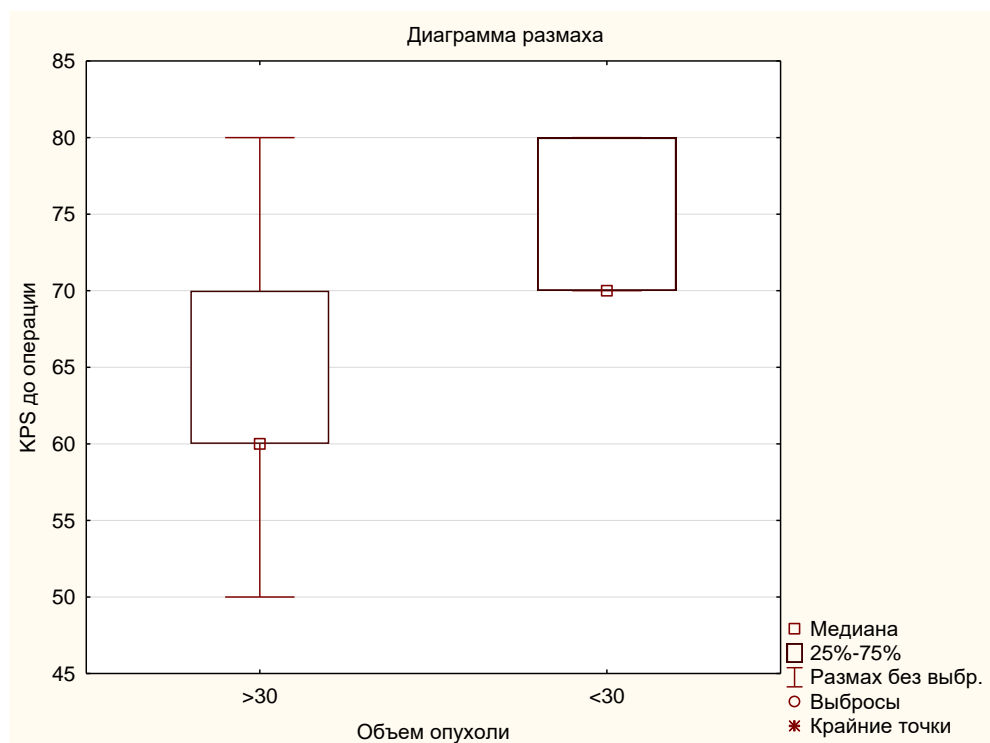


Рисунок 81. – Распределение пациентов в группах по функциональному состоянию при поступлении

При поступлении в обеих группах подавляющее большинство пациентов было со средней степенью тяжести (рисунок 82). При проведении статистического анализа достоверных различий получено не было ($p=0,85$).

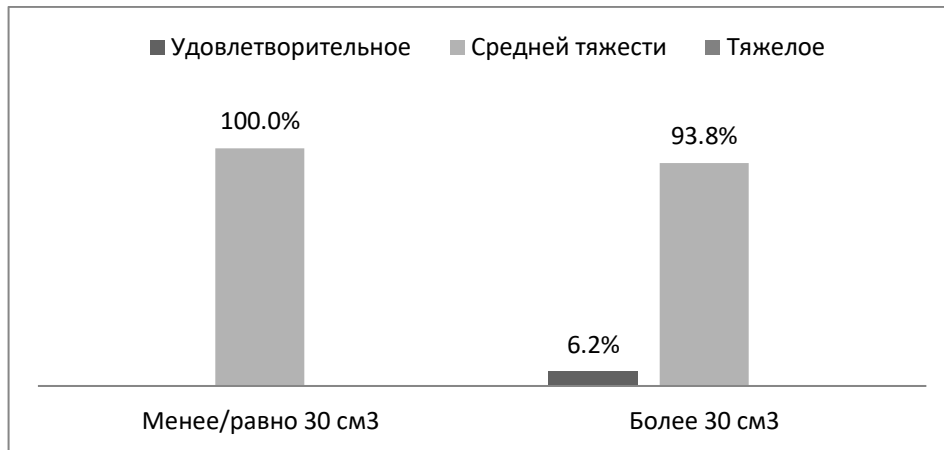


Рисунок 82. – Распределение пациентов по тяжести состояния при поступлении

Большинство пациентов в обеих группах получали лечение, входящее в стандарт терапии злокачественных глиом (рисунок 83). Группы были однородны по данному признаку ($p=0,93$).

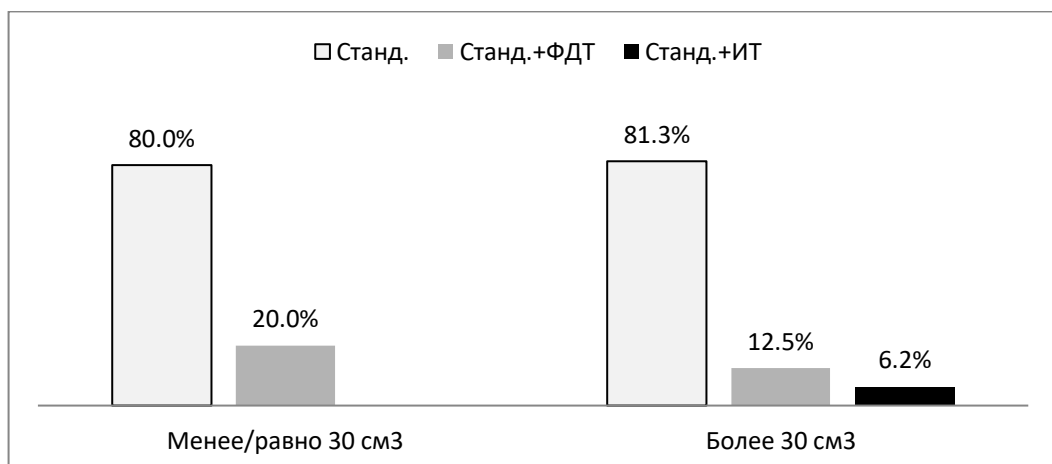


Рисунок 83. – Распределение пациентов в группах по проведенному лечению

В первой группе преобладали пациенты с тотальной степенью резекции, в группе больших опухолей – частичное и тотальное удаление проводилось в равном количестве случаев, субтотальное встречалось несколько реже (рисунок 84). При проведении статистической обработки данное различие ввиду малого количества пациентов не было статистически значимым ($p=0,84$).

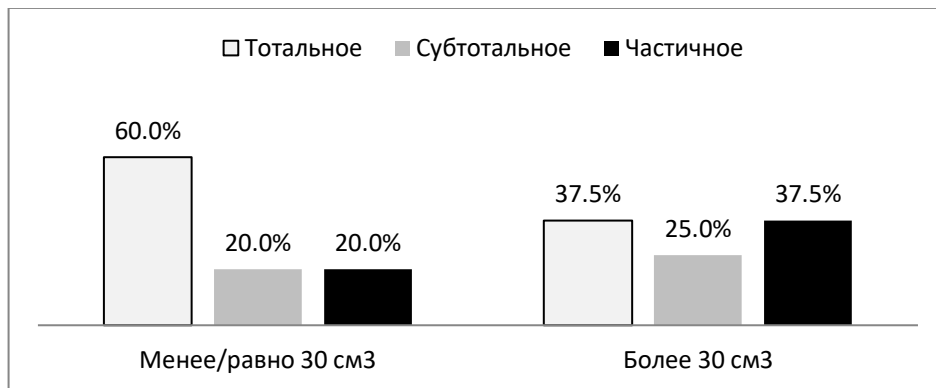


Рисунок 84. – Распределение пациентов в группах по степени радикальности проведенного оперативного вмешательства

По гистологическому диагнозу в группах преобладал продолженный рост глиом IV степени злокачественности по классификации ВОЗ ($p=0,95$) (рисунок 85).

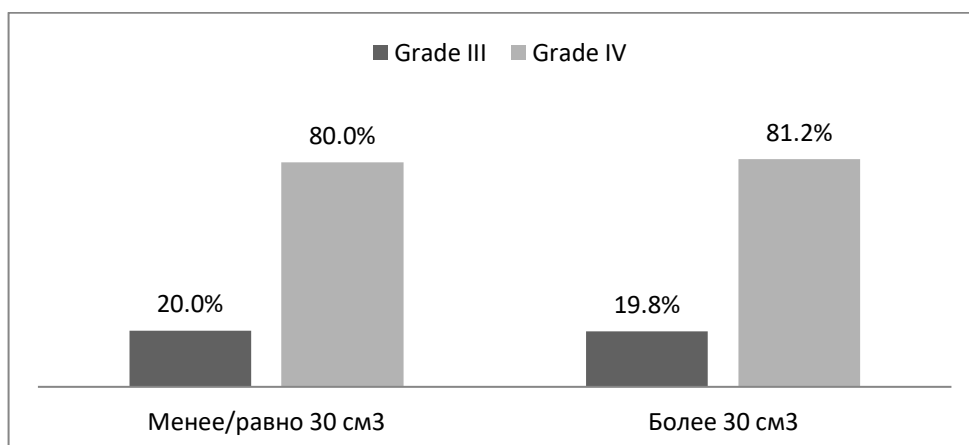


Рисунок 85. – Распределение пациентов в группах по степени злокачественности опухолей (ВОЗ)

Обе группы были однородны по функциональному состоянию по шкале Karnofsky и проведенной адъювантной терапии после оперативного лечения.

Функциональное состояние после повторной резекции в первой группе было несколько выше (рисунок 86). Однако при проведении статистического анализа группы были сопоставимы по данному признаку ($p=0,48$).

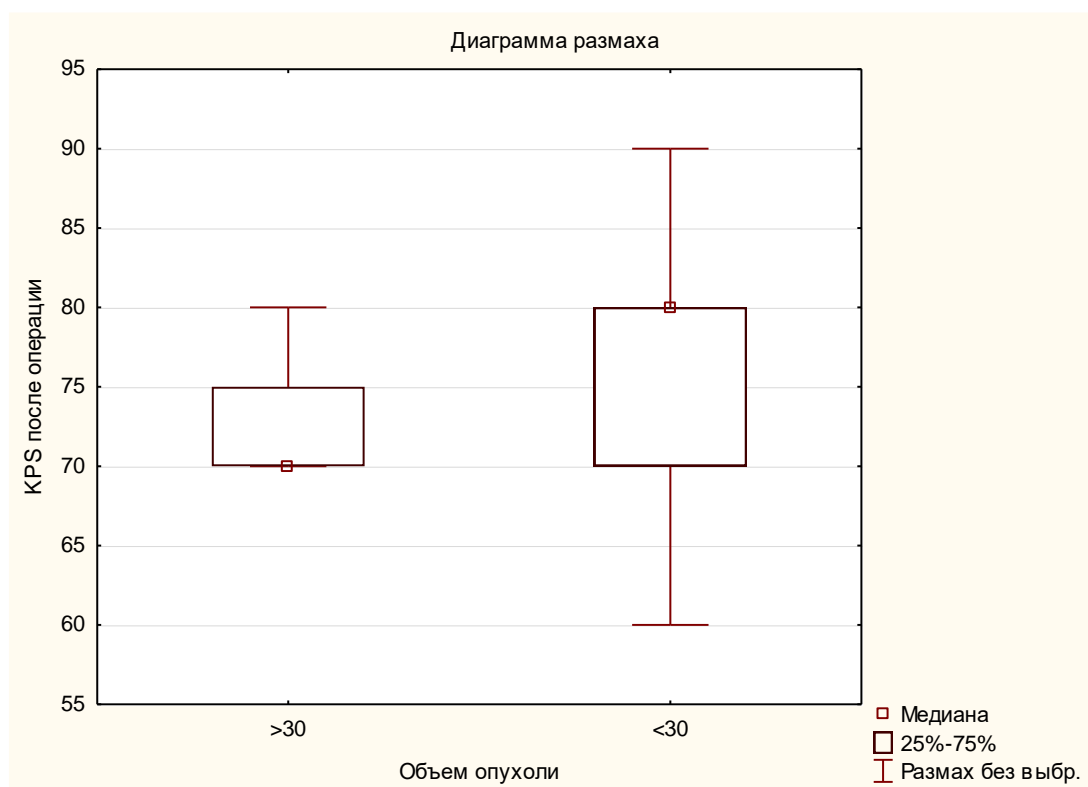


Рисунок 86. – Распределение пациентов в группах по функциональному состоянию после оперативного вмешательства

В первой группе преобладали пациенты, получившие сочетанную химиолучевую терапию, во второй - пациенты, которым проводилась или химио- или лучевая терапия (рисунок 87). Однако данные различия не были статистически достоверными ($p=0,1$).

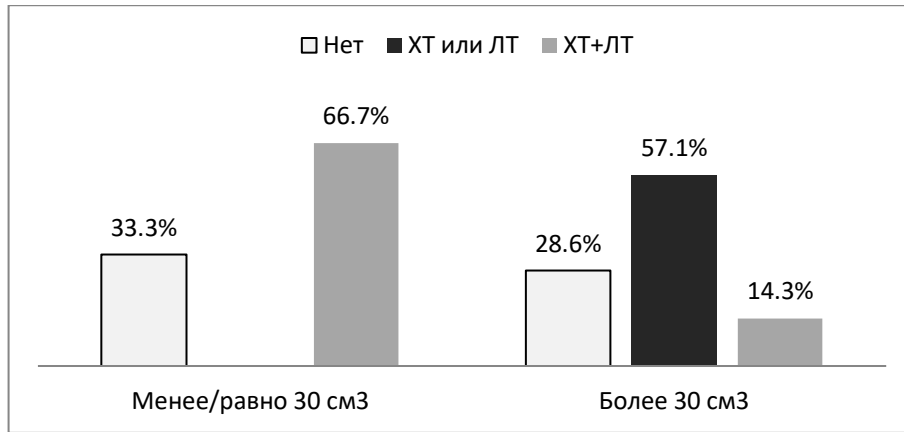


Рисунок 87. – Распределение пациентов в группах по проведенной адъювантной терапии

При анализе отдаленных результатов наилучшие показатели выживаемости были в группе опухолей малого объема: медиана выживаемости у пациентов первой группы составила 11,4 мес., во второй – 7,35 мес., данные различия выживаемости были статистически значимыми ($p=0,04$) (рисунок 88).

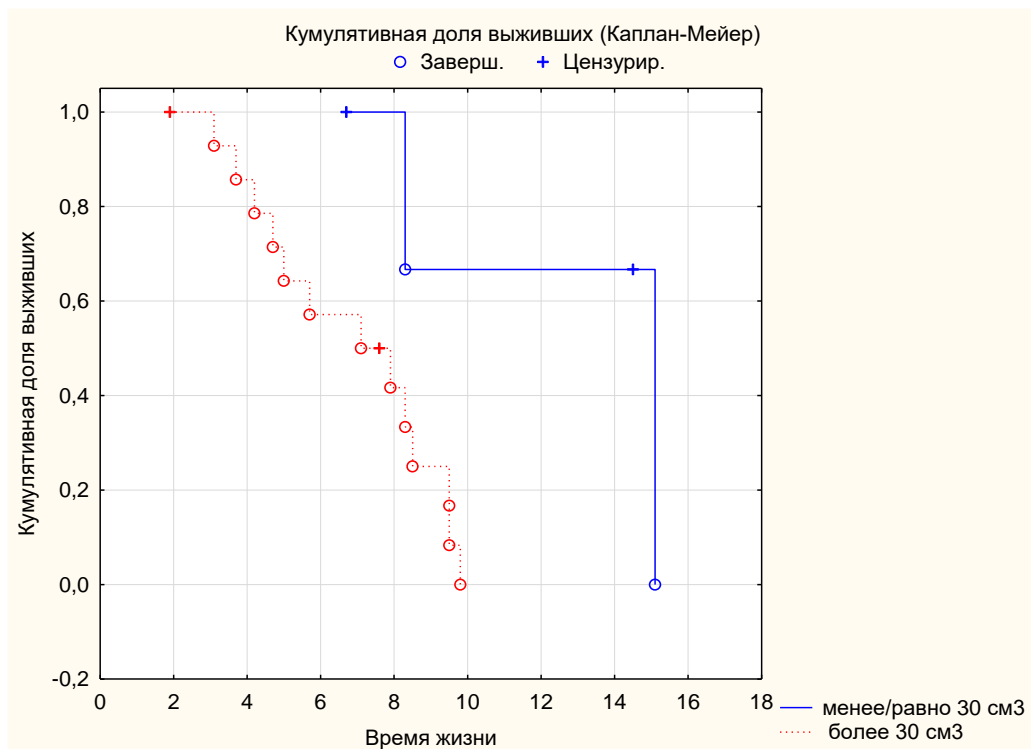


Рисунок 88. – Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от объема опухоли

Таким образом, у пациентов с объемом опухоли от 30 см³ и менее является благоприятным фактором в отдаленном послеоперационном периоде.

5.2.4 Влияние степени радикальности повторной операции на отдаленные результаты лечения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом

Для анализа влияния степени радикальности удаления опухоли на отдаленные результаты все пациенты были разделены на четыре группы.

В первую группу вошли больные с тотальной степенью радикальности удаления опухоли (37 пациентов), во вторую – с субтотальной (29 пациентов), в третью и четвертую – с частичной (31 пациент) и открытой биопсией (2 пациента) соответственно.

Группы были однородны по полу, возрасту и функциональному состоянию пациентов по шкале Karnofsky при поступлении в стационар.

В первой, второй и четвертой (2 пациента) группах преобладали женщины, в третьей – мужчины (рисунок 89). Данное различие не было статистически достоверным ($p=0,27$).

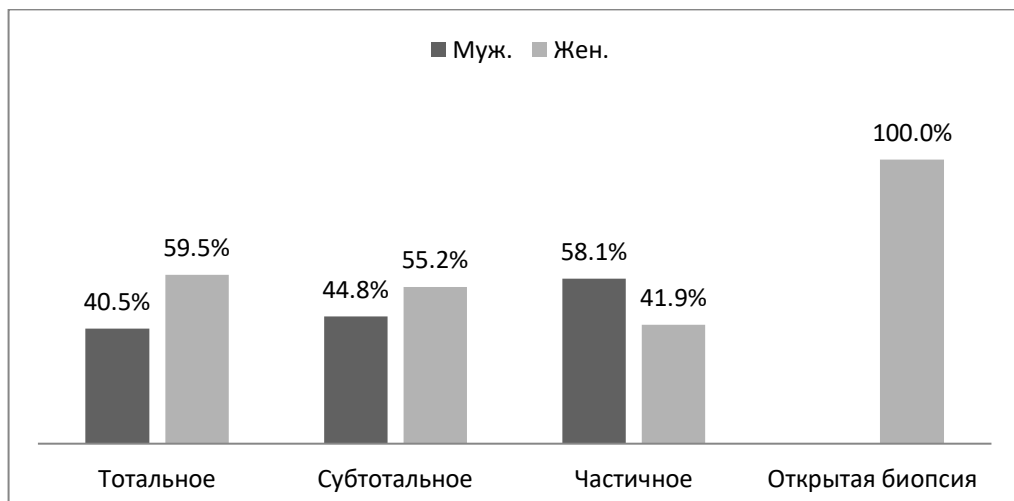


Рисунок 89. – Распределение пациентов в группах по полу

По возрасту во всех группах, кроме четвертой преобладали пациенты от 40 лет и старше (рисунок 90). При проведении статистического анализа группы по возрасту были однородны ($p=0,09$).

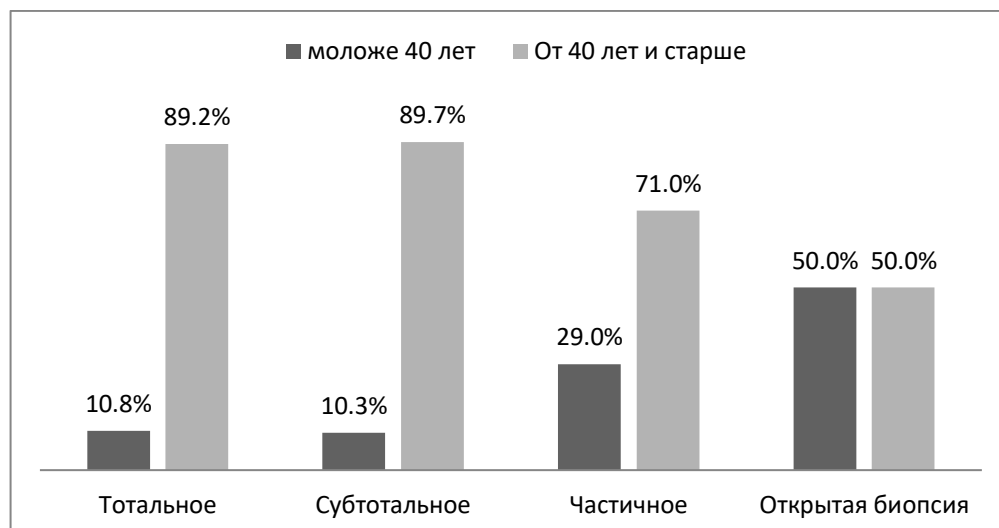


Рисунок 90. – Распределение пациентов в группах по возрасту

При поступлении во всех группах у большинства пациентов функциональное состояние по шкале Karnofsky было от 60 баллов и выше, Медиана функционального состояния во всех группах составила 70 баллов (рисунок 91). Группы были сопоставимы по данному признаку ($p=0,43$).

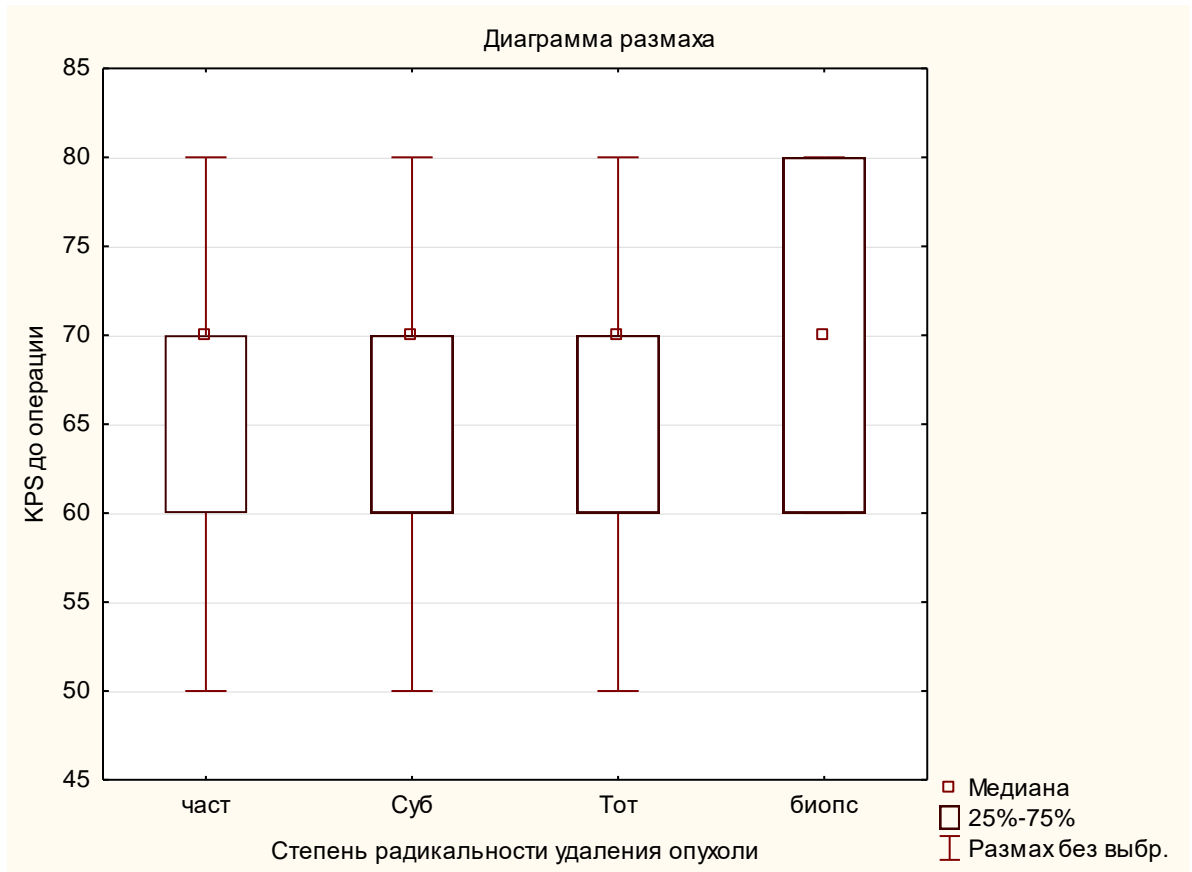


Рисунок 91. – Распределение пациентов в группах по функциональному состоянию до оперативного вмешательства

При поступлении в обеих группах подавляющее большинство пациентов было со средней степенью тяжести (рисунок 92) ($p=0,84$).

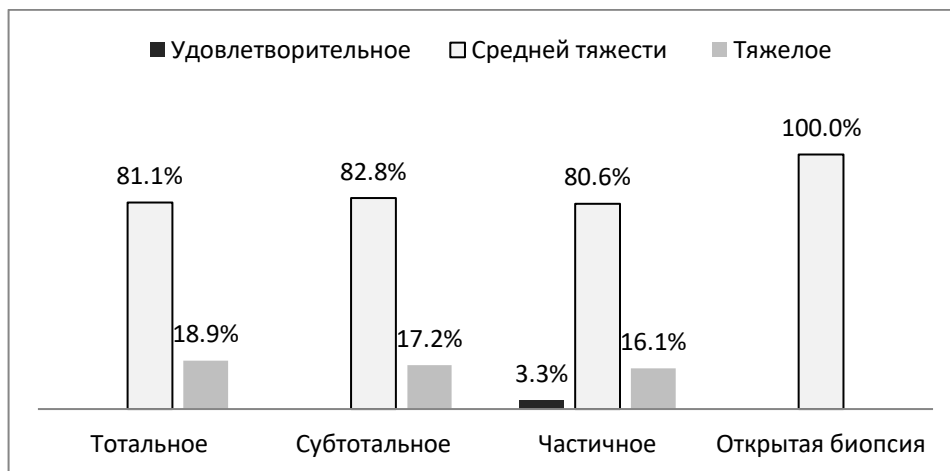


Рисунок 92. – Распределение пациентов в группах по тяжести состояния при поступлении

Большинство пациентов в обеих группах получали лечение, входящее в стандарт терапии злокачественных глиом (рисунок 93). При проведении статистической обработки статистически достоверных различий получено не было ($p=0,48$).

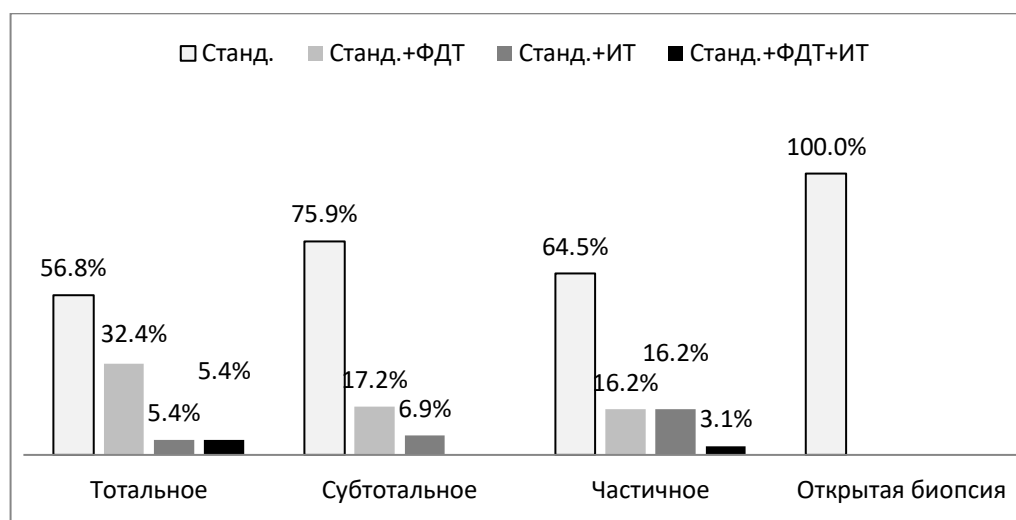


Рисунок 93. – Распределение пациентов в группах по проведенному лечению

Во всех четырех группах подавляющее количество пациентов было с одиночными новообразованиями ($p=0,57$).

В первой и четвертой группах преобладали опухоли больших и средних размеров, во второй и третьей – больших и очень больших размеров (рисунок 94). Данные различия не были статистически достоверными ($p=0,26$).

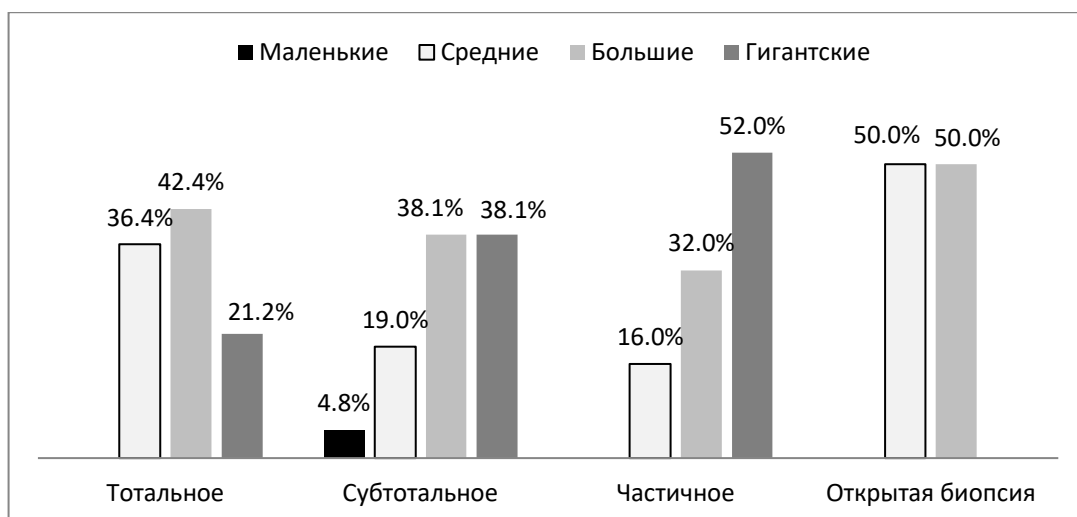


Рисунок 94. – Распределение пациентов в группах по размерам опухолей

По гистологическому диагнозу в группах преобладал продолженный рост глиом IV степени злокачественности по классификации ВОЗ (рисунок 95). При проведении статистической обработки статистически значимых различий получено не было ($p=0,06$).

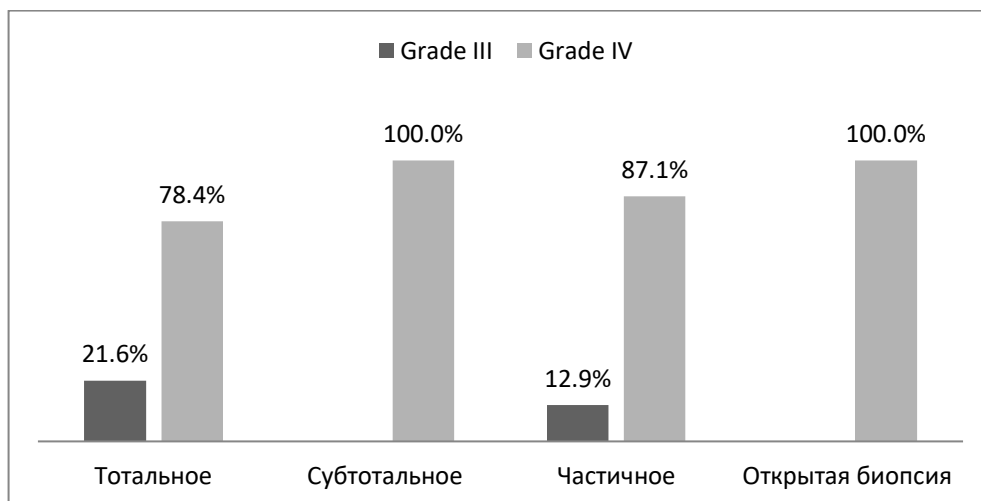


Рисунок 95. – Распределение пациентов в группах по степени злокачественности опухолей в соответствии с классификацией ВОЗ

Обе группы были однородны по функциональному состоянию по шкале Karnofsky и проведенной адъювантной терапии после оперативного лечения.

Функциональное состояние после повторной резекции у пациентов четвертой группы было несколько выше, чем в остальных, однако, данное различие не было статистически значимым ($p=0,7$) (рисунок 96).

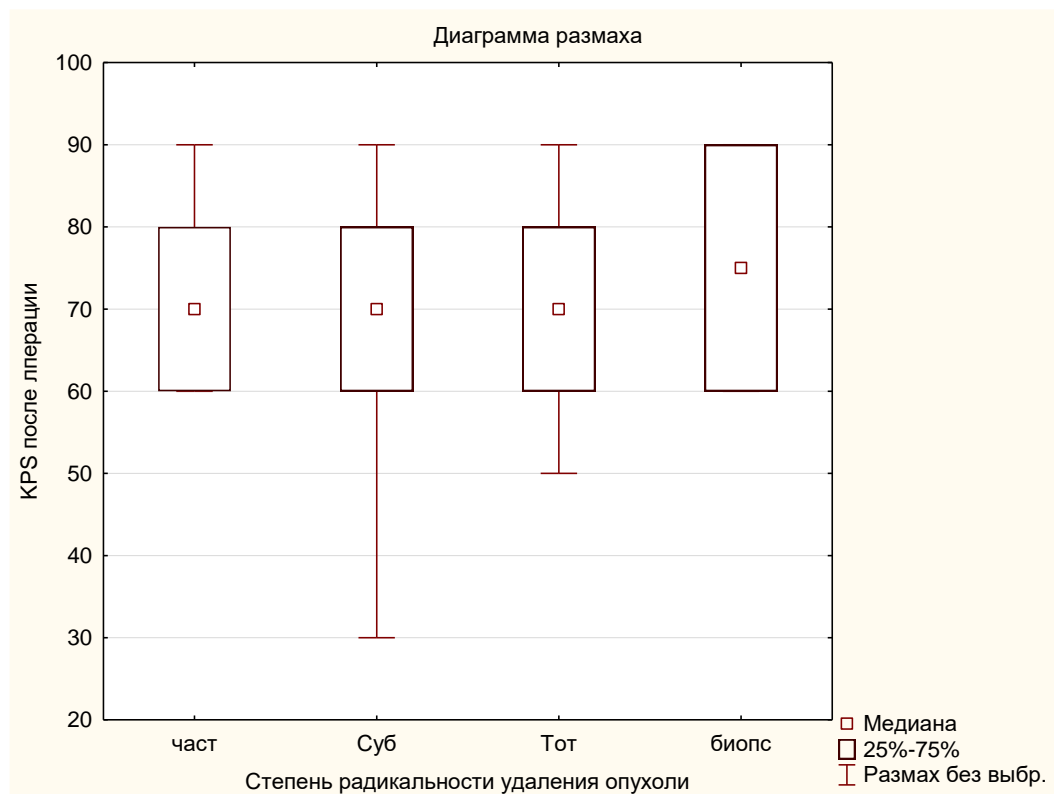


Рисунок 96. – Распределение пациентов в группах по функциональному состоянию после оперативного вмешательства

В первой группе было больше пациентов, получивших лучевую/химиотерапию или сочетанную терапию, в остальных группах большинство пациентов получили сочетанную терапию, но данное различие не было статистически значимыми ($p=0,8$) (рисунок 97).

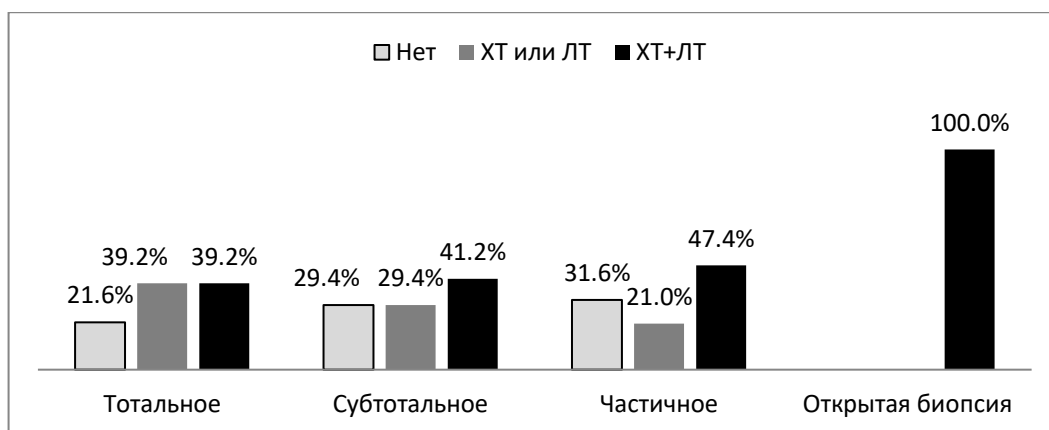


Рисунок 97. – Распределение пациентов в группах по проведенной адъювантной терапии

При анализе отдаленных результатов медиана выживаемости у пациентов первой группы (тотальное удаление) была наибольшей среди всех групп – 9,5 мес., во второй – 8,4 мес., в третьей – 6,2 мес., данные различия выживаемости были статистически значимыми ($p=0,02$), в четвертой группе медиана выживаемости достигла 26,2 мес., но данный результат не был статистически достоверным по причине наличия в данной группе только двух пациентов (рисунок 98).

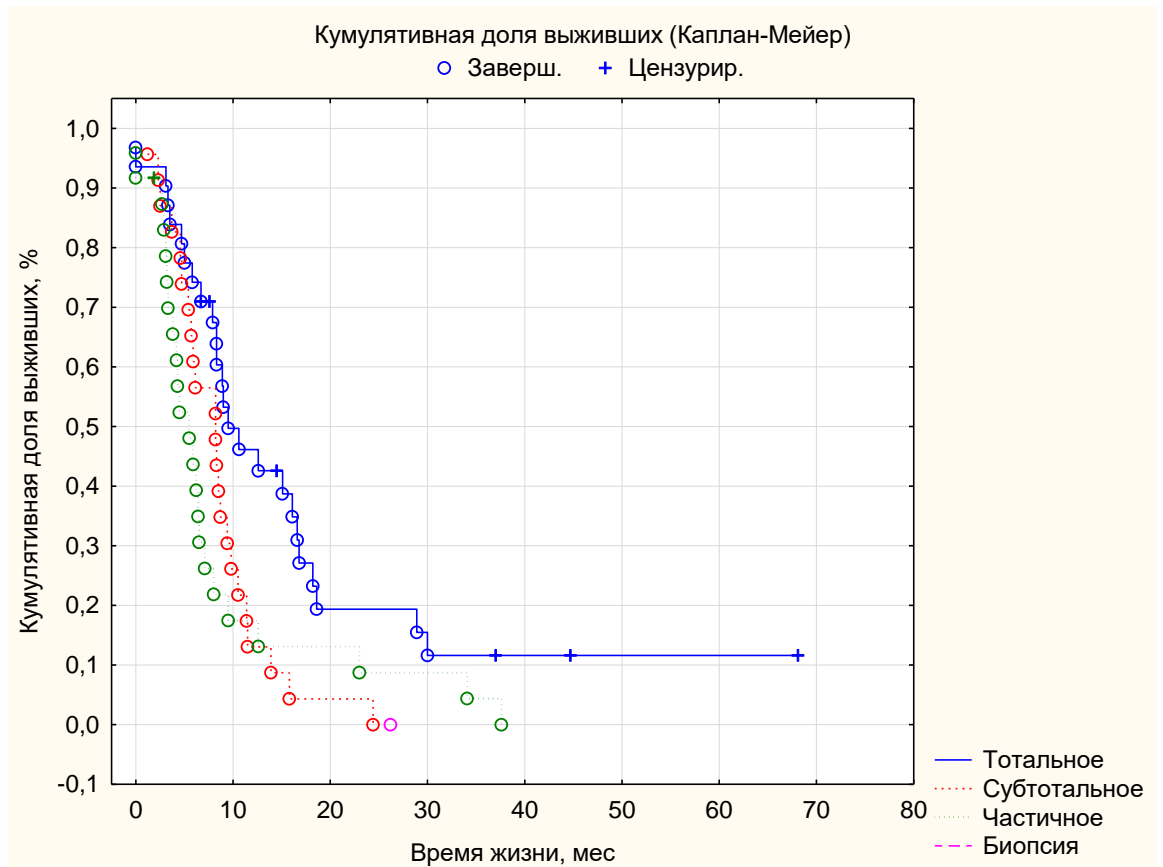


Рисунок 98. – Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от степени радикальности удаления опухоли

Таким образом, более высокая степень радикальности удаления опухоли обуславливает более благоприятный прогноз выживаемости в отдаленном периоде у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом.

5.2.5 Влияние адъювантной терапии после повторной операции на отдаленные результаты лечения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом

Для проведения данного анализа все пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты (16 больных), не получавшие адъювантную терапию в послеоперационном периоде. В связи с тем, что пациентов, получивших только лучевую терапию было мало – 4 наблюдения, все

пациенты, которым проводилась только один из методов адъювантного лечения (химио- или лучевая терапия) были объединены в одну – вторую группу (18 больных), третью группу сформировали из пациентов (26 наблюдений), которым выполнялась сочетанная химиолучевая терапия.

Группы были однородны по полу и возрасту.

В первой группе преобладали мужчины, второй и третьей – женщины ($p=0,06$). При проведении статистического анализа данное различие не было статистически достоверным (рисунок 99).

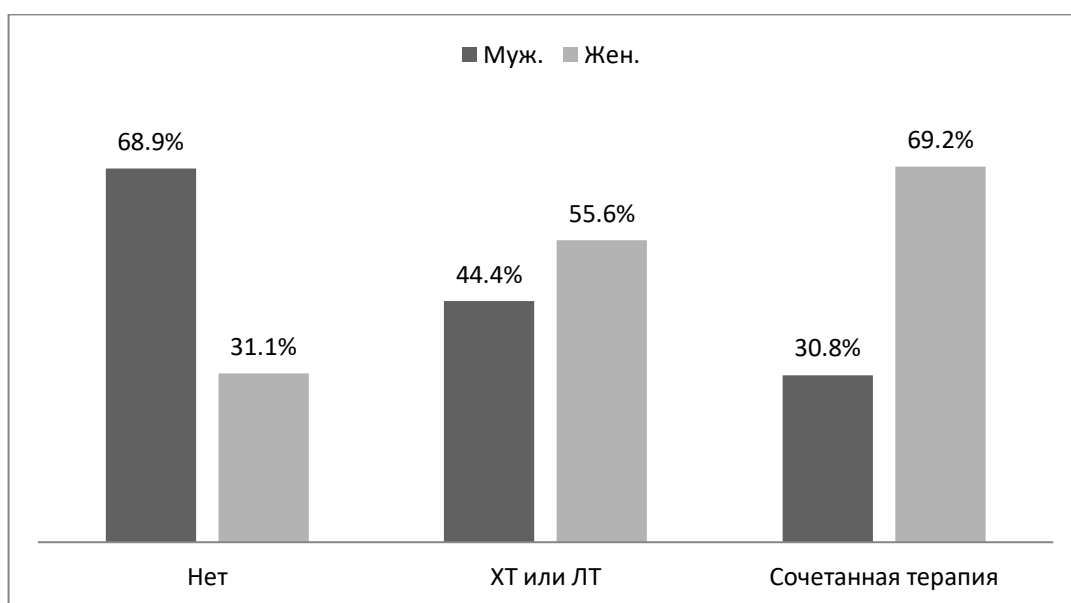


Рисунок 99. – Распределение пациентов в группах по полу

Группы были неоднородны по возрасту: во всех группах преобладали пациенты старше 40 лет, однако, в третьей группе пациентов моложе 40 лет было на порядок больше, чем в остальных группах (рисунок 100). При проведении статистической обработки данные различия были статистически достоверными ($p=0,04$).

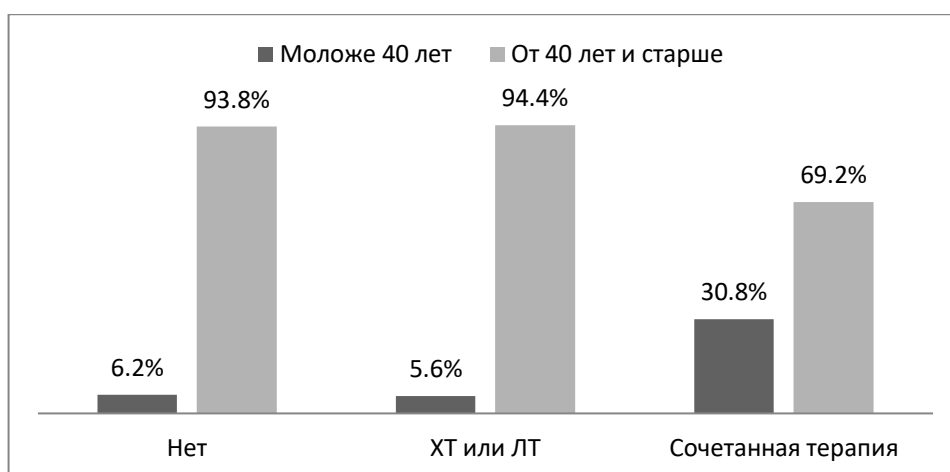


Рисунок 100. – Распределение пациентов в группах по возрасту

Большинство пациентов получали лечение, входящее в стандарт терапии злокачественных глиом (рисунок 101). Группы были однородны по данному признаку ($p=0,76$).

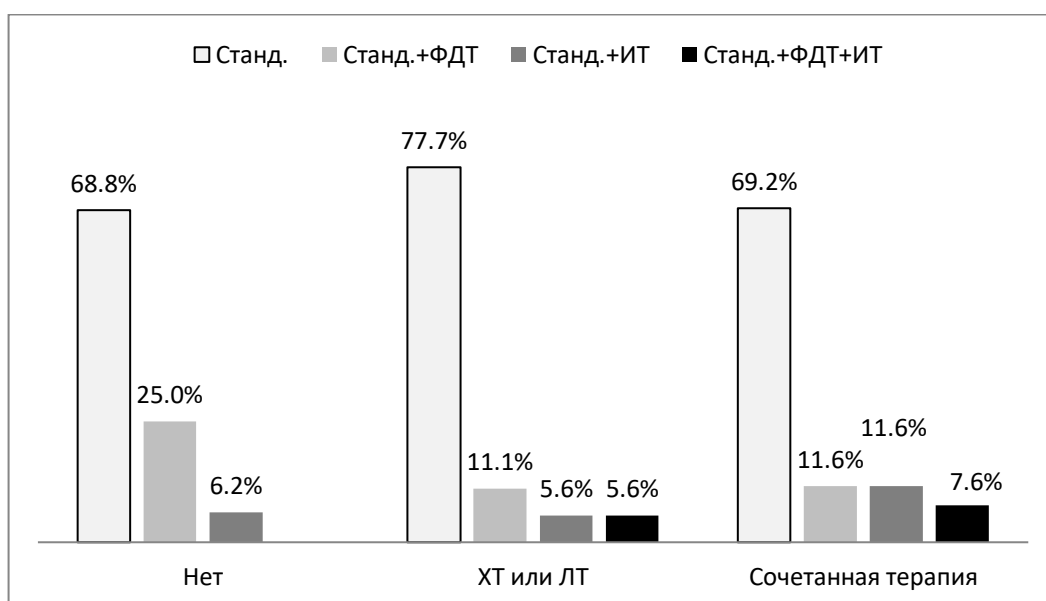


Рисунок 101. – Распределение пациентов в получаемому лечению

Первая и третья группы существенно не отличались по степени радикальности, во второй группе преобладали пациенты с тотальной степенью резекции (рисунок 102). При проведении статистической обработки статистически достоверных различий получено не было ($p=0,8$).

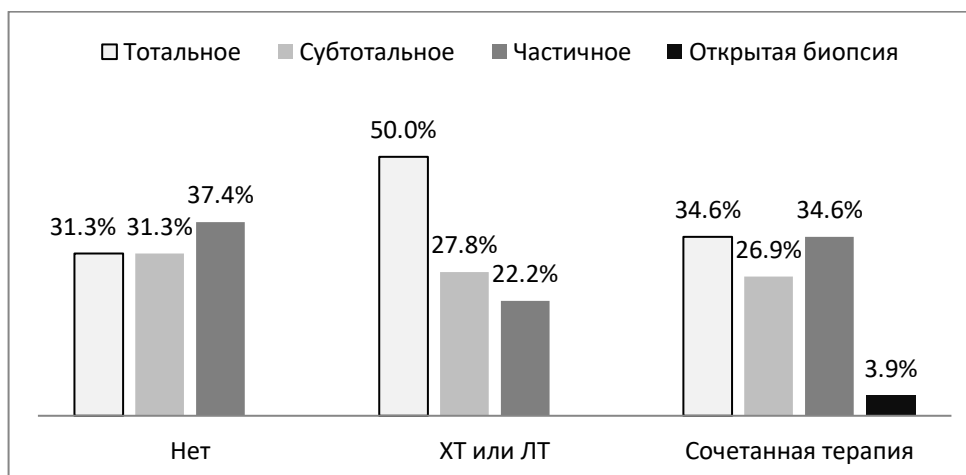


Рисунок 102. – Распределение пациентов в степени радикальности оперативного вмешательства

По гистологическому диагнозу в группах преобладал продолженный рост глиом IV степени злокачественности по классификации ВОЗ ($p=0,59$) (рисунок 103).

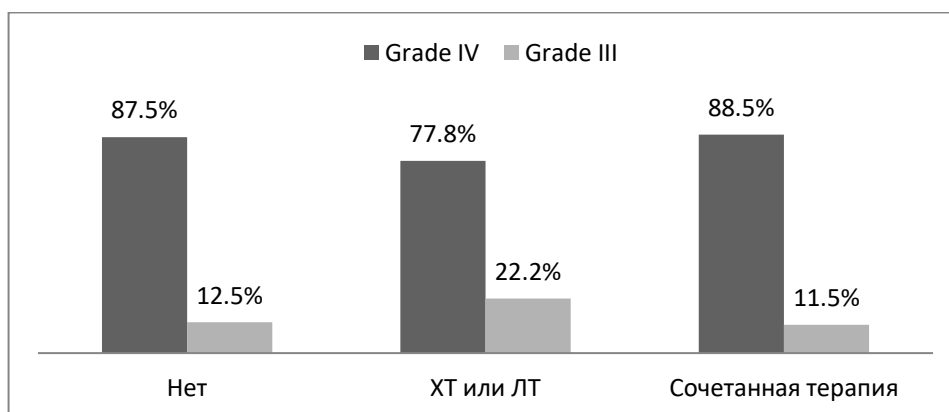


Рисунок 103. – Распределение пациентов в степени радикальности оперативного вмешательства

В первых двух группах преобладали пациенты с одиночными новообразованиями больших и очень больших размеров (когда один или несколько линейных размеров по данным МРТ до оперативного вмешательства

был более 40 и 60 мм соответственно), в третьей – очень больших. Группы были сопоставимы по данному признаку ($p=0,59$) (рисунок 104).

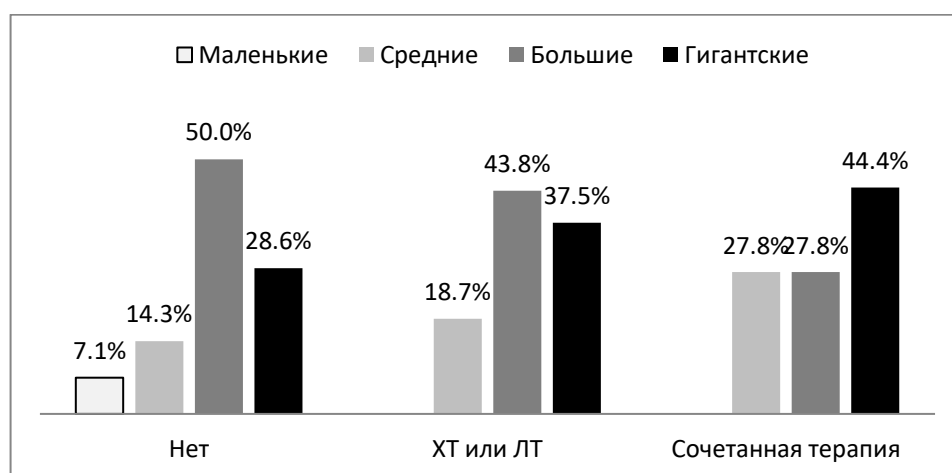


Рисунок 104. – Распределение пациентов в группах по размерам опухолей

Группы были неоднородны по функциональному состоянию по шкале Karnofsky после оперативного лечения (рисунок 105). Функциональное состояние после повторной резекции в у большинства пациентов в группе, где применялся только один из методов адъювантной терапии все пациенты имели оценку от 70 баллов, тогда как, в группе, в которой адъювантная терапия не проводилась функциональное состояние пациентов было ниже, чем в остальных. В третьей группе (сочетанная терапия) наблюдались пациенты, у которых индекс Karnofsky был выше 70 баллов. Данные различия были статистически достоверными ($p=0,03$).

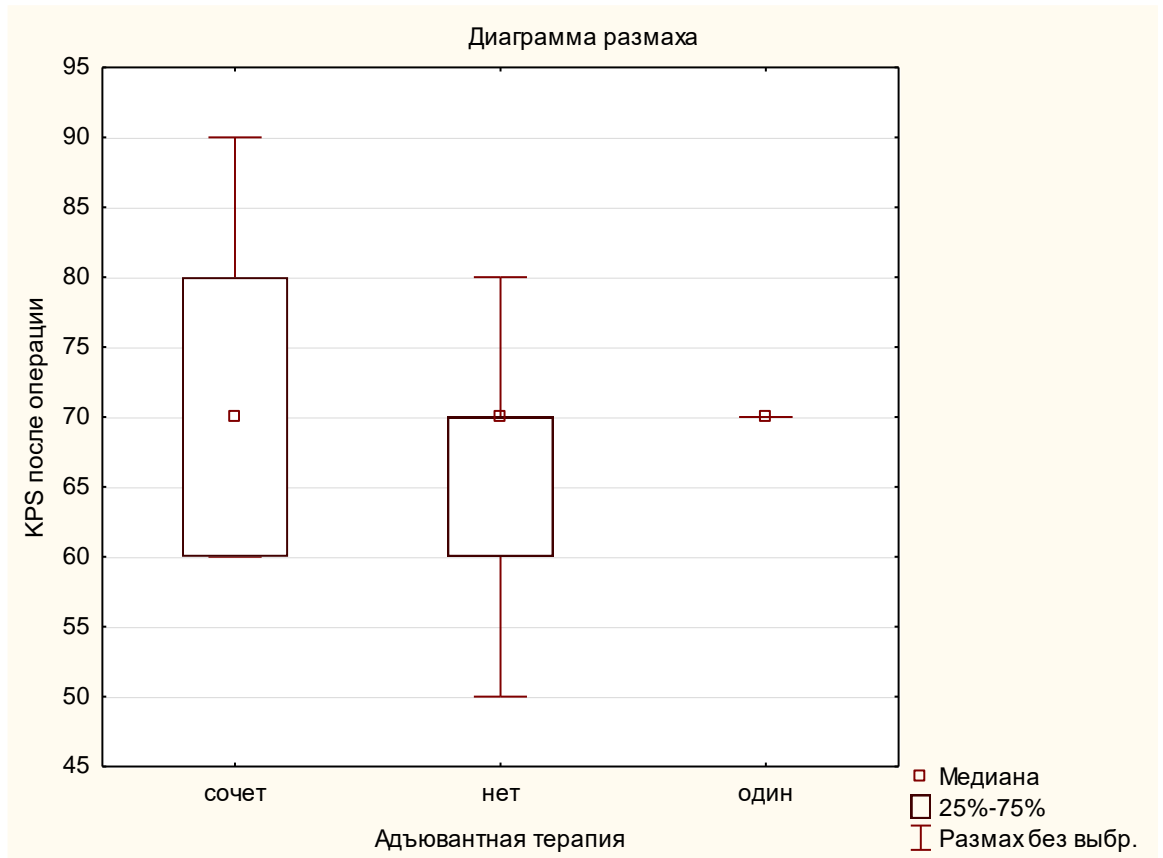


Рисунок 105. – Распределение пациентов в группах по функциональному состоянию пациентов после операции

При анализе отдаленных результатов медиана выживаемости у пациентов первой группы составила 5,85 [3,5;8,4] мес., во второй – 8,1 [4,7;9,5] мес., в третьей – 12,6 [6,5;18,2] мес., данные различия выживаемости были статистически значимыми ($p=0,03$) (рисунок 106).

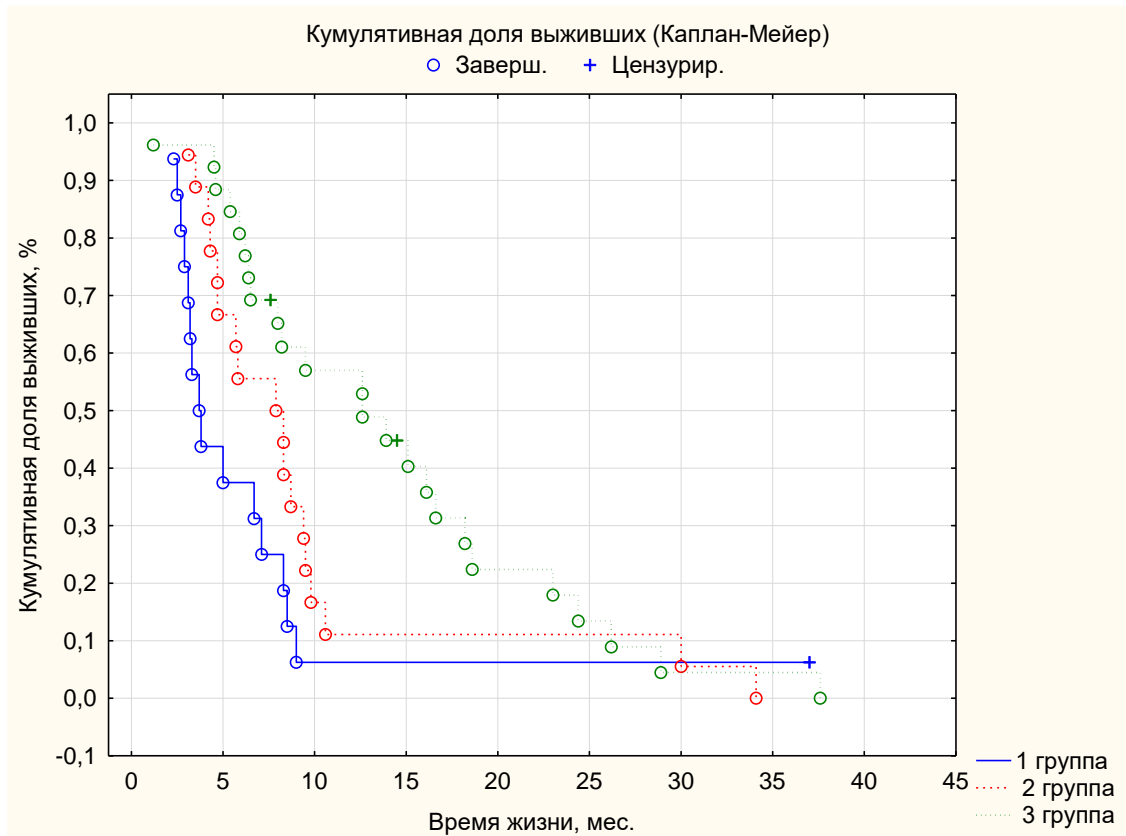


Рисунок 106. – Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от проведенного адъювантного лечения

При этом в группе пациентов, которые получали полихимиотерапию в различных сочетаниях (за исключением темодала) и в группе, где проводилась химиотерапия темозоломидом, выживаемость существенно не отличалась. У пациентов, у которых химиотерапия не проводилась медиана выживаемости составила 5,85 [4,75;8,75] мес., медиана выживаемости у больных, которым проводилась полиохиотерапия в различных сочетаниях (за исключением темодала), была 8,85 [4,95;13,85] мес., при проведении лечения темодалом медиана выживаемости составила 8,7 [6,5;16,6] мес. (рисунок 107). (p=0,005).

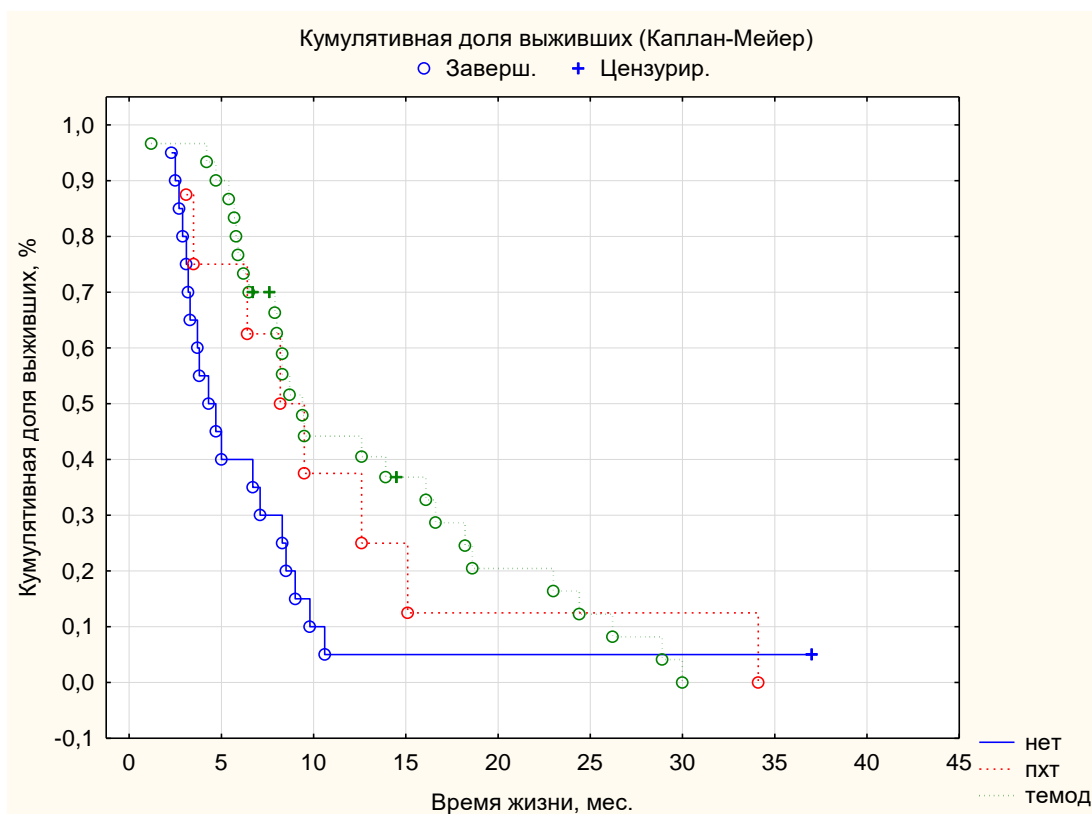


Рисунок 107. – Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от проведенной химиотерапии

5.2.6 Влияние степени злокачественности опухоли после повторной операции на отдаленные результаты лечения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом

Для анализа влияния степени злокачественности опухоли после повторной операции на отдаленные результаты все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли больные с опухолями III степени злокачественности по классификации ВОЗ (12 пациентов), во вторую – с IV степенью (87 пациентов).

Группы были однородны по полу, возрасту и функциональному состоянию пациентов по шкале Karnofsky при поступлении в стационар.

По полу в обеих группах соотношение между мужчинами и женщинами было примерно равным ($p=0,8$) (рисунок 108).

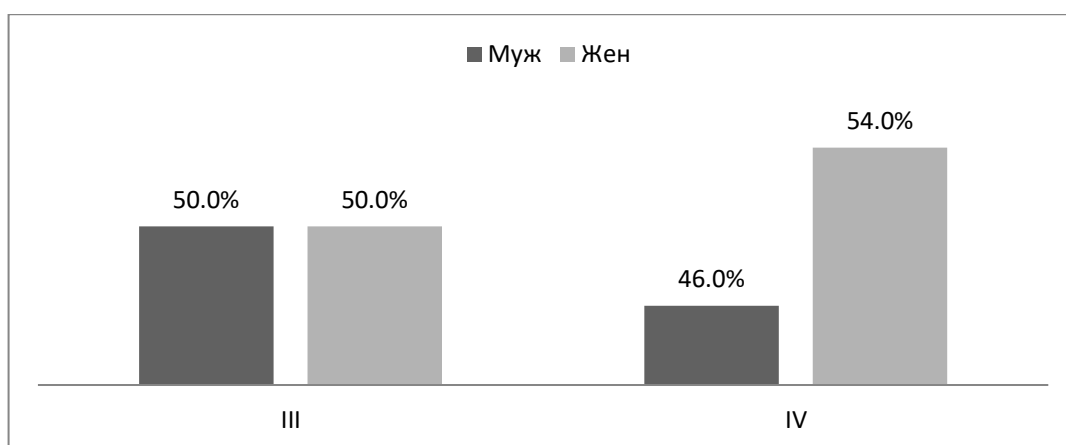


Рисунок 108. – Распределение пациентов в группах по полу

В обеих группах преобладали пациенты от 40 лет и старше (рисунок 109). При проведении статистического анализа статистически значимых различий получено не было ($p=0,39$).

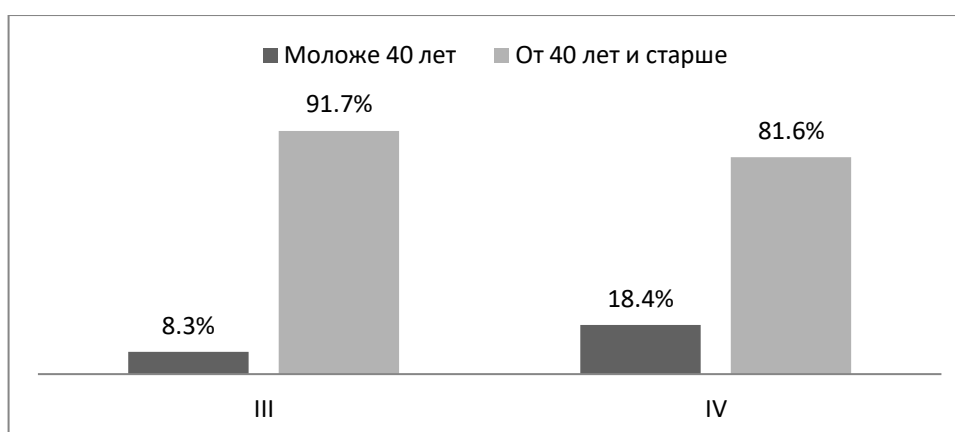


Рисунок 109. – Распределение пациентов в группах по возрасту

При поступлении в первой группе (grade III) незначительно преобладали пациенты с функциональным состоянием по шкале Karnofsky менее 70 баллов, во второй группе наоборот преобладали пациенты с 70 баллами и выше (рисунок 110). Данное различие не было статистически достоверными ($p=0,27$).

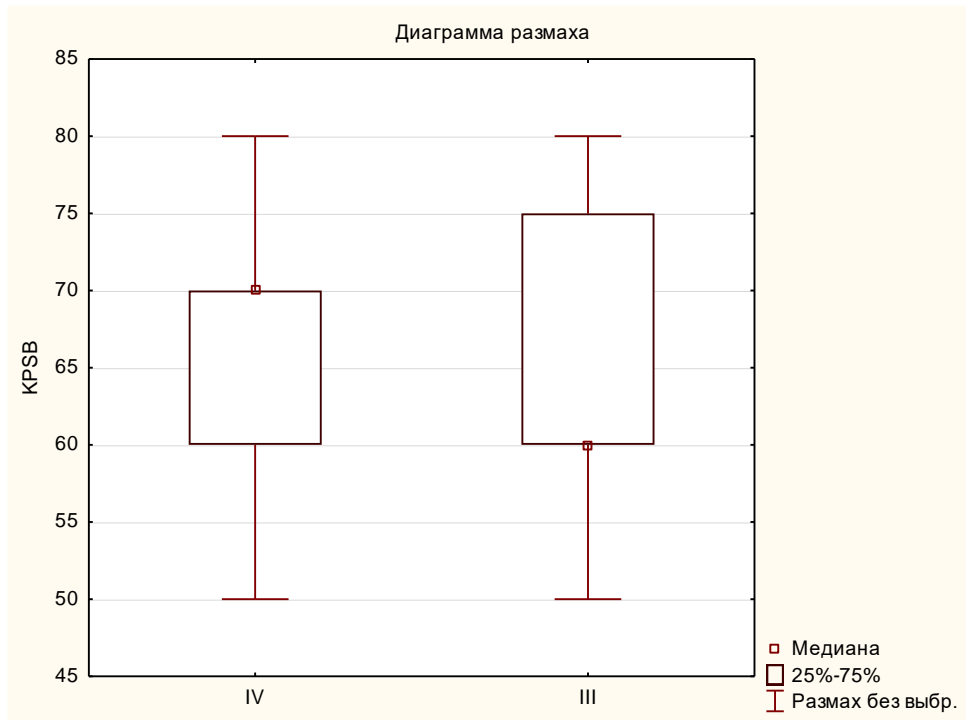


Рисунок 110. – Распределение пациентов в группах по функциональному состоянию при поступлении

При поступлении в обеих группах подавляющее большинство пациентов было со средней степенью тяжести (рисунок 111). При проведении статистического анализа достоверных различий получено не было ($p=0,22$).

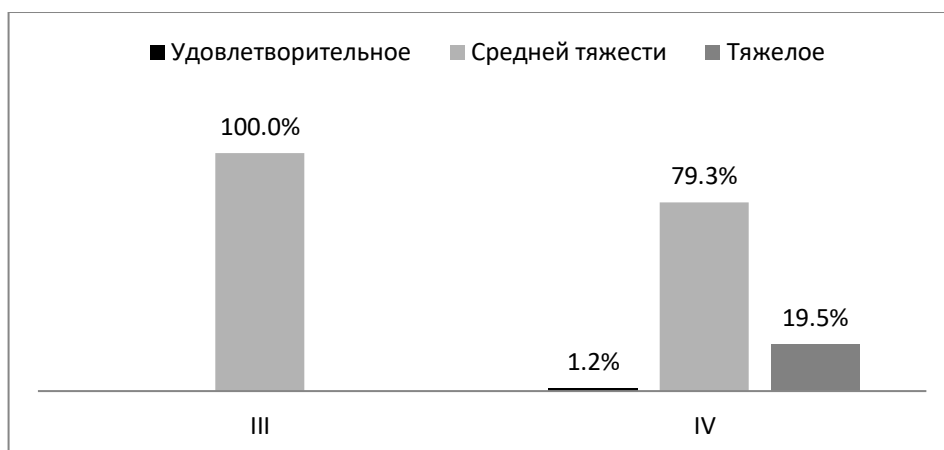


Рисунок 111. – Распределение пациентов по тяжести состояния при поступлении

Большинство пациентов в обеих группах получали лечение, входящее в стандарт терапии злокачественных глиом (рисунок 112). Группы были однородны по данному признаку ($p=0,23$).

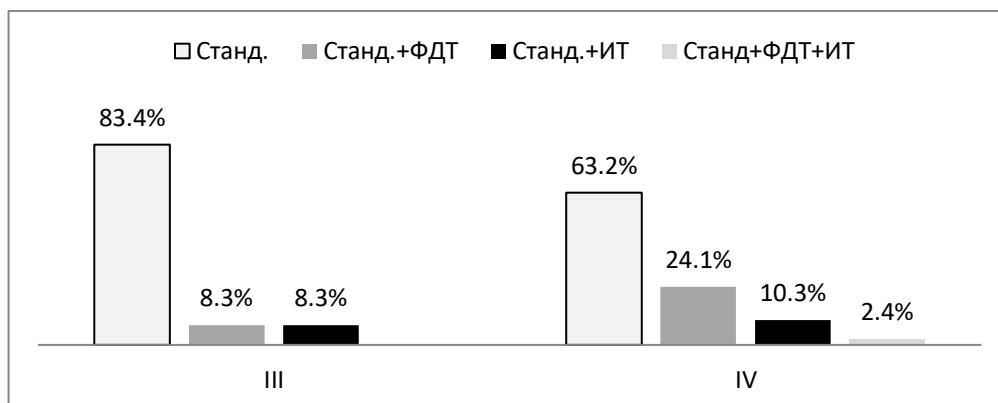


Рисунок 112. – Распределение пациентов в группах по проведенному лечению

В первой группе преобладали пациенты с тотальной степенью резекции, во второй группе – тотальное, субтотальное и частичное удаление проводилось примерно в равном количестве случаев, открытая биопсия выполнялась несколько реже (рисунок 113). При проведении статистической обработки данное различие ввиду малого количества пациентов не было статистически значимым ($p=0,06$).

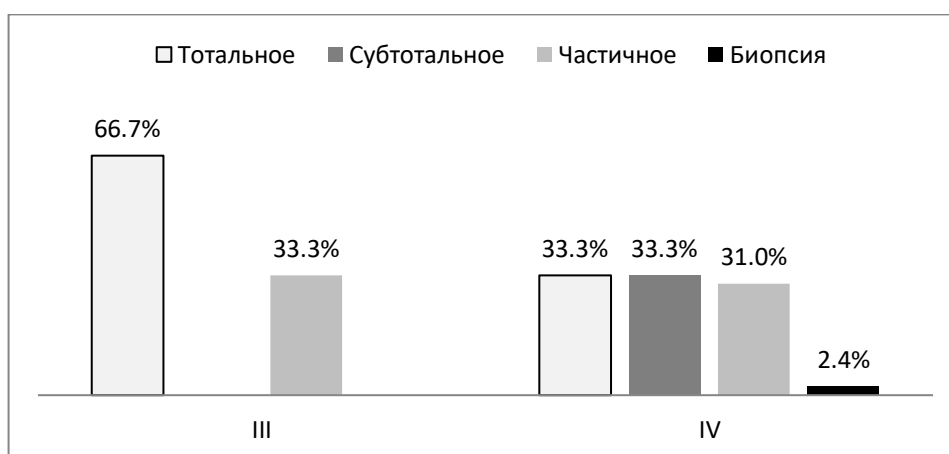


Рисунок 113. – Распределение пациентов в группах по степени радикальности проведенного оперативного вмешательства

Обе группы были однородны по функциональному состоянию по шкале Karnofsky и проведенной адъювантной терапии после оперативного лечения.

Функциональное состояние после повторной резекции в первой группе было несколько выше (рисунок 114). Однако при проведении статистического анализа группы были сопоставимы по данному признаку ($p=0,94$).

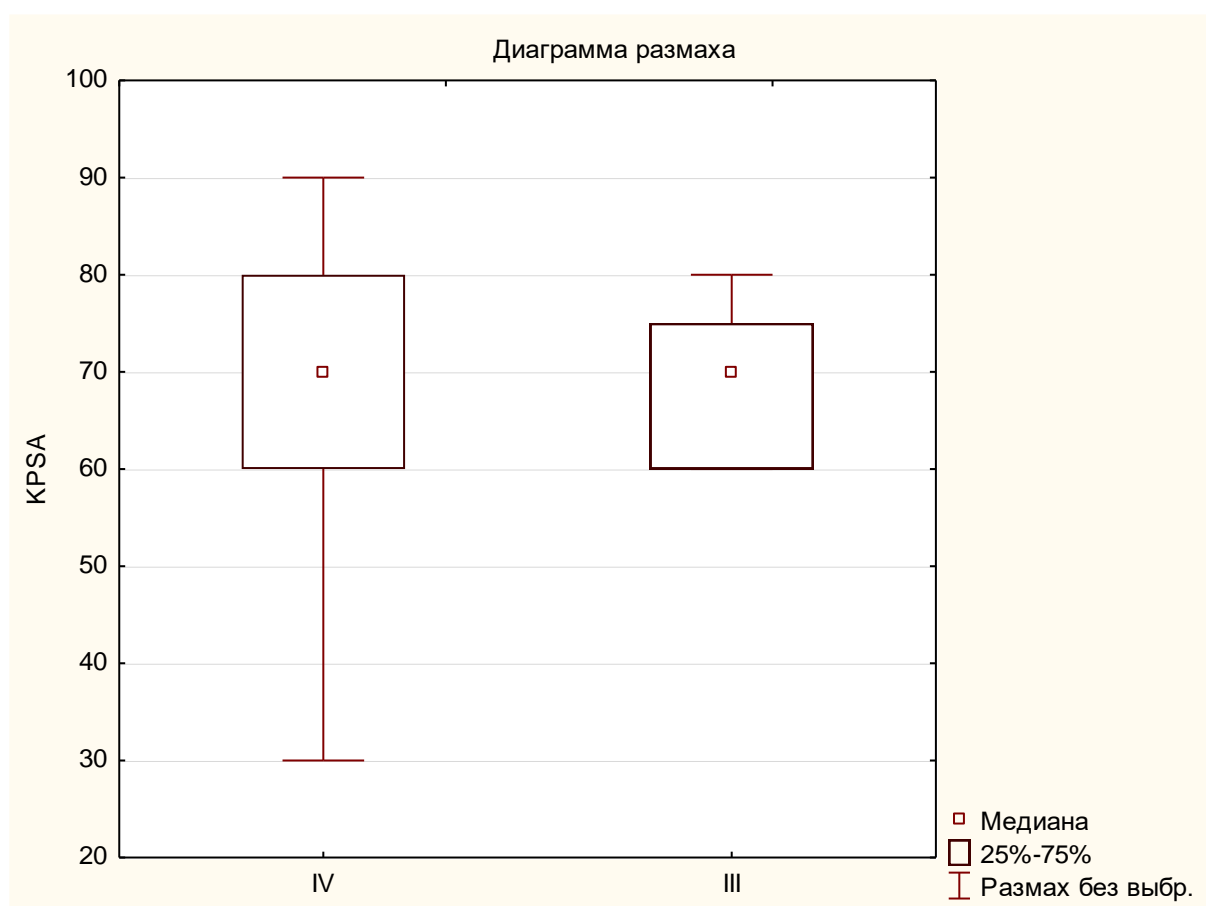


Рисунок 114. – Распределение пациентов в группах по функциональному состоянию после оперативного вмешательства

В первой группе преобладали пациенты, получившие только химио- или лучевую терапию, во второй – пациенты, которым проводилась сочетанная химиолучевая терапия (рисунок 115). Однако данные различия не были статистически достоверными ($p=0,59$).

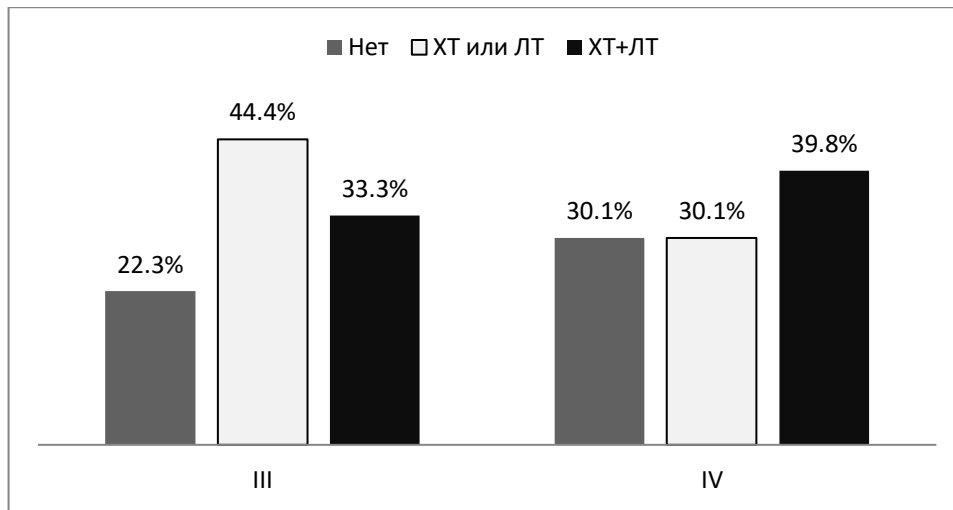


Рисунок 115. – Распределение пациентов в группах по проведенной адъювантной терапии

При анализе отдаленных результатов наилучшие показатели выживаемости были в группе опухолей III степени злокачественности: медиана выживаемости у пациентов первой группы составила 15,1 мес., во второй – 11,8 мес. Отмечается тенденция к увеличению выживаемости у пациентов с опухолями III степени злокачественности по классификации ВОЗ ($p=0,16$) (рисунок 116).

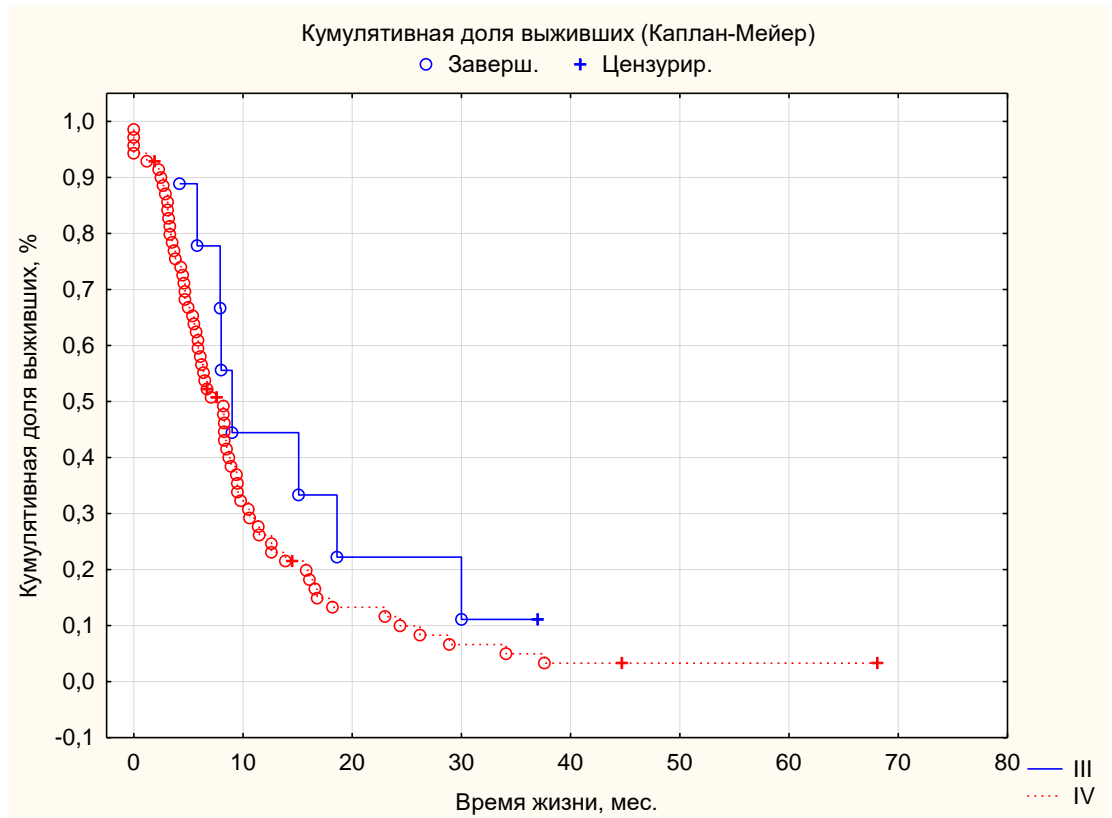


Рисунок 116. – Выживаемость пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом в зависимости от степени злокачественности опухоли

Таким образом, более низкая степень злокачественности опухоли является благоприятным фактором в отдаленном послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные глиальные опухоли относятся к одним из наиболее встречающихся опухолей головного мозга у взрослых, большинство из них занимают глиобластомы. Несмотря на значительные усилия в разработке лечения данной группы опухолей за прошедшие сто лет, оптимистичных результатов получить так и не удалось. При применении стандартного лечения, включающего резекцию опухоли, химио- и лучевую терапию медиана выживаемости больных с глиобластомами не превышает полутора лет. Для глиом III степени злокачественности по классификации ВОЗ ситуация несколько более обнадеживающая, выживаемость больных с этими опухолями составляет около 24-36 месяцев [23, 115, 117, 119, 136].

Несмотря на гистологическое разнообразие, у злокачественных глиом есть особенности общие для данной группы опухолей, обуславливающие закономерность появления продолженного роста: агрессивный инфильтративный рост, отсутствие четких границ между опухолью и здоровой тканью мозга, устойчивость к стандартной адьювантной терапии, частое расположение в функционально значимых областях головного мозга.

Учитывая, что возможности лучевой терапии, химиотерапии и радиохирургии при лечении злокачественных глиальных опухолей ограничены, методом выбора при лечении продолженного роста в настоящий момент остается хирургический, позволяющий уменьшить объем опухоли, снизить масс-эффект, улучшить состояние пациента, получить новые данные о гистологической и молекулярной структуре опухоли, и, возможно, повысить сроки его выживаемости.

Невзирая на то, что в целом повторное оперативное вмешательство улучшает состояние больных, показания к операции, объем резекции, кратность и сроки ее выполнения до конца не определены и не стандартизированы.

Лучевые методы лечения играют значительно меньшую роль в лечении продолженного роста злокачественных глиом. Это обусловлено тем

обстоятельством, что возникновение прогрессии в течение года после удаления опухоли не позволяет применить повторно эффективную дозу радиации, не спровоцировав при этом серьезных осложнений.

Наиболее часто продолженный рост опухолей подвергается химиотерапевтическому методу лечения, наибольшее распространение из химиотерапевтических агентов получили темозоломид и бевацизумаб, демонстрирующих наилучшую эффективность.

За последние несколько десятилетий наиболее перспективными подходами в лечении глиом стали фотодинамическая терапия и иммунологические методики, в частности иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток. Однако данные методики не входят в стандарты лечения злокачественных опухолей и до сих пор являются предметом научных дискуссий.

Особое значение при повторном оперативном вмешательстве занимает критерий качества жизни пациентов. Это обусловлено тем, что ухудшение статуса пациента может произойти в результате продолженного роста опухоли, длительной гормональной противоопухолевой терапии, многократного проведения лучевой и химиотерапии, а так же по причине интраоперационного повреждения функционально значимых зон мозга и крупных сосудов.

Целью данной работы была разработка рациональной тактики ведения пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом путем повторных операций и применения методов, не входящих в стандарт лечения, таких как фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток.

В исследование были включены 99 пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом супратенториальной локализации, оперированных в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ за период с 2011 по 2017 гг. В соответствии с классификацией опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2016 года 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.

Повторные оперативные вмешательства больным в нашей работе выполнялись от одного до трех раз.

Среди пациентов незначительно преобладали женщины – 53 (53,5%), мужчин было 46 (46,5%), соотношение числа мужчин и женщин составило 1:1,15. Возраст пациентов на момент повторного оперативного вмешательства варьировал от 19 до 76 лет. Средний возраст составил 51,3 лет. Медиана – 53 года. При этом злокачественные глиомы преимущественно поражали лиц трудоспособного возраста.

Более половины пациентов – 56 (56,6%) имели функциональное состояние по шкале Карновского при поступлении более или равно 70 баллов. Медиана составила 70 баллов, диапазон от 40 до 90 баллов.

По тяжести состояния при поступлении большинство пациентов имело среднюю степень – 84 (84,9%) больных.

При поступлении большинство пациентов имели диагноз глиобластома – 73 (73,7%) больных, анапластическая астроцитома – 13 (13,1%), анапластическая олигодендроглиома – 6 (6,1%), глиосаркома – 4 (4,1%), анапластическая олигоастроцитома – 3 (3%) больных.

После повторной операции отмечается увеличение количества глиобластом с 73 (73,7%) до 79 (79,8%), глиосарком с 4 (4,1%) до 8 (8,1%) и анапластических олигоастроцитом с 3 (3%) до 5 (5,1%), а также уменьшение количества анапластических астроцитом с 13 (13,1%) до 4 (4%) и анапластических олигодендроглиом на 3 с 6 (6%) до 3 (3%).

Медиана безрецидивного периода у пациентов при поступлении была выше у пациентов с глиомами III степени злокачественности и уменьшалась с каждым последующим оперативным вмешательством

При поступлении в РНХИ для повторного оперативного вмешательства у 36 (37%) пациентов опухоль затрагивала более одной доли, на втором месте

располагается поражение лобной доли 31 (31%), значительно реже глиомы локализовались в других долях.

Характерным было поражение функционально значимых структур полушарий головного мозга – 58 (58,6%) пациентов: у большинства больных с поражением функционально значимых регионов опухоль прорастала срединные структуры больших полушарий головного мозга (мозолистое тело и базальные ядра) – 30 (51,7%), в 19 (32,8%) наблюдений – кору головного мозга (передняя и задняя центральная извилины, речевые центры), еще в 9 (15,5%) наблюдениях отмечалось сочетанное поражение.

Чаще всего по данным МРТ головного мозга диагностировалась одиночное поражение в пределах одного полушария – 94 (95%) больных, множественное в пределах одного полушария наблюдалось у 4 (4%), множественное в пределах двух полушарий – 1 (1%) пациент.

В большинстве случаев глиома поражала левое полушарие головного мозга – 52 (52,5%), в 43 наблюдениях опухоль находилась справа – 43 (43,5%), еще у 4 (4,0%) располагалась по средней линии.

Все опухоли в нашей работе в соответствии со своими линейными размерами были разделены на маленькие, если ее линейные размеры не превышали 20 мм, средние - линейные размеры не превышают 40 мм, большие - линейные размеры не превышают 60 мм и гигантские - один из линейных размеров больше 60 мм. Преобладали опухоли больших и гигантских размеров - 44 (44,4%) и 32 (32,3%) наблюдений соответственно. Опухоли средних размеров встречались реже - 22 (22,3%) случая, а опухоль малых размеров наблюдалась только в 1 (1%) случае.

Анализ клинической картины выявил, что гипертензионный синдром в нашем исследовании встречался у 36 (36,4%) больных и его наличие приводило к ухудшению состояния пациентов ($p=0,005$).

Выраженность внутричерепной гипертензии зависела от распространенности опухоли и ее объема. Наиболее часто симптомы повышения

внутричерепного давления наблюдались при прорастании опухолью мозолистого тела и подкорковых ганглиев – у 14 из 30 (46,7%) пациентов. Это обусловлено инвазией в боковые желудочки, блокадой ликворопроводящих путей головного мозга, а также значительными размерами опухоли.

При объеме опухоли менее 50 см³ гипертензионный синдром встречался значительно реже, чем при опухолях большего объема - 3 из 11 (27,3%), против 5 из 10 (50%) случаев соответственно. Однако вышеуказанные зависимости не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Судорожный синдром диагностирован у 42 (42,4%) пациентов. При этом был выявлен рост частоты встречаемости припадков у 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 [14, 25].

Взаимоотношения опухоли и функционально значимых структур больших полушарий оказывало влияние на встречаемость судорожного синдрома у пациентов.

Так, было установлено, что наиболее часто припадки наблюдались при прорастании глиомой срединных структур (мозолистое тело и базальные ядра) и коры больших полушарий головного мозга – 15 (50%) из 30 и 9 (47,3%) из 19 наблюдений соответственно, при сочетанном поражении срединных структур и коры головного мозга судорожный синдром был диагностирован у 7 (77,8%) из 9 пациентов. И только в 11 (26,8%) из 41 случаев среди пациентов, у которых опухоль не поражала срединные структуры и кору больших полушарий, наблюдался эпилептический синдром ($p = 0,04$).

Наблюдалась тенденция к увеличению частоты встречаемости приступов в зависимости от количества пораженных долей головного мозга: эпилептические припадки были отмечены у 14 (58,3%) пациентов, у которых опухоль занимала две доли и у 6 (50%) с локализацией в трех долях больших полушарий. У

пациентов, у которых опухоль занимала только одну долю, припадки были отмечены в 22 (34,9%) случаев ($p=0,12$).

Пароксизмальная активность по данным ЭЭГ была обнаружена у 25 (25,3%) больных. При этом у 8 (8,1%) эпилептический очаг был обнаружен только по данным ЭЭГ и никак не проявлялся клинически, а у большинства пациентов – 25 (59,5%) с эписиндромом, очаг эпилептической активности при данном исследовании верифицирован не был.

Двигательные нарушения были диагностированы у 43 (43,4%) пациентов, их частота повышалась с увеличением распространенности и размеров опухоли. У 52 (52,5%) пациентов пирамидная симптоматика была представлена рефлекторными нарушениями, изменениями тонуса и не приводила к возникновению выраженных расстройств движения – парезов и параличей.

Парезы и параличи чаще наблюдались у пациентов с гигантскими и распространенными опухолями, а также при поражении функционально значимых структур больших полушарий головного мозга.

Парезы и параличи у пациентов с опухолями гигантских размеров наблюдались у 14 (51,8%) пациентов. У больных с опухолями средних и больших размеров частота возникновения выраженных расстройств двигательной сферы существенно не отличалась – 10 (32,3%) и 7 (33,3%) наблюдений соответственно. Однако данная зависимость не была статистически достоверной ($p=0,24$).

При множественных опухолях выраженные двигательные нарушения встречались в 4 (80%) случаях, при одиночном поражении моторные функции были нарушены у 40 (42,6%) из 94 пациентов. Однако следует отметить, что в группе с множественными опухолями было только 5 пациентов.

Также двигательные нарушения чаще возникали при опухолях, поражающих более одной доли. При опухолях, занимающих одну долю, выраженная пирамидная симптоматика была диагностирована в 20 (31,7%) наблюдений, при поражении двух долей – в 16 (66,7%), трех долей – у 7 (58,3%) пациентов, и эта зависимость была статистически достоверной ($p=0,007$).

Пирамидная недостаточность одинаково часто встречалась при опухолях более/равно и менее 50 см³.

При опухолях, не прорастающих функционально-значимые структуры головного мозга, выраженные двигательные нарушения наблюдались у 8 (19,5%) пациентов, при прорастании базальных ядер – у 16 (53,3%), коры больших полушарий – у 12 (63,2%), а при сочетанном поражении срединных структур и коры головного мозга – в 7 (77,8%) наблюдений ($p=0,0004$).

Выраженность пирамидной симптоматики зависела от размеров опухоли, ее объема и распространенности, а также от степени злокачественности опухоли по классификации ВОЗ. Отмечается увеличение степени выраженности пирамидной симптоматики с увеличением размеров опухоли.

Степень выраженности двигательных нарушений увеличивается у пациентов, у которых по данным нейровизуализации определяется прорастание срединных структур (мозолистое тело, базальные ядра) и коры больших полушарий ($p=0,004$).

По степени злокачественности у глиом IV степени по ВОЗ злокачественности чаще наблюдались парез и парезия, чем у опухолей III степени – 32 (36,8%) и 7 (8%), и 4 (33,3%) и 0 (0%) соответственно. При проведении статистического анализа статистически значимых различий получено не было ($p=0,2$).

Нарушение чувствительности, в частности гипестезия и гипалгезия, на противоположной стороне от опухоли выявлено у 27 (27,3%) пациентов. Симптомов раздражения чувствительной коры не наблюдалось ни у одного пациента. У большинства больных гипестезия/гипалгезия сочетались с двигательными нарушениями – 23 (85,2%) больных с чувствительными нарушениями.

Чаще всего чувствительные нарушения были диагностированы у пациентов с гигантскими (один из линейных размеров превышает 60 мм) – 8 (29,6%) пациентов. А также при опухолях, располагающихся в более чем одной доле, – 11 (30,6%), против 14 (22%) у пациентов, у которых по данным нейровизуализации

было диагностировано поражение только одной доли. Однако указанные различия не были статистически достоверными ($p > 0,05$).

Речевые нарушения у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом встречались у 36 (69,2%) пациентов с локализацией опухоли в доминантном полушарии.

Чаще всего речевые нарушения наблюдались при поражении коры больших полушарий (зон Брока, Вернике) – 5 (26,3%) пациентов, при поражении срединных структур (мозолистого тела и базальных ядер) и сочетанном поражении коры и срединных структур больших полушарий – 2 (6,7%) и 1 (11,1%) наблюдений. Афатические расстройства при отсутствии прорастания опухолью функционально значимых зон диагностировались у 4 (9,8%) больных и были обусловлены воздействием перифокального отека опухоли ($p = 0,04$).

Симптоматика центрального пареза лицевого нерва наблюдалась у большинства пациентов – 72 (72,7%) больных. Наиболее часто у пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом отмечалось опущение угла рта – 44 (44,4%) пациентов.

Координаторные симптомы были диагностированы у 37 (37,4%) больных и чаще всего были представлены статическими нарушениями – 19 (51,4%), динамические расстройства наблюдались у 6 (16,2%) пациентов, еще у 12 (32,4%) больных отмечалось сочетание статических и динамических нарушений. У 16 (16%) пациентов ввиду тяжелого состояния координаторные симптомы достоверно оценить не удалось. Наличие координаторных нарушений было обусловлено поражением подкорковых узлов и проводящих путей экстрапирамидной системы головного мозга.

Менингеальные симптомы не наблюдались ни у одного пациента.

Дислокационный синдром наблюдался у 20 (20,2%) пациентов.

Всем пациентам выполнены рекраниотомия и микрохирургическое удаление опухоли. 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; у 1 (1%) пациента с глиобластомой задне-медиальных отделов левой височной доли опухоль прорастала ствол головного мозга; у 14 (22,6%) пациентов отмечалось вовлечение в строуму опухоли крупных сосудов (средняя мозговая артерия). Оставшиеся фрагменты опухоли подвергались адъювантной терапии, воздействию ФДТ и иммунотерапии на основе аутологичных дендритных клеток.

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

Анализ динамики функционального состояния после повторной операции показал, что в целом повторные операции не ухудшают состояние пациентов, у 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. Индекс Karnofsky более 60 баллов до операции был отмечен у 56 (56,6%) пациентов, а после – у 65 (65,7%) 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).

Наблюдается тенденция к ухудшению неврологического статуса при поражении опухолью срединных структур больших полушарий ($p=0,09$). Так, при

отсутствии поражения базальных ядер и мозолистого тела отрицательная динамика отмечалась у 5 (12,2%) из 41, при наличии – у 10 (33,3%) из 30 больных.

Послеоперационные осложнения зафиксированы у 26 (26,3%) пациентов, 7 (7,1%) из них потребовалось проведение оперативного вмешательства.

У 11 пациентов проводилась 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).

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

Учитывая частое рецидивирование низкодифференцированных глиом, невзирая на проведение полного объема адъювантной терапии, актуальными задачами также представляются разработка и внедрение в клиническую практику новых методик лечения, таких как фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток, направленных как на локальное, так и на системное воздействие на ткань опухоли.

В составе комплексного противоопухолевого лечения нами была применена фотодинамическая терапия (22 наблюдения) и специфическая противоопухолевая иммунотерапия на основе аутологичных дендритных клеток (9 наблюдений). Сочетание вышеуказанных методов лечения было выполнено у 3 пациентов с продолженным ростом злокачественных глиом.

Проведена оценка показателей выживаемости в отдаленном периоде лечения (катамнестические сведения от 3 мес. и более) 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 первой группе (стандарт) и составила 8,2 мес.

Ввиду малого количества пациентов в группах, в которых помимо стандартного лечения применялись методики, не входящие в стандартную адъювантную терапии, статистически значимых различий в выживаемости не получилось. Однако при сравнении показателей выживаемости в 1 группе (стандартное лечение) и 3 группе (стандартная терапия+ИТ) отмечается тенденция к улучшению отдаленных результатов при применении ИТ ($p=0,06$).

Определяется достаточно высокая однолетняя выживаемость в группе, где помимо стандартного лечения применялась фотодинамическая терапия – 26,3% пациентов, а также двухлетняя в третьей группе (стандарт+ИТ) – 37,5%.

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 30 см³): медиана выживаемости составила 11,4 мес., в группе опухолей большого объема – 7,35 мес., данные различия выживаемости были статистически значимыми ($p=0,04$).

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 адьювантной терапии: медиана выживаемости у пациентов, которые не получали лечения составила 5,85 мес., при применении только лучевой или химиотерапии – 8,1 мес., 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 30 см³) 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., 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.

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 СОКРАЩЕНИЙ

- АА - анапластическая астоцитомы
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ГБ - глиобластома
- ГР - грей
- ИТ - иммунотерапия
- МВ - медиана выживаемости
- ИК - индекс Karnofsky
- КТ - компьютерная томография
- ЛТ - лучевая терапия
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография
- ФДТ - фотодинамическая терапия
- ЦНС - центральная нервная система
- ЭЭГ - электроэнцефалография

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабчин, И.С. Повторные операции при продолженном росте злокачественных глиом / И.С. Бабчин, Ю.П. Кривошеина // Научно–практическая конференция нейрохирургов. – Ставрополь, 1973. – С. 44–45.
2. Балязин-Парфенов, И.В. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в ростовской области за 2010–2015 годы / И.В. Балязин–Парфенов, В.А. Балязин, Т.В. Шелякина и соавт. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3 (158). – С. 15–20.
3. Гайдар, Б.В. Лучевая диагностика опухолей головного и спинного мозга / Б.В. Гайдар, Т.Е. Рамишвили, Г.В. Труфанов и соавт. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2006. – 336 с.
4. Гельфонд, М.Л. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике / М.Л. Гельфонд, А.С. Барчук, Д. А. Васильев и соавт. // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 67–70.
5. Геркул, Ю.А. Некоторые аспекты эпидемиологии первичных опухолей головного мозга в Тюменской области / Ю.А. Геркул, А.Ю. Улитин // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 5–8.
6. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3. – С. 1–170.
7. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Е.М. Давыдов, М.И. Аксель. – М.: РОНЦ, 2014. – 226 с.

8. Дыдыкин А.В. Особенности лечебно–диагностической тактики при продолженном росте злокачественных глиом: Дис. ... канд. мед. наук / А.В. Дыдыкин. – Н.Новгород, 2015. – 141 с.

9. Жуков, В.Ю. Планирование хирургического доступа при удалении внутримозговых опухолей больших полушарий с использованием функциональной МРТ, навигационных систем и электрофизиологического мониторинга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Ю. Жуков. – М., 2010. – 26 с.

10. Ишматов, Р.Ф. Клинико–эпидемиологические аспекты нейроонкологической заболеваемости среди населения Ульяновской области / Р.Ф. Ишматов // Неврол. вестн. – 2009. – № 3. – С. 38–40.

11. Кобяков, Г.Л. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? / Г.Л. Кобяков, А.В. Смолин, А.Х. Бекашев и соавт. // Опухоли головы и шеи. – 2014. – № 3. – С. 12–21.

12. Козлов, Ю.П. Новые подходы в антигенспецифической иммунотерапии злокачественных глиом головного мозга: Дис. ... канд. мед. наук / Ю. П. Козлов. – Новосибирск, 2009. – 186 с.

13. Комков, Д.Ю. Интраоперационная ультразвуковая навигация объемных образований головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: / Д. Ю. Комков. – СПб., 2004. – 24 с.

14. Любивая, М.А. Продолженный рост и рецидив супратенториальных опухолей головного мозга (клиника, диагностика, хирургическое лечение, исходы): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Любивая. – СПб., 1993. – 20 с.

15. Мартынов, Б.В. Влияние вида и объема хирургического вмешательства на течение послеоперационного периода у больных с глиальными опухолями / Б.В. Мартынов, В.Е. Парфенов, Д.В. Свистов и

соавт. // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 5. – С. 231–236.

16. Мартынов, Б.В. Комбинированное хирургическое лечение глиальных новообразований головного мозга с использованием комплекса современных методов нейровизуализации в военных лечебных учреждениях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Б.В. Мартынов. – СПб., 2012. – 19 с.

17. Медяник, И.А. Злокачественные опухоли головного мозга / А.С. Медяник, И.А. Фраерман, В.Е. Олюшин, Карякин и соавт. – Н.Новгород: ООО Типография Поволжья, 2017. – 204 с.

18. Михайлюк, В.Г. Осложнения раннего послеоперационного периода при глиомах головного мозга разной локализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Г. Михайлюк. – СПб., 2004 – 24 с.

19. Нехаева, Т.Л. Оптимизация технологии и стандартизация получения противоопухолевых вакцин на основе аутологичных дендритных клеток: Дис. ... канд. мед. наук / Т.Л. Нехаева. – СПб., 2014. – 174 с.

20. Олюшин, В.Е. Новые технологии (фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия) в комплексном лечении больших злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями. Оценка отдаленных результатов / В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, И.В. Папаян и соавт. // Трансляционная медицина. – 2015. – Т. 31–32, № 2–3. – С. 103–112.

21. Олюшин, В.Е. Хирургия и комплексное лечение опухолей головного мозга в Российском нейрохирургическом институте им. проф. А. Л. Поленова – прошлое, настоящее и будущее / В.Е. Олюшин, А.Ю. Улитин // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 34–36.

22. Олюшин, В.Е. Специфическая противоопухолевая иммунотерапия

на основе дендритных клеток в комплексном лечении больных злокачественными церебральными глиомами / В.Е. Олюшин, М.В. Филатов, А.Ю. Улитин и соавт. – СПб.: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2012. – 212 с.

23. Олюшин, В.Е. Новые технологии в терапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга / В.Е. Олюшин, М.В. Филатов, А.Ю. Улитин и соавт. // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 175–179.

24. Осиповская, А.С. Применение компьютерной и магнитно–резонансной томографии в раннем послеоперационном периоде у больных с опухолями головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. С. Осиповская. – М., 2009. – 20 с.

25. Острейко, О.В. Продолженный рост злокачественных глиом супратенториальной локализации: повторные операции, катамнез и некоторые вопросы комбинированного лечения: Дис. ... канд. мед. наук / О.В. Острейко. – СПб., 2001. – 120 с.

26. Порсаев, А. И. Сравнительный анализ информативности магнитно–резонансной томографии и УЗИ при оценке степени радикальности удаления супратенториальных глиом в раннем послеоперационном периоде / А. И. Порсаев, В.Е Олюшин, Д.М. Ростовцев и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 35–41.

27. Порсаев, А.И. Возможности современных методов нейровизуализации при оценке степени радикальности удаления, глиальных супратенториальных опухолей. Обзор литературы / А.И. Порсаев, В.Е. Олюшин, Т.Н. Трофимова и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 65–71.

28. Розуменко, В.Д. Нейрохирургическая топография глиальных

опухолей полушарий большого мозга при продолженном росте : хирургическая тактика и прогноз / В.Д. Розуменко, С.С. Мосийчук // Украинский нейрохирургический журнал. – 2009. – № 2. – С. 39–44.

29. Розуменко, В.Д. Диагностические признаки продолженного роста глиом и их значение в определении хирургической тактики / В.Д. Розуменко, С.С. Мосийчук // Украинский нейрохирургический журнал. – 2010. – № 2. – С. 19–22.

30. Розуменко, В.Д. Факторы, определяющие выбор хирургической тактики при глиомах полушарий большого мозга с медианным распространением / В.Д. Розуменко, М.Н. Шевелев // Украинский нейрохирургический журнал. – 2010. – № 1. – С. 47–50.

31. Ростовцев, Д.М. Фотодиагностика и фотодинамическая терапия в хирургии церебральных глиом. Опыт применения / Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин, И.В. Папаян и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 33–37.

32. Ростовцев, Д.М. Злокачественные супратенториальные астроцитарные опухоли: организация медицинской помощи, новые технологии и результаты лечения: Дис. ... д-ра мед. наук / Д. М. Ростовцев. – СПб., 2016. – 426 с.

33. Рудченко, В.В. К вопросу о реоперациях при продолженном росте глиальных опухолей больших полушарий головного мозга / В.В. Рудченко, И.В. Пацко, Г.С. Денисенко // Клиническая хирургия. – 1969. – № 3. – С. 48–52.

34. Рында, А.Ю. Фотодинамическая терапия глиом головного мозга – отдаленные результаты / А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 58, № 2. – С. 68–72.

35. Сакович, И.И. Фотодинамическая терапия высокозлокачественных глиом / И.И. Сакович // Белорусский медицинский университет. – 2007. – № 3. – С. 82–84.

36. Скворцова, Т.Ю. Сопоставление результатов нейровизуализации и динамики энцефалографических данных в мониторинге роста глиальных церебральных глиом / Т.Ю. Скворцова, С.В. Лобзин, Р.Ю. Селиверстов и соавт. // Вестник Северо–Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 29–37.

37. Смолин, А.В. Химиолучевая терапия мультиформной глиобластомы головного мозга / А.В. Смолин, А.В. Конев, Г.Л. Кобяков и соавт. // Фарматека. – 2011. – № 7. – С. 41–49.

38. Трофимова, Т.Н. Современные стратегии лучевой диагностики при первичных опухолях головного мозга / Т.Н. Трофимова, Е.А. Трофимов // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 141–147.

39. Улитин, А. Ю. Астроцитомы таламуса: результаты хирургического лечения / А.Ю. Улитин, В.Е. Олюшин, С.П. Бажанов и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 67–75.

40. Улитин, А.Ю. Нейроэпителиальные опухоли головного мозга / В.Е. Улитин, А.Ю. Мацко, Д.Е. Олюшин. – СПб.: СинтезБук, 2014. – 446 с.

41. Усатов, С.А. МР – томографическая характеристика астроцитом полушарий большого мозга в зависимости от их локализации / С.А. Усатов // Украинский нейрохирургический журнал.– 2001. – №2. – С. 172–175.

42. Усатов, С.А. Особенности клиники глиальных опухолей головного мозга различной степени злокачественности в зависимости от выраженности перифокальной зоны/ С.А. Усатов // Украинский нейрохирургический журнал. – 2000. – Т. 9, № 1. – С. 39–41.

43. Филиппов, А.И. Заболеваемость первичными опухолями головного мозга среди населения республики Саха (Якутия) в период с 2000 по 2004 г. / А.И. Филиппов// Якутский медицинский журнал. – 2008. – Т. 24, № 4. – С. 27–29.

44. Холявин, А.И. Методы наведения в современной стереотаксической нейрохирургии / А.Д. Холявин, А.И. Аничков. – М: Российская академия наук, 2017. – 168 с.

45. Холявин, А.И. Стереотаксическая криодеструкция глиом головного мозга: оценка данных послеоперационной томографии / А.И. Холявин, Б.В. Гайдар, Б.В. Мартынов и соавт. // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2012. – Т. 37, № 1. – С. 8–13.

46. Холявин, А.И. Принципы расчетной предоперационной подготовки многоцелевого стереотаксического наведения у пациентов с глиомами головного: Автореф. дис. ... д–ра мед. наук / А. И. Холявин. – М., 2012 – 44 с.

47. Хунданов, В.П. Глиальные опухоли мозолистого тела (клиника, диагностика и тактика лечения): Дис. ... канд. мед. наук / В.П. Хунданов. – СПб., 2006. – 176 с.

48. Церковский, Д.А. Соно–фотодинамическая терапия – новое направление в лечении злокачественных опухолей головного мозга / Д.А. Церковский // Онкологический журнал. – 2015. – Т. 33, № 1. – С. 94–106.

49. Чиссова, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссова, Старинский, В.В. Петрова. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 255 с.

50. Шашков, К.В. Послеоперационная оценка радикальности хирургического удаления астроцитарных глиом головного мозга (КТ и МРТ

диагностика) Автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. В. Шашков. – М., 2010 – 25 с.

51. Auffinger, B. The role of glioma stem cells in chemotherapy resistance and glioblastoma multiforme recurrence / B. Auffinger, D. Spencer, P. Pytel et al. // *Expert rev neurother.* – 2015. – Vol. 15, № 7. – P. 741–752.

52. Bianco, J. On glioblastoma and the search for a cure: where do we stand? / J. Bianco, C. Bastiancich, A. Jankovski et al. // *Cell molecular life sci.* – 2017. – Vol. 74, № 13. – P. 2451–2466.

53. Blasco, G. Usefulness of Reintervention in Recurrent Glioblastoma: An Indispensable Weapon for Increasing Survival / J. Delgado–Fernandez, M.A. Garcia–Pallero, G. Blasco et al. // *World neurosurg.* – 2017. – № 108. – P. 610–617.

54. Bloch, O. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. / O. Bloch, S.J. Han, S. Cha et al. // *J neurosurg.* – 2012. – Vol. 117, № 6. – P. 1032–1038.

55. Bonis, P. The impact of repeated surgery and adjuvant therapy on survival for patients with recurrent glioblastoma / P. Bonis, A. Fiorentino, C. Anile et al. // *Clin neurol neurosurg.* – 2013. – Vol. 115, № 7. – P. 883–886.

56. Brandes, A.A. Second surgery for recurrent glioblastoma: advantages and pitfalls / A.A. Brandes, M. Bartolotti, E. Franceschi // *Expert rev anticancer therapy.* – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 583–587.

57. Bush, E.A. Indications for surgery in glioblastomas / E.A. Bush // *Clin neurosurg.* – 1963. – Vol. 58. – P. 159–169.

58. Carson, K.A. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. / K.A. Carson, S.A. Grossman, J.D.

Fisher et al. // *J clin oncol.* – 2007. – Vol. 25, № 18. – P. 2601–2606.

59. Celli, J.P. Imaging and Photodynamic Therapy: Mechanisms, Monitoring and Optimization / J.P. Celli, B.Q. Spring, I. Rizvi et al. // *Chem rev.* – 2010. – Vol. 110, № 5. – P. 2795–2838.

60. Chamberlain, M.C. Salvage therapy with lomustine for temozolomide refractory recurrent anaplastic astrocytoma: a retrospective study / M.C. Chamberlain // *J neuro-oncol.* – 2015. – Vol. 122, № 2. – P. 329–338.

61. Chang, C.N. A phase I/II clinical trial investigating the adverse and therapeutic effects of a postoperative autologous dendritic cell tumor vaccine in patients with malignant glioma / C.N. Chang, Y.C. Huang, D.M. Yang et al. // *J clin neurosci.* – 2011. – Vol. 18, № 8. – P. 1048–1054.

62. Chang, S.M. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project / S.M. Chang, I.F. Parney, M. McDermott et al. // *J neurosurg.* – 2003. – Vol. 98, № 6. – P. 1175–1181.

63. Chen, C. The efficacy of temozolomide for recurrent glioblastoma multiforme / C. Chen, T. Xu, Y. Lu et al. // *Eur j neurol.* – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 223–230.

64. Chen, M.W. Re-do Craniotomy for Recurrent Grade IV Glioblastomas: Impact and Outcomes from the National Neuroscience Institute Singapore / M.W. Chen, A.A. Morsy, S. Liang et al. // *World neurosurg.* – 2016. – № 87. – P. 439–445.

65. Cho, D.Y. Adjuvant immunotherapy with whole-cell lysate dendritic cells vaccine for glioblastoma multiforme: A phase II clinical trial / D.Y. Cho, W.K. Yang, H.C. Lee et al. // *World neurosurg.* – 2012. – Vol. 77, № 5–6. – P. 736–744.

66. Clarke, J.L. Is surgery at progression a prognostic marker for improved 6-month progression-free survival or overall survival for patients with recurrent glioblastoma? / J.L. Clarke, M.M. Ennis, W.K. Yung et al. // *Neuro-Oncol.* – 2011. – Vol. 13, № 10. – P. 1118–1124.

67. Cushing, H. *Tumeurs intracrâniennes* / H. Cushing. – Chicago, 1937. – 237 p.

68. Demirci, U. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent or progressive malignant glioma: A multicenter study of the Anatolian Society of Medical Oncology (ASMO) / U. Demirci, G. Tufan, B. Aktas et al. // *J cancer res clin oncol.* – 2013. – Vol. 139, № 5. – P. 829–835.

69. Dincoglan, F. Management of patients with recurrent glioblastoma using hypofractionated stereotactic radiotherapy / F. Dincoglan, M. Beyzadeoglu, O. Sager et al. // *Tumori.* – 2015. – Vol. 101, № 2. – P. 179–184.

70. Dirks, P. The value of reoperation for recurrent glioblastoma / P. Dirks, M. Bernstein, P.J. Muller et al. // *Cancer j surg.* – 1997. – Vol. 36, № 3. – P. 271–275.

71. Dodoo, E. Increased survival using delayed gamma knife radiosurgery for recurrent high-grade glioma: A feasibility study / E. Dodoo, B. Huffmann, I. Peredo et al. // *World neurosurg.* – 2014. – Vol. 82, № 5. – P. e623–e632.

72. Drevelegas, A. *Malignant Astrocytomas* / A. Drevelegas, D. Chourmouzi, N. Papanicolaou // *Handbook neurooncology.* – Academic Press, 2007. – P. 325–363.

73. Elaimy, A.L. Clinical outcomes of gamma knife radiosurgery in the salvage treatment of patients with recurrent high-grade glioma / A.L. Elaimy, A.R. Mackay, W.T. Lamoreaux et al. // *World neurosurg.* – 2013. – Vol. 80, № 6. – P. 872–878.

74. Eljamel, M.S. ALA and Photofrin Fluorescence–guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: A single centre Phase III randomised controlled trial / M.S. Eljamel, C. Goodman, H. Moseley et al. // *Lasers med sci.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 361–367.

75. Field, K.M. Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma / K.M. Field, J.J. Simes, A.K. Nowak et al. // *Neuro–Oncol.* –2015. – Vol. 17, № 11. – P. 1504–1513.

76. Filippini, G. Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma / G. Filippini, C. Falcone, A. Boiardi et al. // *Neuro–Oncol.* – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 79–87.

77. Flieger, M. Re–irradiation and bevacizumab in recurrent high–grade glioma: An effective treatment option / M. Flieger, U. Ganswindt, S.B. Schwarz et al. // *J Neuro–Oncol.* – 2014. – Vol. 117, № 2. – P. 337–345.

78. Fogh, S.E. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: An effective therapy for recurrent high–grade gliomas / S.E. Fogh, D.W. Andrews, J. Glass et al. // *J clin oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 18. – P. 3048–3053.

79. Frankel, S.A. Glioblastoma multiforme: review of 219 with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment / S.A. Frankel, W.J. German // *J neurosurg.* – 1958. – № 15. – P. 489–503.

80. Ghiaseddin, A. Use of bevacizumab in recurrent glioblastoma / A. Ghiaseddin, K.B. Peters // *CNS oncol.* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 157–169.

81. Gil, M.J. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma shows high overall survival in a multicenter retrospective pooled series of the Spanish Neuro–Oncology Research Group (GEINO) / M.J. Gil, R. de Las Penas, G. Reynes et al. // *Anti–Cancer Drug.* – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 659–665.

82. Gorlia, T. New prognostic factors and calculators for outcome

prediction in patients with recurrent glioblastoma: A pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials / T. Gorlia, R. Stupp, A.A. Brandes et al. // *Eur j cancer.* – 2012. – Vol. 48, № 8. – P. 1176–1184.

83. Gutin, P.H. Safety and Efficacy of Bevacizumab With Hypofractionated Stereotactic Irradiation for Recurrent Malignant Gliomas / P.H. Gutin, F.M. Iwamoto, K. Beal et al. // *Int j radiation oncol biol physic.* – 2009. – Vol. 75, № 1. – P. 156–163.

84. Hart, M.G. Temozolomide for high grade glioma: Электронный реценз / M.G. Hart, R. Garside, G. Rogers et al. // *Cochrane database systematic rev.* – 2013. Vol. 4, № 4. – CD007415.

85. Helseth, R. Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme / R. Helseth, E. Helseth, T.B. Johannesen et al. // *Acta neurol Scandinavica.* – 2010. – Vol. 122, № 3. – P. 159–167.

86. Hervey–jumper, S.L. Reoperation for Recurrent High–Grade Glioma: A Current Perspective of the Literature / S.L. Hervey–jumper, M.S. Berger // *Neurosurgery.* – 2014. – Vol. 75, № 5. – P. 491–499.

87. Hoover, J.M. Surgical outcomes in recurrent glioma / J.M. Hoover, B.S. Macaulay Nwojo, B.A. Ross Puffer et al. // *J neurosurg.* – 2013. – Vol. 118, № 6. – P. 1224–1231.

88. Hou, L. Management of recurrent gliomas and meningiomas / L. Hou, G.R.H. Iv // *Brain tumors.* – 3rd ed. – Elsevier Ltd, 2011. – P. 347–371.

89. Kelly, P.J. Reoperation for recurrent malignant gliomas: what are your indications? / P.J. Kelly, Z.H. Rappaport, S.N. Bhagwati et al. // *Surg neurol.* – 1997. – Vol. 47, №1. – P. 39–42.

90. Kim, H.R. Outcome of salvage treatment for recurrent glioblastoma /

H.R. Kim, K.H. Kim, D.S. Kong // *J clin neurosci.* – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 468–473.

91. Kirkpatrick, D.B. The first primary brain–tumor operation / D.B. Kirkpatrick // *J neurosurg.* – 1984. – Vol. 61, № 5. – P. 809–813.

92. Kostron, H. Photodynamic application in neurosurgery: present and future / H. Kostron // *Proc SPIE.* – 2009. – Vol. 7380. – P. 738007.

93. Kreisl, T.N. Phase II trial of single–agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma / T.N. Kreisl, L. Kim, K. Moore et al. // *J clin oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 5. – P. 740–745.

94. Larson, E.W. Long–Term Survival and Improved Quality of Life following Multiple Repeat Gamma Knife Radiosurgeries for Recurrent Glioblastoma Multiforme : A Case Report and Review of the Literature / E.W. Larson // *Case reports oncol med.* – 2013. – Vol. 2013 – P. 5–10.

95. Lefranc, F. Present and potential future adjuvant issues in high–grade astrocytic glioma treatment / F. Lefranc, M. Rynkowski, O. DeWitte et al. // *Adv tech stand neurosurg.* – 2009. – Vol. 34. – P. 3–35.

96. Liau, L.M. Dendritic Cell Vaccination in Glioblastoma Patients Induces Systemic and Intracranial T–cell Responses Modulated by the Local Central Nervous System Tumor Microenvironment / L.M. Liau, R.M. Prins, S.M. Kiertscher et al. // *Clin cancer res.* – 2005. – Vol. 11, № 12. – P. 5515–5525.

97. Linde, M.E. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis / M.E. van Linde, C.G. Brahm, P.C. de Witt Hamer // *J neuro–oncol.* – 2017. – Vol. 135, № 1. – P. 183–192.

98. Liu, Y. Improvement of health related quality of life in patients with

recurrent glioma treated with bevacizumab plus daily temozolomide as the salvage therapy / Y. Liu // *Clin neurol neurosurg.* – 2018. – Vol. 169. – P. 64–70.

99. Maher, E.A. Malignant glioma : genetics and biology of a grave matter / E.A. Maher // *Genes development.* – 2001. – Vol 15, № 11. – P. 1311–1333.

100. Mandl, E.S. Repeated surgery for glioblastoma multiforme: only in combination with other salvage therapy / E.S. Mandl, C.M. Dirven, D.R. Buis et al. // *Surg neurol.* – 2008. – Vol. 69, № 5. – P. 506–509.

101. Masliantsev, K. Impact of STAT3 phosphorylation in glioblastoma stem cells radiosensitization and patient outcome / K. Masliantsev, B. Pinel, A. Balbous et al. // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9, № 3. – P. 3968–3979.

102. McGirt, M.J. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma / M.J. McGirt, K.L. Chaichana, M. Gathinji et al. // *J neurosurg.* – 2009. – Vol. 110, № 1. – P. 156–162.

103. McKenzie, J.T. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for unifocal and multifocal recurrence of malignant gliomas / J.T. McKenzie, J.N. Guarnaschelli, A.S. Vagal et al. // *J neuro-Oncol.* – 2013. – Vol. 113, № 3. – P. 403–409.

104. Messaoudi, K. Toward an effective strategy in glioblastoma treatment. Part I: resistance mechanisms and strategies to overcome resistance of glioblastoma to temozolomide / K. Messaoudi, A. Clavreul, F. Lagarce // *Drug discovery today.* – 2015. – Vol. 20, № 7. – P. 899–905.

105. Meyers, C.A. Cognitive function as a predictor of survival in patients with recurrent malignant glioma. / C.A. Meyers, K.R. Hess, W.K. Yung et al. // *J clinical oncol.* – 2000. – Vol. 18, № 3. – P. 646–650.

106. Mineo, J.F. Prognosis factors of survival time in patients with

glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients / J.F. Mineo, A. Bordron, M. Baroncini et al. // *Acta neurochirurg.* – 2007. – Vol. 149, № 3. – P. 245–253.

107. Minniti, G. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas / G. Minniti, C. Scaringi, V. De Sanctis et al. // *J neuro-Oncol.* – 2013. – Vol. 111, № 2. – P. 187–194.

108. Møller, S. A phase II trial with bevacizumab and irinotecan for patients with primary brain tumors and progression after standard therapy / S. Møller, K. Grunnet, S. Hansen et al. // *Acta Oncol.* – 2012. – Vol. 51, № 6. – P. 797–804.

109. Muller, P.J. Photodynamic therapy of brain tumors—A work in progress / P. J. Muller, B.C. Wilson // *Lasers surgery med.* – 2006. – Vol. 38, № 5. – P. 384–389.

110. Nagpal, S. Bevacizumab Improves Quality of Life in Patients with Recurrent Glioblastoma / S. Nagpal, G. Harsh, L. Recht et al. // *Chemotherapy res practice.* – 2011. – № 1. – P. 1–6.

111. Narayana, A. Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival / A. Narayana, P. Kelly, J. Golfinos et al. // *J neurosurg.* – 2009. – Vol. 110, № 1. – P. 173–180.

112. Nava, F. Survival effect of first- and second-line treatments for patients with primary glioblastoma: A cohort study from a prospective registry, 1997–2010 / F. Nava, I. Tramacere, A. Fittipaldo et al. // *Neuro-Oncol.* – 2014. – Vol. 16, № 5. – P. 719–727.

113. Neufeld, Z. The role of Allee effect in modelling post resection recurrence of glioblastoma / Z. Neufeld, W. von Witt, D. Lakatos et al. // *PLoS Computational Biol.* – 2017. – Vol. 13, № 11. – P. 1–14.

114. Nieder, C. Improvement, Clinical Course, and Quality of Life After Palliative Radiotherapy for Recurrent Glioblastoma / C. Nieder, S.T. Astner, M.P. Mehta et al. // *Am j clin oncol.* – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 300–305.

115. Ohgaki, H. Epidemiology and etiology of gliomas / H. Ohgaki, P. Kleihues // *Acta Neuropathol.* – 2005. – Vol. 109, № 1. – P. 93–108.

116. Omuro, A. Phase II trial of continuous low-dose temozolomide for patients with recurrent malignant glioma / A. Omuro, T.A. Chan, L.E. Abrey et al. // *Neuro-Oncol.* – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 242–250.

117. Omuro, A. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review / A. Omuro, L.M. DeAngelis // *J Am med association.* – 2013. – Vol. 310, № 17. – P. 1842–1850.

118. Oppenlander, M.E. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity / M.E. Oppenlander, A.B. Wolf, L.A. Snyder et al. // *J neurosurg.* – 2014. – Vol. 120, № 4. – P. 846–853.

119. Ostrom, Q.T. The epidemiology of glioma in adults: A state of the science review / Q.T. Ostrom, L. Bauchet, F.G. Davis et al. // *Neuro-Oncol.* – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 896–913.

120. Palmer, J.D. Re-resection for recurrent high-grade glioma in the setting of re-irradiation: more is not always better / J.D. Palmer, J. Siglin, K. Yamoah et al. // *J Neuro-Oncol.* – 2015. – Vol. 124, № 2. – P. 215–221.

121. Park, J.K. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme / J.K. Park, T. Hodges, L. Arko et al. // *J clin oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 24. – P. 3838–3843.

122. Peters, K.B. Impact of health-related quality of life and fatigue on survival of recurrent high-grade glioma patients / K.B. Peters, M.J. West, W.E. Hornsby et al. // *J Neuro-Oncol.* – 2014. – Vol. 120, № 3. – P. 499–506.

123. Pinzi, V. Radiosurgery reirradiation for high-grade glioma recurrence: a retrospective analysis / V. Pinzi, C. Orsi, M. Marchetti et al. // *Neurol sci.* – 2015. – Vol. 36, № 8. – P. 1431–1440.

124. Quick, J. Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma / J. Quick, F. Gessler, S. Dützmänn et al. // *J Neuro-Oncol.* – 2014. – Vol. 117, № 2. – P. 365–372.

125. Ray, S.K. Glioblastoma: Molecular Mechanisms of Pathogenesis and Current Therapeutic Strategies / S.K. Ray. – Springer Science, 2009. – 430 p.

126. Renovanz, M. Navigated versus Non-Navigated Intraoperative Ultrasound: Is There Any Impact on the Extent of Resection of High-Grade Gliomas? A Retrospective Clinical Analysis / M. Renovanz, A.K. Hickmann, C. Henkel et al. // *J neurol surg A cent Eur neurosurg.* – 2014. – Vol. 3, № 75. – P. 224–231.

127. Ringel, F. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: Results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection / F. Ringel, H. Pape, M. Sabel et al. // *Neuro-Oncol.* – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 96–104.

128. Roci, E. Platinum-based Chemotherapy in Recurrent High-grade Glioma Patients: Retrospective Study / E. Roci, B. Cakani, G. Brace et al. // *Med arch.* – 2014. – Vol. 68, № 2. – P. 140.

129. Rosenthal, M.A. Promising survival in patients with high-grade gliomas following therapy with a novel boronated porphyrin / M.A. Rosenthal, B. Kavar B, S. Uren et al. // *J clin neurosci.* – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 425–427.

130. Rutkowski, S. Surgery and adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for patients with relapsed malignant glioma, a feasibility study / S. Rutkowski, S. De Vleeschouwer, E. Kaempgen et al. // *Brit j of cancer.* – 2004. – Vol. 91, № 9. – P. 1656–62.

131. Sampson, J.H. An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme / J.H. Sampson, G.E. Archer, D.A. Mitchel et al. // *Molecular cancer therapeutic.* – 2009. – Vol. 8, № 10. – P. 2773–2779.

132. Sarkar, A. Glioblastoma and malignant astrocytoma / A. Sarkar, E.A. Chiocca // Elsevier., 2011. – P. 384–407.

133. Schäfer, N. Ifosfamide, carboplatin and etoposide in recurrent malignant glioma / N. Schäfer, J. Tichy, S. Thanendrarajan et al., // *Oncology.* – 2011. – Vol. 80, № 5–6. – P. 330–332.

134. Steinman, R.M. Decisions About Dendritic Cells: Past, Present, and Future / R.M. Steinman // *Ann review immunol.* – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 1–22.

135. Stoyanov, G.S. Cell biology of glioblastoma multiforme: from basic science to diagnosis and treatment / G.S. Stoyanov, D. Dzhenkov, P. Ghenev et al. // *Med oncol.* – 2018. – Vol. 35, № 3 – P. 27.

136. Stupp, R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp, W.P. Mason, J. Martin et al. // *New Engl j med.* – 2005. Vol. 352. – P. 987–96.

137. Stylli, S.S. Photodynamic therapy of high grade glioma – Long term survival / S.S. Stylli, A.H. Kaye, L. MacGregor et al. // *J clin neurosci.* – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 389–398.

138. Suchorska, B. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma – Results from the DIRECTOR trial / B. Suchorska, M. Weller, G. Tabatabai et al. // *Neuro-Oncol.* – 2016. – Vol. 18, № 4. – P. 549–556.

139. Sughrue, M.E. Aggressive repeat surgery for focally recurrent primary

glioblastoma: outcomes and theoretical framework / M.E. Sughrue, T. Sheean, P.A. Bonney et al. // *Neurosurgical focus.* – 2015. – Vol. 38, № 3. – E.11.

140. Wang, L. Autophagy mediates glucose starvation–induced glioblastoma cell quiescence and chemoresistance through coordinating cell metabolism, cell cycle, and survival / L. Wang, Z. Shang, Y. Zhou et al. // *Cell death disease.* – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 213.

141. Weiler, M. mTOR target NDRG1 confers MGMT–dependent resistance to alkylating chemotherapy / M. Weiler, J. Blaes, S. Pusch et al. // *Proceed national acad sci.* – 2014. – Vol. 111, № 1. – P. 409–414.

142. Wheeler, C.J. Vaccination elicits correlated immune and clinical responses in glioblastoma multiforme patients / C.J. Wheeler, K.L. Black, G. Liu et al. // *Cancer res.* – 2008. – Vol. 68, № 14. – P. 5955–5964.

143. Wheeler, C.J. DCVax–Brain and DC vaccines in the treatment of GBM / C.J. Wheeler, K.L. Black // *Expert opin investig drug.* – 2009. – Vol. 18, № 4. – P. 509–519.

144. Wick, W. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma / W. Wick, V.K. Puduvalli, M.C. Chamberlain et al. // *J clin oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 7. – P. 1168–1174.

145. Yu, J.S. Vaccination of malignant glioma patients with peptide–pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T–cell infiltration / J.S. Yu, C.J. Wheeler, P.M. Zeltzer et al. // *Cancer res.* – 2001. – Vol. 61, № 3. – P. 842–847.