

На правах рукописи

ЛАХИНА
ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО
ЗНАЧИМЫХ ЗОН БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

14.01.18 – нейрохирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Гуляев Дмитрий Александрович

Научный консультант: доктор медицинских наук
Митрофанова Любовь Борисовна

Официальные оппоненты: Холявин Андрей Иванович
доктор медицинских наук, доцент, заведующий
лабораторией стереотаксических методов
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт мозга человека
им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук

Бажанов Сергей Петрович
доктор медицинских наук, начальник отдела
«Инновационных проектов в нейрохирургии и
вертебрологии» НИИ травматологии, ортопедии и
нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» МЗ РФ

Ведущая организация: ГБУЗ «Научно-исследовательский институт
скорой помощи имени Н.В. Склифосовского
Департамента здравоохранения г. Москвы»

Защита состоится «___» _____ 20__ г. в ___ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, 12)

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 202__ г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

За диагнозом глиальная опухоль головного мозга, в настоящее время, скрывается целая группа разнородных по своей гистологической структуре, клиническим проявлениям и локализации опухолей, характеризующихся инвазивным ростом, злокачественным потенциалом, а так же, как правило, плохим прогнозом (Парфенов, В.Е., 2008, Мацко, Д.Е., 2012, Салах М.М.С., 2018). По данным Cancer Incidence in Five Continents (Volume XI) в Российской Федерации выявляется в среднем 0,8 случаев астроцитарных опухолей среди мужчин и 0,6 случаев среди женщин на 100 тыс. населения. Сходные цифры получены путем эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах Российской Федерации (Олюшин, В.Е., 2002, Бажанов С.П., 2010, Мерабишвили В.М., 2013, Смолин А.В., 2014). Лечение рассматриваемой когорты больных сопряжено с рядом трудностей, обусловленных особенностями функционирования головного мозга как с иммунологической, так и нейрофизиологической точек зрения (Carrabba G., 2007; Benedictis De A., 2011).

Современная нейроонкология базируется на доктрине так называемого онкофункционального баланса, предполагающего максимальную циторедукцию опухоли – а в идеале совершенно радикальную онкологическую резекцию – в условиях отсутствия послеоперационного неврологического дефицита, обеспечивающего оптимальное качество жизни. Такой подход обеспечивает доказано наилучший как ближайший, так и отдаленный результаты лечения глиальных опухолей головного мозга (Benzagmout M., 2007; Capelle L., 2013). Примечательно, что обе компоненты парадигмы часто взаимозависимы и непосредственно влияют на исход как в отношении качества жизни, так и на ее продолжительность (Aghi M.K., 2015; Ferracci F.X., 2018).

Проблема формирования персонифицированного подхода к лечению таких пациентов весьма актуальна, и может быть решена на основе клинко-морфологических сопоставлений, включающих биологическое поведение опухоли, ее локализацию и распространение, возраст больного и неврологическую картину заболевания (Сергеев Н.И., 2020)

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что вопрос лечения глиальных опухолей хорошо изучен, в литературе сохраняется ряд заблуждений. В настоящий момент переоценена важность применения дополнительных технологий, в том числе и ИОМ, поскольку в ряде источников, посвященных применению различных режимов

мониторинга, последний рассматривается в большей степени как механизм ограничения радикальности удаления глиальной опухоли, а не способ сохранения интактных невральных структур. Отсутствует клиничко-морфологическое обоснование необходимости радикальной резекции глиобластом. Недостаточно раскрыто значение дооперационного планирования и использования внепроекционных доступов для достижения онкофункционального баланса.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения глиальных опухолей функционально значимых зон больших полушарий головного мозга путем комплексного предоперационного планирования на основании клиничко-инструментальных данных и применения различных хирургических технологий.

Задачи исследования

1. Обосновать онкологическую целесообразность удаления неконтрастируемой (nCEZ) зоны глиобластомы на основании оценки экспрессии CD133 белка, как маркера раковых стволовых клеток.

2. Оценить целесообразность применения различных хирургических технологий (внепроекционные доступы) у больных с глиомами функционально значимых зон различной степени злокачественности.

3. Проанализировать влияние использованных хирургических технологий на качество жизни больных глиомами, локализующимися в функционально значимых зонах полушарий большого мозга в послеоперационном периоде.

Научная новизна

Разработан и внедрен в практику способ удаления бластоматозного образования медиобазальных отделов височной доли и/или таламуса, отличающийся тем, что контроль за локализацией и объемом удаления, а также кровотоком в основных артериальных и венозных коллекторах осуществляют посредством ультразвукового контроля при помощи УЗ-датчика 8863 фирмы BK Medical (УЗ-сканнер Flex Focus 800) 10x8,6 мм, 10-3,8 МГц, наложенного во фрезевое отверстие в проекции точка Кеер. Предложена и внедрена в практику рабочая классификация глиобластом в зависимости от принадлежности опухолевого узла к субвентрикулярной зоне боковых желудочков. На основании теории РСК выполнено гистопатологическое обоснование радикальности удаления nCEZ глиобластом.

Теоретическая и практическая значимость. В результате проведенного исследования были разработаны и внедрены в практику:

- внедрен в практику способ удаления бластоматозного образования медиобазальных отделов височной доли и/или таламуса (патент РФ № 2687021 от 06.05.2019)

- доказана необходимость персонифицированного подхода к лечению больных глиобластомами с различными топографо-анатомическими и нейровизуализационными характеристиками.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения изучаемых задач проведено многолетнее исследование во 2 нейроонкологическом отделении РНХИ им. А.Л.Поленова (в дальнейшем именуемым - филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова) и отделении нейрохирургии №5 НМИЦ им. В. А. Алмазова. Работа выполнялась поэтапно с использованием клинического, экспериментального, статистического методов, метода сравнения и включала в себя четыре этапа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Первичные глиобластомы представляют отдельную, неоднородную в отношении онкогенеза, а именно экспрессии маркеров раковых стволовых клеток, группу злокачественных опухолей.

2. Использование интраоперационного нейрофизиологического контроля целесообразно для увеличения радикальности хирургического вмешательства как в случаях с первичными, так и рецидивными диффузными глиомами (LGG), а также при планировании резекции неконтрастируемой зоны (nCSEZ) глиобластом.

3. Использование внепроекторных доступов обеспечивает лучшее качество жизни пациентов с диффузными глиомами (LGG).

Достоверность и апробация результатов исследования

Основные положения диссертации были представлены и обсуждались на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2014, 2015, 2016), на конференции Европейской ассоциации неврологических хирургов (2015, 2017, 2018), научно-практической конференции по нейрохирургии «Актуальные вопросы нейрохирургии» (Псков, 2015, Великий Новгород, 2018), на Первом международном форуме онкологии и радиологии (Москва, 2018) на I на XI международном конгрессе Невский радиологический форум (Санкт-Петербург, 2019), на 679 заседании Санкт-Петербургской Ассоциации Нейрохирургов им. проф. И.С. Бабчина (Санкт-Петербург, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в практику работы ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л.Поленова, ГОУ ДПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, а так же практическую

деятельность нейрохирургических отделений многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга (больница № 26), ФГБУ "СЗОНКЦ имени Л.Г.Соколова ФМБА".

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликованы 21 научная работа, из них 8 в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автором определена актуальность, цели и задачи исследования. Обобщение данных мировой научной литературы, сбор (включающий 130 пациентов с глиальными опухолями, локализующимися в ФЗЗ больших полушарий головного мозга, 110 (84,6%) операций выполнены при его непосредственном участии), анализ, исследование результатов выполнены диссертантом. Выполнена статистическая обработка материала с подведением промежуточных и окончательных итогов исследовательской работы сформулированных в виде основных положений диссертации.

Структура и объем диссертации

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложения. Текст иллюстрирован 25 таблицами и 41 рисунком. Список литературы содержит 35 отечественных и 133 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для достижения цели данного исследования применялись взаимодополняющие методы решения поставленных задач. Исследование было одобрено локальным независимым комитетом по вопросам этики (Выписка из протокола №3 заседания независимого Этического комитета при ФГБУ РНХИ им. А.Л.Поленова от 24.12.2014). Дизайн исследования включал в себя:

- анализ результатов хирургического лечения 130 пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство по поводу внутримозговых глиальных опухолей низкой и высокой степени злокачественности, локализующихся в зонах, принимающих участие в выполнении двигательной и речевой функции, с использованием интраоперационного электрофизиологического мониторинга и нейронавигационного оборудования.

- анализ экспрессии CD133 антигена на поверхности клеток в образцах глиобластом, как косвенного признака присутствия в них раковых стволовых клеток

Критерии включения:

- возраст пациентов старше 18 лет
- пациенты с гистологически верифицированным диагнозом – «диффузные астроцитомы» (Grade II) (The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System)
- пациенты, с гистологически верифицированным диагнозом «глиобластома» (Grade IV) (The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System)
- пациенты, которым выполнен молекулярно-генетический анализ для выявления статуса IDH-мутации и установлен профиль метилирования MGMT-промотора
- локализация опухоли – по шкале Sawaya grading II-III
- наличие в дооперационном периоде аксиальных, коронарных и сагиттальных срезов МР-томограмм (не менее 1,5 Тл), включающих T1-взвешенные изображения, T1-взвешенные изображения, полученные сразу же после введения контрастного вещества (гадопентетат димеглюмина), T2 –взвешенные быстрые спин-эхо изображения, диффузионно-взвешенные изображения, T2-FLAIR взвешенные изображения
- единственный фокус опухоли
- оценка по шкале Карновского не ниже 50%
- пациенты, проходящие в послеоперационном периоде стандартную адъювантную терапию (лучевая терапия СОД 60 Гр для глиальных опухолей grade II, IV, химиотерапия Темозоломидом для пациентов с установленной степенью злокачественности grade IV).

Критерии не включения:

- пациенты, находившиеся на госпитализации без проведенного хирургического лечения
- индекс Карновского менее 50%
- пациенты с серьезными заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации
- пациенты, которым была выполнена только стереотаксическая биопсия для установления гистологического диагноза
- пациенты с мультифокальными и мультицентрическими глиальными опухолями
- пациенты, прооперированные повторно по поводу диффузных глиом, которые по данным гистологического исследования подверглись малигнизации.

Критерии исключения:

- пациенты с гистологическим диагнозом «олигодендроглиома» (Li Y.M. 2016)

- пациенты с установленной стадией злокачественности Grade I, имеющих отличное от других глиом биологическое поведение и встречающихся преимущественно в детском возрасте (Мацко Д.Е., 2012)

- пациенты с установленной стадией злокачественности Grade III, рассматриваемая современными учеными как стадия развития вторичных глиобластом (Aghi M.K., 2006)

Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее общеклиническое, неврологическое, нейроофтальмологическое, инструментальное (нейровизуализация) исследования. При подозрении на ранний продолженный рост, малигнизацию LGG или для уточнения границ опухоли выполнялось ПЭТ-КТ с метионином для сопоставления с результатами рутинной нейровизуализации (Рисунок 1).

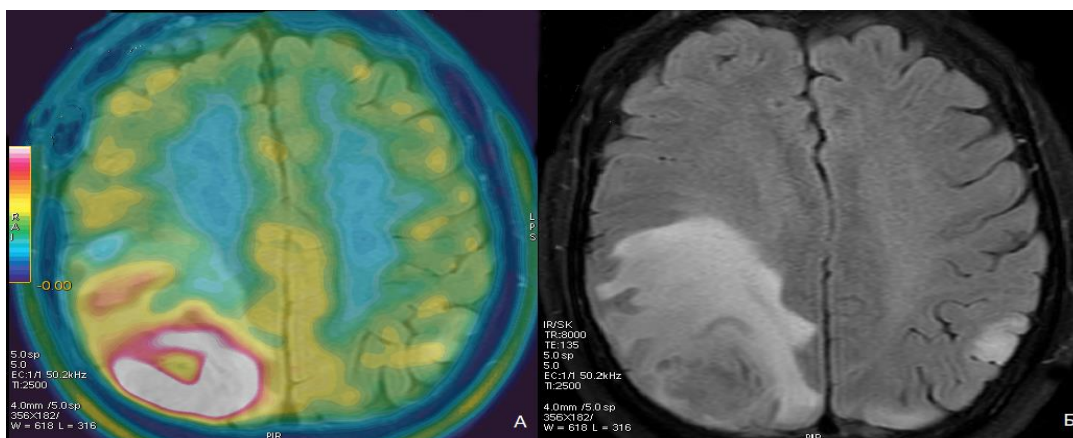


Рисунок 1 – Пациентка Ф., 35 л., наблюдение 84, (№ И/б: 26721-15). ПЭТ-КТ с метионином, совмещенное с МРТ

Все пациенты с предполагаемой степенью злокачественности grade IV по данным МРТ головного мозга с в/в контрастированием были стратифицированы по шкале Friedlein Grading.

С целью обоснования необходимости удаления pCEZ анализировалась экспрессия CD133 антигена на поверхности клеток в образцах глиобластом, что свидетельствовало о присутствии раковых стволовых клеток в гистологическом материале. Получена серия из 19 наблюдений: средний возраст пациентов составил 59,84 лет (сред +_2,34, станд. откл. 9,92,). Гендерное соотношение - 11:8, преобладали женщины (57,89%). Оценивались такие характеристики, как пол, возраст, размер опухоли, размер зоны перифокальных изменений по данным нейровизуализации (T2/FLAIR ВИ), молекулярно-генетические детерминанты

опухоли (IDH, MGMT), наличие некроза в структуре опухоли, распространение зоны ее перифокальных изменений субвентрикулярно, уровень экспрессии белка CD133 в образцах, продолжительность безрецидивного периода и продолжительность жизни пациента. Для изучения экспрессии CD133 применялась стандартная методика иммуногистохимического исследования.

На основании данных о преимущественной встречаемости IDH мутации (Louis DN., 2016) пациенты были разделены по возрасту и полу (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	До 54 лет	54-70 лет	Старше 70 лет	Всего
мужчины	2 (66,7%)	4 (40%)	3 (50%)	9 (47,37%)
женщины	1 (33,3%)	6 (60%)	3 (50%)	10 (52,63%)
Всего	3 (100%)	10 (100%)	6 (100%)	19 (100%)

В ходе клинической части исследования больные ретроспективно разделены на две группы в зависимости от использования интраоперационного нейрофизиологического мониторинга: первая – 61 пациент, которым при проведении операции использовались хирургические доступы с применением интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, и вторая – 69 пациентов, которым не проводился электрофизиологический контроль. Выбор применяемой технологии осуществлялся эмпирически на основании личного опыта хирурга. Все пациенты были оперированы. Объем удаленной опухоли оценивался на основании послеоперационных снимков МРТ. Радикальным удалением глиобластомы считали резекцию ее контраст-накапливающей зоны совместно с не накапливающей контраст гиперинтенсивной в режиме T2/FLAIR зоной. Гистологический диагноз первично верифицирован путем световой микроскопии при помощи окрашивания гематоксилин-эозином и уточнен посредством проведения иммуногистохимического исследования.

При удалении опухолей применялось две хирургические технологии: первая-«en bloc», когда выполнялось удаление опухоли единым блоком по перифокальной зоне в пределах извилины или «pli de passage» без риска поражения дренирующих сосудов данной области, вторая - субпиальная резекция с центробежным удалением опухоли, при которой сохранялись артериальные и венозные коллекторы, участвующие в кровообращении критичных для выполнения той или иной функции участков серого или белого вещества (Рисунок 2).

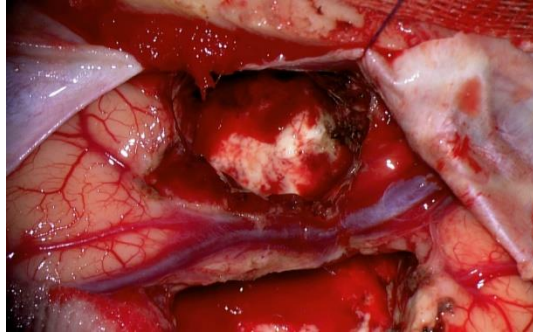


Рисунок 2 – Пациентка М., 49л. (и/б 2548-16). Субпиальная резекция с сохранением Роландовой вены

Результаты собственных исследований

Результаты морфологической части исследования. У пациентов с распространением основного опухолевого узла или окружающей его зоны перифокальных изменений на СВЗ были зарегистрированы достоверно значимые ($p \leq 0,05$) как более короткий безрецидивный период, так и продолжительность жизни пациентов, что свидетельствует о более агрессивной природе подкорковых ГБ (Рисунок 3).

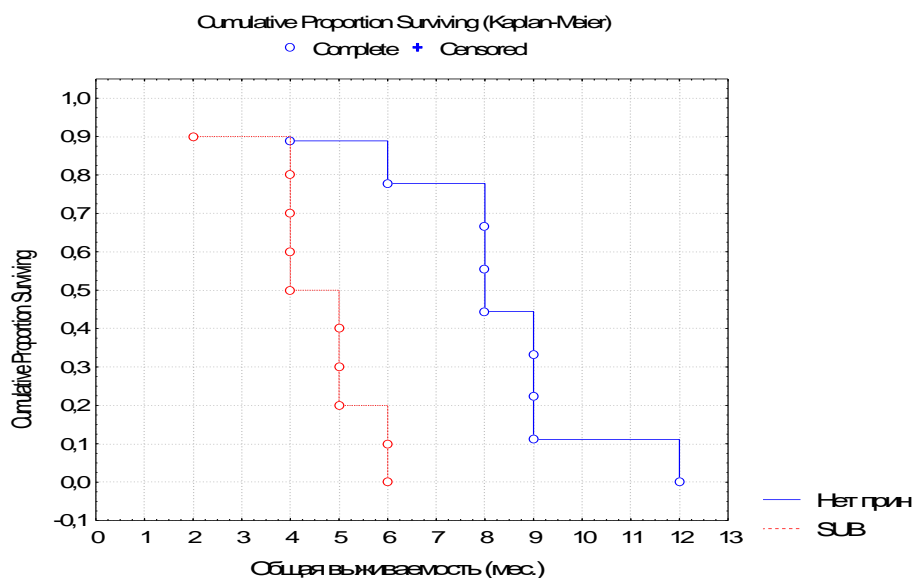


Рисунок 3 – Зависимость продолжительности жизни от факта распространения патологического изменения МР-сигнала на СВЗ

Не было выявлено достоверных отличий в продолжительности жизни пациентов, у которых опухоли имели средний уровень экспрессии CD133 10-30% клеток (Рисунок 4).

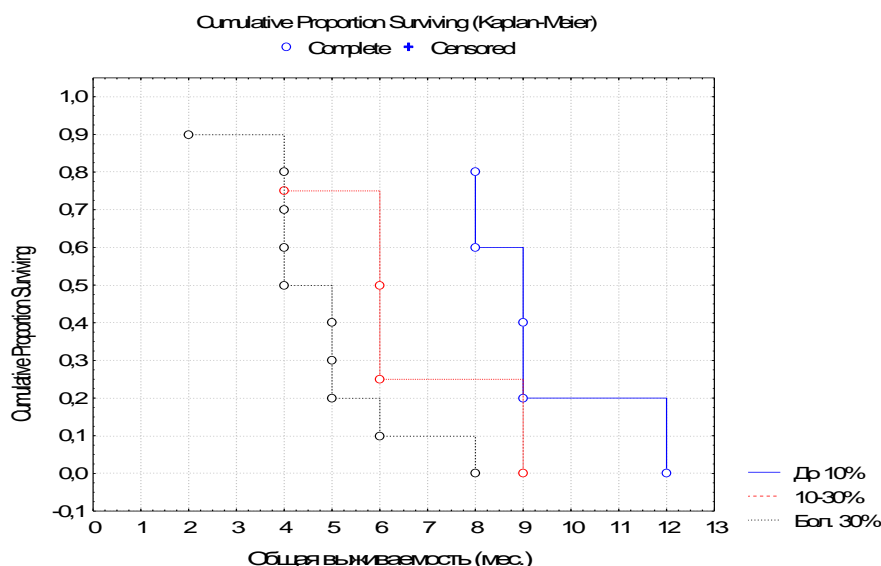


Рисунок 4 - Зависимость продолжительности жизни от уровня экспрессии CD133

Достоверное влияние на продолжительность жизни пациентов оказал размер отека, который косвенно является одним из параметров биологического поведения опухоли. Наличие некроза в опухоли не оказало достоверного влияния на продолжительность жизни больных ($p > 0,05$).

Клиническая интерпретация молекулярно-генетических характеристик глиобластом представлена ниже (Таблица 2).

Таблица 2 – Клиническая интерпретация молекулярно-генетических характеристик глиобластом

характеристики	1 группа	2 группа	3 группа
Экспрессия CD133	более 30%	10-30%	Менее 1%
IDH	-	-	+
MGMT	-	+ -	+
Распространение в СВЗ	растут из СВЗ	распространяется зона перифокального отека	не соприкасаются
	прогноз неблагоприятный	прогноз сомнительный	прогноз относительно хороший

ГБ, попавшие в первую группу, с нашей точки зрения, развиваются из СВЗ, являющейся нишей эмбриональных стволовых клеток, а также раковых стволовых клеток, имеющих огромный резерв для деления. Данная анатомическая

особенность этой группы коррелирует с результатами иммуногистохимического анализа, согласно которому экспрессия промиелина (CD133) в образцах опухоли достоверно выше, чем в других группах, и составляет более 30 %.

ГБ второй группы, которые по данным нейровизуализации не соприкасаются с СВЗ, но имеют с ней контакт за счет зоны перифокальных изменений, включают, таким образом, в свой онкогенез раковые стволовые клетки. Данный факт подтверждается присутствием CD133 + клеток в исследуемом материале от 10 до 30%. ГБ, которые не примыкают к СВЗ своей перифокальной зоной содержат минимально возможное количество CD133+ клеток (до 1%). Данный факт подтверждает, что ГБ этой группы имеют отличное от других происхождение, не связанное с субвентрикулярной нишей. Помимо анатомического и иммуногистохимического аспектов выявленные результаты ПЦР подтверждают и патогенетические различия, приводящие к разному прогнозу для пациентов с разными ГБ. В нашем исследовании все пациенты третьей группы имели IDH1 мутацию, а также метилированный промотер гена MGMT, косвенно предполагая вторичный характер ГБ, что согласуется с данными мировой литературы. Пациенты первой группы, наоборот, не имели ни IDH мутации, ни метилированного промотера, что в дополнение к технически невыполнимой супертотальности удаления опухоли снижало продолжительность как безрецидивного периода, так и продолжительность жизни пациентов. Во вторую группу попали разнородные по молекулярно-генетическим параметрам пациенты, что обуславливало разный сценарий течения заболевания (Рисунок 5).

Необходимо отметить, что в нашем исследовании не было найдено зависимости между индексом пролиферативной активности Ki-67 и уровнем экспрессии CD133, что подчеркивает независимость этих двух показателей друг от друга и разнородность их природы.

Таким образом, все ГБ можно разделить на опухоли с перивентрикулярным ростом и поверхностно расположенные. Проведенное исследование убедительно демонстрирует тот факт, что перифокальная зона опухоли (гиперинтенсивная в режиме T2/FLAIR), прилежащая к СВЗ, содержит плюрипотентные РСК, инициирующие продолженный рост опухоли. С позиции этого постулата для улучшения ближайших и отдаленных результатов необходимо тотальное удаление не только опухоли, но и по возможности зоны ее перифокальных изменений.

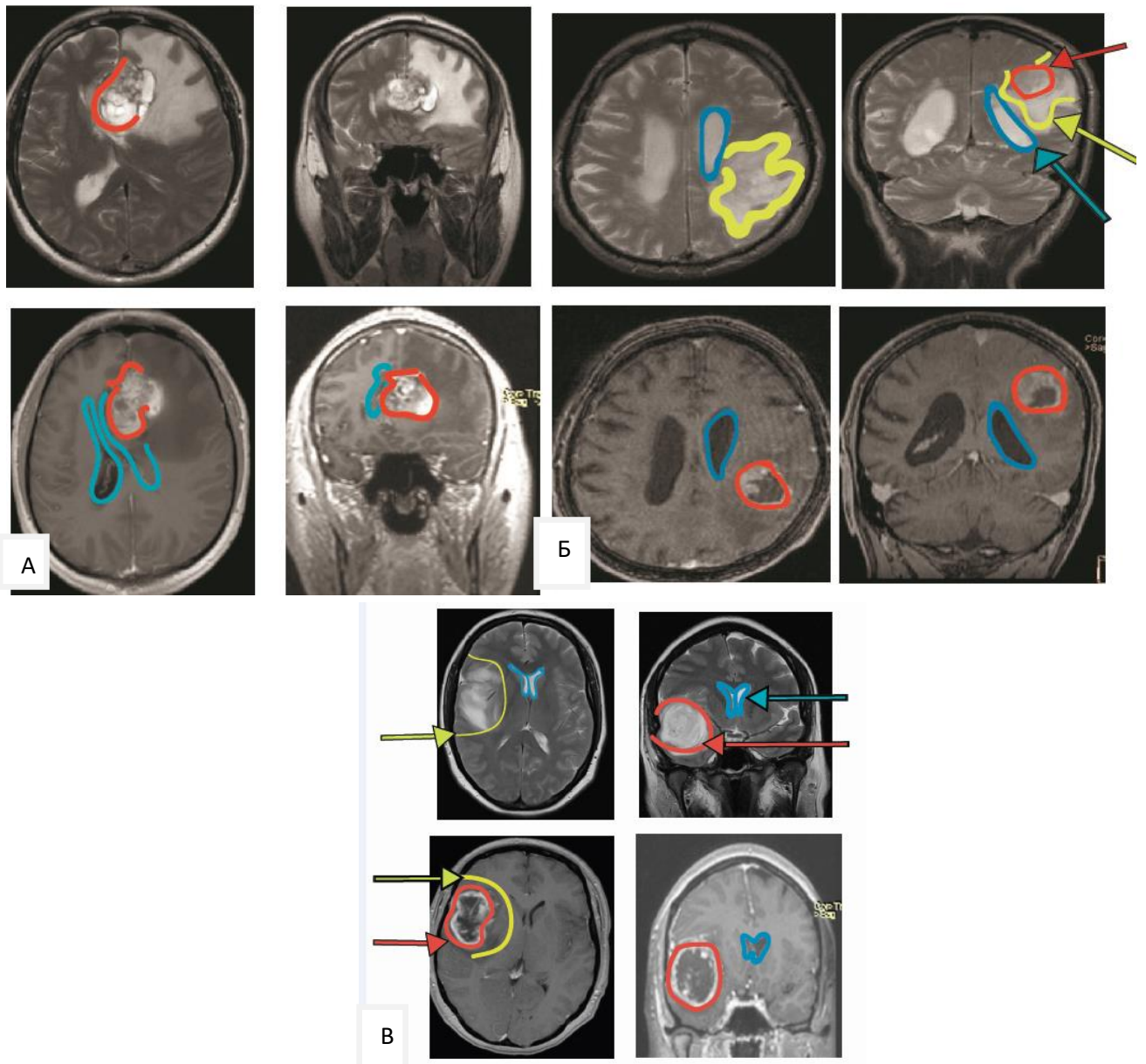


Рисунок 5 – МРТ головного мозга (T1 и T2-FLAIR ВИ, аксиальные и коронарные срезы):
 А - Пациент А., 50 л., и/б 12399-17 (наблюдение 61). Исходный рост из субвентрикулярной зоны.

Б - Пациент Л., 59 л., и/б 13675-18 (наблюдение 57). Зона перифокальных изменений распространяется на СВЗ.

В - Пациентка К., 49 л., и/б 24672-16 (наблюдение 71). Зона перифокальных изменений не имеет соприкосновения с СВЗ.

Зона опухоли (красный контур и красная стрелка), зона отека (желтый контур и желтая стрелка), боковые желудочки (синий контур, синяя стрелка)

Результаты клинической части исследования.

Двигательные и речевые нарушения у пациентов представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Структура неврологического дефицита у пациентов

Неврологический дефицит		1 группа с ИОМ	2 группа без ИОМ	Всего
Парез	нет	29 47,54%	46 66,67%	75 57,69%
	4б	22 36,07%	19 27,54%	41 31,54%
	3б	10 16,39%	4 5,8%	13 10%
Речевые нарушения	нет	52 85,25%	60 86,96%	112
	семантическая	1 1,64%	1 1,45%	2 1,54%
	сенсомоторная	6 9,84%	4 5,8%	10 7,69%
	амнестическая	2 3,28%	4 5,8%	6 4,62%

Преобладание во второй группе пациентов с неврологическим дефицитом можно объяснить большим количеством повторных оперативных вмешательств (75,37%).

В нашей серии из 47 наблюдений пациентов с LGG и 83 наблюдений с HGG, моторное картирование проводилось у 23 (48,94%) пациентов с LGG и у 38 пациентов (45,78%) с HGG. В группе доброкачественных глиом пациентов без двигательного дефицита было 19 (40,43%), с парезом до 4 б - 28 (59,57%). После операции динамика неврологического дефицита представлена ниже (Таблица 4).

Таблица 4 – Динамика пирамидной недостаточности у пациентов с LGG по группам

ИОМ	Парез после операции (в раннем периоде)
-----	---

	Без изменений	Регресс	Нарос
Не проводился	10 (41,67%)	5 (20,83%)	9 (37,5%)
Проводился	21 (91,3%)	0 (0%)	2 (8,7%)

При оценке данных показателей у пациентов в группе первично и повторно оперированных статически достоверный эффект на сохранение функции в раннем послеоперационном периоде ИОМ оказывает только в группе повторно оперированных ($p=0,00011$): при использовании ИОМ в 92,86% случаев моторная функция оказывалась на дооперационном уровне в раннем послеоперационном периоде, но в 100% случаев при отсутствии ИОМ двигательные нарушения усугублялись (Таблица 5). В нашей серии пациентов в группе первично оперированных наличие ИОМ достоверно не повышало качества функционального исхода в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 5 – Динамика пирамидной недостаточности пациентов с LGG

ИОМ	Первично оперированные			Повторно оперированные		
	Без изменений	Нарос	Регресс	Без изменений	Нарос	Регресс
Не проводился	10(62,5%)	1 (6,25%)	5 (31,25%)	0 (0%)	8 (100%)	0 (0%)
Проводился	8 (88,89%)	1 (11,11%)	0(0%)	13 (92,86%)	1 (7,14%)	0 (0%)

При оценке моторной функции в отдаленном послеоперационном периоде наличие или отсутствие моторного картирования не оказывали влияние на функциональный статус, но прослеживалась тенденция к восстановлению двигательной функции в группе с моторным картированием и сохранением пареза у пациентов, у которых он возник в ходе оперативного вмешательства без ИОМ.

Проводилось сравнение степени радикальности удаления опухоли в группах. В группе пациентов, которым проводился ИОМ, достоверно выше доля близких с тотально удаленными (95,66%) (Таблица 6).

Таблица 6 – Радикальность удаления в группах LGG

Радкальность	ИОМ проводился	не проводился	всего

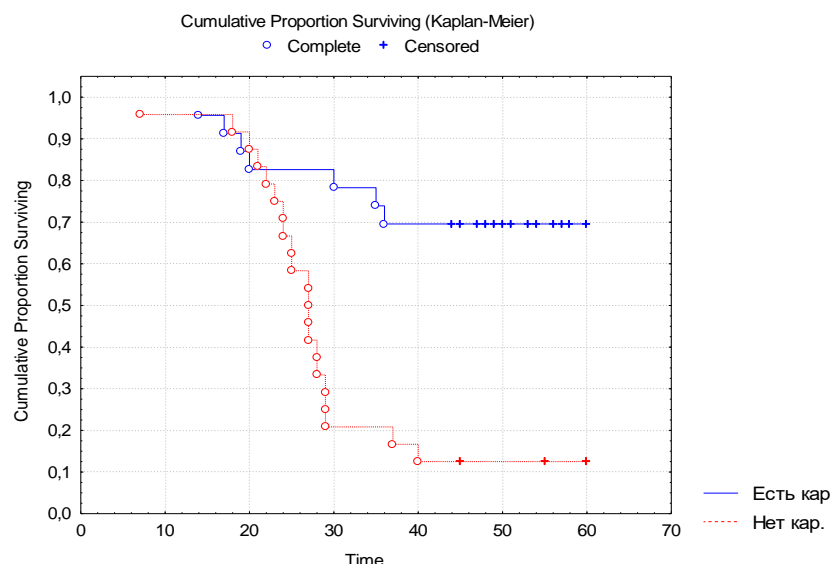
Тотально единым блоком	20 (86,96%)	13 (54,17%)	33 (70,21%)
Субтотально	0 (0%)	8 (33,33%)	8 (17,02%)
Частично	1 (4,35%)	1(4,17%)	2 (4,26%)
Тотально пофрагментарно	2 (8,7%)	2 (8,33%)	4 (8,51%)

По шкале J.Engel (1993) в подгруппе доброкачественных глиом исходы оперативных вмешательств были расценены как IA класс у 93,62% пациентов, как IC - в 6,38% случаев. В подгруппе злокачественных глиом исходы IA класса были в 95,18% случаев, в 4,82% случаев – ПА.

Оценка среднего значения индекса по шкале Карновского для пациентов, которым проводился ИОМ, показала статистически достоверный ($p=0,039$) рост этого значения в группе диффузных глиом с $79,57 \pm 3,67$ до $85,21 \pm 7,3$. Для наблюдений с глиобластомами среднее значение индекса до операции в группе с ИОМ составило $70,53 \pm 7,69$, что было значительно ниже среднего показателя в группе без картирования – $76,67 \pm 6,4$. В послеоперационном периоде значения показателей сравнивались, $74,74 \pm 18,99$ и $74,67 \pm 18,54$.

Для пациентов, которым мониторинг не проводился в группе повторно оперированных, отмечается достоверное снижение качества жизни.

При оценке длительности безрецидивного периода было выявлено, что за время катамнеза в группе пациентов, прооперированных без нейрофизиологического контроля, продолженный рост опухоли был выявлен у 87,5% больных, а при использовании мониторинга – только в 30,43%. Данный факт подтверждает необходимость ИОМ не только для сохранения функции моторной коры и проводников, но и для достижения максимальной степени резекции в ходе операции (Рисунок 6).



$$p < 0,001$$

Рисунок 6 – Оценка безрецидивного периода в группах для LGG

В наблюдениях пациентов с HGG двигательная функция была представлена следующим образом: пациентов без двигательного дефицита было 56, с парезом до 4 б -13 , до 3 б – 13, до 2 б – 1. Динамика моторной функции в группе HGG представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Динамика пирамидной недостаточности у пациентов с HGG

ИОМ	Парез после операции (в раннем периоде)		
	Без изменений	Нарос	Регресс
Не проводился	23(51,11%)	14(31,11%)	1 (2,22%)
Проводился	26 (68,42%)	13 (34,21%)	6 (15,79%)

Однако, статистически достоверного влияния ИОМ на динамику моторной функции в группе HGG получено не было..

При оценке моторной функции в отдаленном послеоперационном периоде использование моторного картирования достоверно способствовало восстановлению двигательной функции в 10 случаях (28,57% наблюдений).

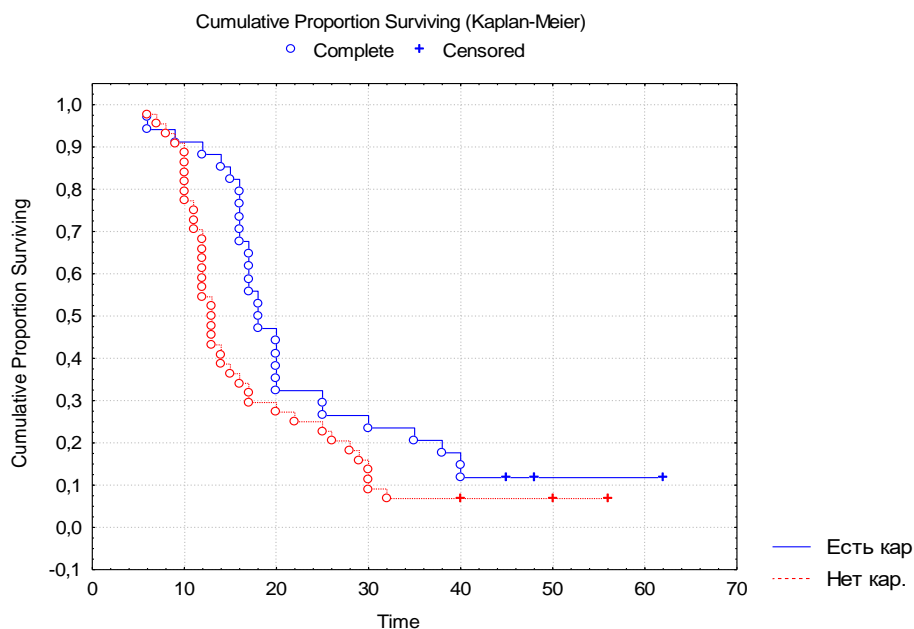
В рамках оценки реализации второй задачи ИОМ выполнялось исследование полноты удаления опухоли в группах. Отмечено что в группе пациентов, которым проводился ИОМ, достоверно выше процент тех, кому выполнено тотальное удаление и составляет 88,52% (Таблица 8).

Таблица 8 – Радикальность удаления в группах LGG

Объем удаления	ИОМ проводился	не проводился	Всего
Тотально единым блоком	24 (63,16%)	17 (37,78%)	41 (49,4%)
Субтотально	1(2,63%)	18 (40%)	19(22,89%)
Частично	4 (10,53%)	5 (11,11%)	9 (10,84%)
Тотально пофрагментарно	9 (23,68%)	5 (11,11%)	14 (16,87%)
Всего	38 (45,78%)	45 (54,22%)	83 (100%)

Оценка среднего значения индекса по шкале Карновского для пациентов, которым проводился ИОМ, показала тенденцию к росту этого значения с $70,52 \pm 7,69$ до $74,74 \pm 18,99$.

При оценке длительности безрецидивного периода было выявлено, что за время катамнеза в группе пациентов, прооперированных без нейрофизиологического контроля, продолженный рост опухоли был выявлен в 89,86% случаев, а при использовании мониторинга – только в 30,43% (Рисунок 7).



$p < 0,05$

Рисунок 7 – Оценка безрецидивного периода в группах

Результаты хирургического лечения при использовании внепроекторных доступов.

Для подгруппы диффузных глиом положительный результат в виде сохранения двигательной функции на дооперационном уровне в раннем послеоперационном периоде при использовании внепроекционных доступов был достигнут у 7 пациентов (77,78%), а нарастание пареза – в 2 наблюдениях (22,22%). Через 3 месяца регресс имеющихся моторных нарушений был выявлен у 1 пациента (11,11%).

В наблюдениях с глиобластомами нарастание моторной дисфункции в раннем послеоперационном периоде было в 19,23% наблюдений, однако, изменения неврологического статуса через 3 месяца зафиксировано не было.

При оценке динамики когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA отмечено достоверное улучшение интеллектуально-мнестических нарушений в группе диффузных глиом ($p < 0,05$). При оценке влияния локализации опухоли на когнитивную функцию удалось получить достоверно положительный результат по шкале MoCA в группе опухолей, инфильтрировавших кору, без распространения в подкорковые ядра – у 82,05% пациентов.

Анализ качества жизни

При оценке качества жизни пациентов с диффузными глиомами по шкале Карновского использование внепроекционных доступов достоверно повышало качество жизни у таких пациентов (с $78,89 \pm 7,82$ до $85,33 \pm 8,66$) (Рисунок 8). Для злокачественных опухолей внепроекционные доступы значимо не повлияли на качество жизни, сохранив ее среднее значение на дооперационном уровне.

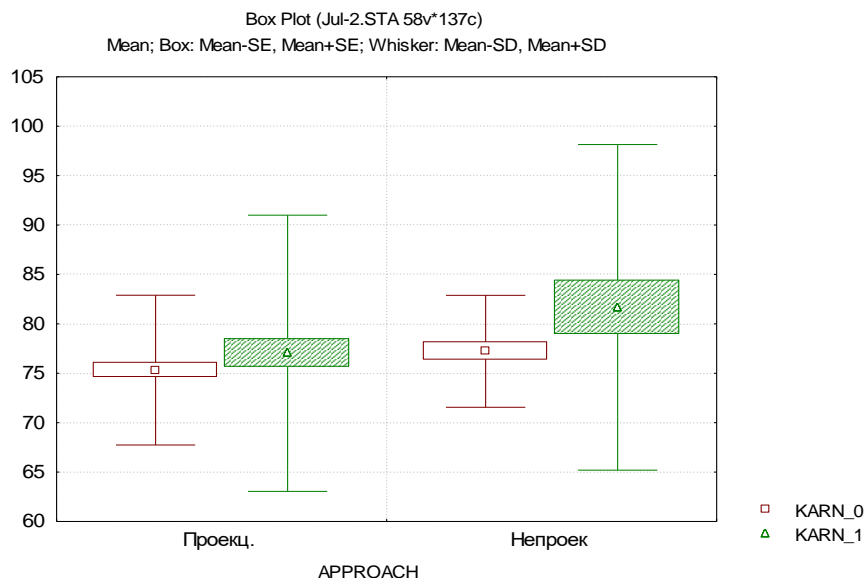


Рисунок 8 – Оценка качества жизни пациентов

ВЫВОДЫ

1. Злокачественные опухоли, растущие из субвентрикулярной зоны, содержат более 30% клеток, на которых экспрессируется CD133 белок, что ассоциируется с большей биологической агрессией и худшим прогнозом.

2. Использование интраоперационного нейрофизиологического контроля обеспечило статистически значимое ($p=0,00011$) влияние на функциональный исход в раннем послеоперационном периоде в группе повторно оперированных: в 92,86% случаев отсутствовало нарастание двигательного дефицита. У больных, оперированных без использования интраоперационного мониторинга, в 100% случаев отмечалось усугубление моторного неврологического дефицита.

3. Использование интраоперационного нейрофизиологического контроля позволило достичь тотального удаления у 87,5% пациентов, что ассоциировалось с 30,43% случаев рецидивирования. Без применения интраоперационного мониторинга радикальность удаления составила 62,5%, что обусловило высокий процент (87,5%) ранних рецидивов в течение первого года.

4. Использование внепроекционных доступов достоверно повышало качество жизни пациентов с диффузными глиомами по шкале Карновского (с $78,89_{-}+7,82$ до $85,33_{+}8,66$). У больных с глиобластомами применение подобной хирургической тактики значимо не влияло на качество жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С позиций современных представлений об онкогенезе глиобластом, в частности, теории РСК, предпочтительным методом хирургического лечения является их радикальное удаление с резекцией гиперинтенсивной в режиме T2/FLAIR зоны.

2. При хирургическом лечении диффузных глиом, локализующихся в функционально значимых зонах больших полушарий головного мозга, по возможности следует использовать внепроекционные доступы с целью сохранения не только функционально значимой коры, но и проводящих путей.

3. ИОМ следует использовать с целью повышения радикальности хирургического лечения глиальных опухолей. Наиболее целесообразно его использование при повторных хирургических вмешательствах по поводу диффузных глиальных опухолей (LGG), локализующихся в функционально значимых зонах. При глиобластомах его использование ограничено резекцией неконтрастируемой гиперинтенсивной во T2/FLAIR режиме зоной (nCEZ).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты морфологического исследования операционного материала пациентов с глиальными опухолями функционально значимых зон больших полушарий головного мозга обуславливают необходимость дальнейшего изучения принципов церебрального канцерогенеза с целью разработки таргетных препаратов и развития персонализированных подходов к их комбинированному лечению.

Также, в рамках дальнейшей разработки темы следует изучить локализацию рецидивов глиальных опухолей функционально значимых зон в зависимости от тактики первичного хирургического вмешательства и от проведенного комбинированного лечения с оценкой безрецидивного периода с целью коррекции лечения впервые выявленных глиальных опухолей. Результаты хирургического лечения могут использоваться в качестве рекомендаций для работы нейрохирургов и нейрофизиологов, занимающихся проблемами лечения глиом функционально значимых зон.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лахина, Ю.С. Изучение происхождения глиом человека на клеточных линиях и образцах опухолей / Г.В. Тимин, Ю.С. Лахина, Д.А. Гуляев, Е.Н. Толкунова // **Цитология**. – 2015. – №12(2). – С. 893-898.

2. Лахина, Ю.С. Влияние радикальности удаления глиобластомы на длительность безрецидивного периода / Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык, В.Ю. Чиркин, Ю.С. Лахина // **Medline.ru. Российский биомедицинский журнал**. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 1254-1264.

3. Лахина, Ю.С. Маркер стволовых клеток в глиобластоме человека: локализация опухоли и прогноз заболевания / Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык, Ю.С. Лахина и соавт. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии**. – 2019. – № 9 (119). – С. 70-79.

4. Лахина, Ю.С. Иммуногистохимическое исследование белков PROX1, CD133 и CD38 в глиобластомах вентрикулярно-субвентрикулярной зоны и их влияние на продолжительность жизни пациентов / Б.Э. Гальковский, Л.Б. Митрофанова, Ю.С. Лахина и соавт. // **Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова**. – 2020. – Т. XXVII, № 1. – С.44-50.

5. Лахина, Ю.С. Иммуногистохимическое исследование транскрипционных факторов NEUROD1, PROX1, FOXM1, соматостатиновых, а также CXCR4- и CD38-рецепторов в глиобластомах в целях разработки новых подходов для

таргетной терапии / Б.Э. Гальковский, Л.Б. Митрофанова, Д.А. Гуляев Лахина, Ю.С. // **Молекулярная медицина.** – 2020. – Т. 18, №2. – С. 44-50.

6. Лахина, Ю.С. Редкий случай коллизионных опухолей - менингиома и глиобластома. случай из практики / Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык, Л.Б. Митрофанова и соавт. // **Нейрохирургия и Неврология детского возраста.** – 2019. – №1(59) – С.89-97.

7. Лахина, Ю.С. Структура онкомаркеров в культуре глиобластом in vitro / Ю.С. Лахина, А.А. Петров, Д.А. Гуляев, Е.Н. Толкунова // Мат. XIII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2014. – №VI. - С. 41.

8. Лахина, Ю.С. Малигнизация глиальных опухолей / А.А. Петров, Д.А. Гуляев, Ю.С. Лахина и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2015. – Т. 7, № 3. – С.144-145.

9. Лахина, Ю.С. Анатомия, как предиктор функциональной значимости/ Ю.С. Лахина, Д.А. Гуляев, А.А. Петров // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2015. – Т. 7, № 3. – С.132-133.

10. Лахина, Ю.С. Мультидисциплинарный подход в нейроонкологии / М.В. Мацко, Д.Е. Мацко А.Ю. Улитин и соавт. // Трансляционная медицина. – 2015. – № 52. – С.73.

11. Лахина, Ю.С. Кистозная опухоль супратенториальной локализации у беременной во II триместре беременности: случай из практики / Ю.С. Лахина, Д.А. Гуляев // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 140-141.

12. Лахина, Ю.С. Нейрофизиологический контроль. Случай из практики /А.А. Петров, Д.А. Гуляев, Ю.С. Лахина, Е.Н. Жарова // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2016. – Т.8, № 2. – С.153.

13. Лахина, Ю.С. Опухоли инсुлярной доли. Выбор тактики/ А.А. Петров, Ю.С. Лахина, Д.А. Гуляев, В.Ю. Чиркин// Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2016. –Т. 8, № 2. – С. 153-154.

14. Лахина, Ю.С. Проблема современной нейрохирургии с точки зрения классической онкологии / И.Ю. Белов, Д.А. Гуляев, П. В. Красношлык и соавт. // Мат. VI ежегодной конференции нейрохирургов СЗФО «Новые технологии в нейрохирургии»; Великий Новгород. – 2018. – Режим доступа:

http://www.medline.ru/conference/tezis/tezis_02.pdf

15. Лахина, Ю.С. Молекулярно-генетические маркеры как способ поиска новых мишеней для лечения глиальных опухолей / Ю.С. Лахина, В.М. Винников,

Д.А. Гуляев // Мат. VI ежегодной конференции нейрохирургов СЗФО «Новые технологии в нейрохирургии»; Великий Новгород. – 2018. – Режим доступа:

http://www.medline.ru/conference/tezis/tezis_11.pdf

16. Лахина, Ю.С. Радикальность удаления глиальных опухолей функционально значимых зон/ Ю.С. Лахина, В.Ю. Чиркин, П.В. Красношлык и соавт. //Мат. VI ежегодной конференции нейрохирургов СЗФО «Новые технологии в нейрохирургии»; Великий Новгород. – 2018. – Режим доступа: http://www.medline.ru/conference/tezis/tezis_12.pdf

17. Лахина, Ю.С. Хирургическое лечение глиальных опухолей функционально значимых зон/ Ю.С. Лахина, Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык и соавт. // Мат. Всероссийской научно-практической конференции «Технологические инновации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии: интеграция науки и практики». – 2018. – С. 141-142.

18. Лахина, Ю.С. Корреляции между объемом удаления глиобластомы и длительностью безрецидивного периода / Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык, Ю.С. Лахина, В.Ю. Чиркин // Scientific Light. –2019. – VOL 1, № 26. – С. 21-24.

19. Лахина, Ю.С. Раковые стволовые клетки в структуре перифокальной зоны глиобластомы / Д.А. Гуляев, П.В. Красношлык, Ю.С. Лахина, Л.Б. Митрофанова // Scientific Light. – 2019. – VOL 1, № 26. – С. 24-28.

20. Лахина, Ю.С. Способ удаления бластоматозного образования медиобазальных отделов височной доли и/или таламуса: Патент РФ № 2687021/ Д.А. Гуляев, В.Ю. Чиркин, А.А. Петров и соавт. / **Бюл. – 2019. - № 13. – С. 1-7.**

21. Лахина, Ю.С. Способ интраоперационного нейрофизиологического мониторинга моторных и речевой зон головного мозга: Патент РФ № 2716507 / Е.Н. Жарова, Д.А. Гуляев, И.А. Саввина и соавт. // **Бюл. – 2020. - № 8. – С. 1-13.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИОМ – интраоперационный мониторинг

МВП-моторные вызванные потенциалы

РСК- раковые стволовые клетки

ФЗЗ – функционально значимая зона

ЦНС- центральная нервная система

CEZ – накапливающая контраст зона опухоли

CSC – cancer stem cell (раковые стволовые клетки)

FLAIR - fluid attenuation inversion recovery

HGG - high-grade glioma (глиома высокой степени злокачественности)

LGG – low-grade glioma (глиома низкой степени злокачественности)

nCEZ – non- contrast enhanced zone (не накапливающая контраст зона опухоли)