Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
2019, №5, с. 101-108
https://doi.org/10.17116/neiro201983051101

Burdenko's journal of neurosurgery
2019, №5, pp. 101-108
https://doi.org/10.17116/neiro201983051101

Повторная резекция и интраоперационная лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга: исторический экскурс и современное состояние проблемы

© О.А. АБДУЛЛАЕВ*[1,2], к.м.н. А.С. ГАЙТАН[2], Н. САЛИМ[2], к.м.н. Г.С. СЕРГЕЕВ[2], И.В. МАРМАЗЕЕВ[2], Э. ЧЕСНУЛИС[3], к.м.н. С.А. ГОРЯЙНОВ[4], член-корр. РАН, д.м.н., проф. А.Л. КРИВОШАПКИН[1,2]

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
[2]АО «Европейский медицинский центр», Москва, Россия;
[3]Клиника Хирсланден, Центр нейрохирургии, Цюрих, Швейцария;
[4]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Многочисленные исследования показали, что степень первичной резекции злокачественных глиом (ЗГ) головного мозга прямо коррелирует с показателями безрецидивной и общей выживаемости пациентов. В настоящее время однозначного мнения в отношении показаний и эффективности повторной резекции при рецидиве ЗГ после комбинированного лечения нет. Хирургическое вмешательство в связи с патоморфологическими особенностями данных новообразований не является исцеляющим и должно быть дополнено теми или иными методами адъювантного лечения. Представлен аналитический обзор публикаций, посвященных повторной резекции и различным методам интраоперационной лучевой терапии в лечении ЗГ.
На основании анализа данных литературы авторы статьи пришли к выводу о целесообразности начала собственного исследования по использованию интраоперационной баллонной брахитерапии в лечении рецидивных ЗГ на основе современных технологических решений.

Ключевые слова: глиобластома, анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома, лучевая терапия, брахитерапия, интраоперационная лучевая терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Абдуллаев О.А.оглы — https://orcid.org/0000-0001-9824-3868; e-mail: orkhan-ali@yandex.ru
Гайтан А.С. — https://orcid.org/0000-0002-1003-0292
Сергеев Г.С. — https://orcid.org/0000-0003-3558-810X
Горяйнов С.А. — https://orcid.org/0000-0002-6480-3270
Кривошапкин А.Л. — https://orcid.org/0000-0003-0789-8039

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Абдуллаев О.А., Гайтан А.С., Салим Н., Сергеев Г.С., Мармазеев И.В., Чеснулис Э., Горяйнов С.А., Кривошапкин А.Л. Повторная резекция и интраоперационная лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга: исторический экскурс и современное состояние проблемы. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2019;83(5):101-108. https://doi.org/10.17116/neiro201983051101

Repetitive resection and intrasurgery radiation therapy of brain malignant gliomas: history of question and modern state of problem

© O.A. ABDULLAYEV[1,2], A.S. GAITAN[2], N. SALIM[2], G.S. SERGEYEV[2], I.V. MARMAZEYEV[2], E. CHESNULIS[3], S.A. GORYAINOV[4], A.L. KRIVOSHAPKIN[1,2]

[1]Novosibirsk State Medical University Ministry of Health, Novosibirsk, Russia;
[2]European Medical Center, Moscow, Russia;
[3]Hirslanden Clinic, Center of Neurosurgery, Zurich, Switzerland;
[4]Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

Numerous studies have shown that the degree of primary resection of malignant gliomas of the brain (MG) directly correlates with rates of relapse-free and overall patient survival. Currently, there is no unequivocal opinion regarding the indications and effectiveness of repeated resection in relapse of MG after combined treatment. Surgical intervention, taking into account the pathomorphological features of these tumors, is not healing and should be supplemented with certain methods of adjuvant treatment.
The article reviews and analyzes publications devoted to repeated resection and various methods of intraoperative radiation therapy in the treatment of MG.
Based on the analysis, the authors of the article came to the conclusion that it is advisable to start their own research on the use of intraoperative balloon brachytherapy in the treatment of recurrent MG based on modern technological solutions.

Keywords: glioblastoma, anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma, radiation therapy, brachytherapy, intraoperative radiation therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Abdullayev O.A. — https://orcid.org/0000-0001-9824-3868
Gaitan A.S. — https://orcid.org/0000-0002-1003-0292
Sergeyev G.S. — https://orcid.org/0000-0003-3558-810X
Goryainov S.A. — https://orcid.org/0000-0002-6480-3270
Krivoshapkin A.L. — https://orcid.org/0000-0003-0789-8039

TO CITE THIS ARTICLE:

Abdullayev OA, Gaitan AS, Salim N, Sergeyev GS, Marmazeyev IV, Chesnulis E, Goryainov SA, Krivoshapkin AL. Repetitive resection and intrasurgery radiation therapy of brain malignant gliomas: history of question and modern state of problem. *Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2019;83(5):101-108. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/neiro201983051101

Список сокращений

ЗГ — злокачественные глиомы
ГБ — глиобластома
АА — анапластическая астроцитома
АО — анапластическая олигодендроглиома
ДФЛТ — дистанционная фракционная лучевая терапия
СОД — суммарная очаговая доза
ОВ — общая выживаемость
ИЛТ — интраоперационная лучевая терапия
ИБЭБ — интраоперационная баллонная электронная брахитерапия

Злокачественные глиомы (ЗГ) головного мозга — группа быстро прогрессирующих внутримозговых опухолей, обладающих выраженным инфильтративным характером роста, что определяет их неблагоприятный прогноз в большинстве случаев. Наиболее часто встречается глиобластома (ГБ), реже — анапластическая астроцитома (АА) и анапластическая олигодендроглиома (АО) [1]. Заболеваемость ЗГ оценивается на уровне 4—6 новых случаев в год на 100 000 населения, что составляет около 40% всех первичных опухолей головного мозга. ЗГ уступают по частоте встречаемости только метастазам в головной мозг опухолей, исходно манифестировавших вне центральной нервной системы [2]. Резекция ЗГ не является исцеляющей, хотя в многочисленных исследованиях [3—7] показано, что хирургическое вмешательство необходимо, и степень резекции опухоли напрямую влияет на безрецидивную и общую выживаемость пациентов. Согласно большинству рекомендаций, в течение 4—6 нед после оперативного вмешательства пациент должен продолжить лечение с применением того или иного протокола адъювантного лечения в зависимости от гистологического и молекулярно-генетического профиля опухоли [8, 9]. Это лечение основывается на губительном воздействии проникающей радиации и химиопрепаратов на остаточные макро- и микроскопические элементы новообразования в перитуморозной ткани мозга. В большинство протоколов включена фракционная дистанционная лучевая терапия, которая должна реализовываться на современном оборудовании с возможностью трехмерного планирования зоны облучения. Однако большинство ЗГ рецидивируют в течение 6—7 мес после окончания адъювантной терапии по краю пострезекционной полости и в пределах 2—3 см от нее [10—13]. В случае рецидива ЗГ повторная операция может заключаться в выполнении биопсии для морфологического подтверждения факта рецидива или в резекции максимального безопасного объема новообразования. Кандидатами для выполнения повторной резекции являются 20—30% пациентов с рецидивом ЗГ [14]. Однозначного мнения в отношении показаний и эффективности повторной резекции при рецидиве ЗГ в настоящее время нет. Медиана выживаемости пациентов, перенесших операцию по поводу рецидивирующей ГБ, в большинстве серий колеблется от 8 до 12 мес [15, 16], для пациентов с АА — от 12 до 18 мес [17—19]. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что эти результаты лучше, чем можно ожидать при использовании только лучевой и/или химиотерапии. Тем не менее некоторым пациентам повторная операция может принести определенную пользу (например, тем, у кого имеется симптоматический масс-эффект). Наиболее клинически значимым предиктором более продолжительной выживаемости после повторной операции является высокий показатель общего состояния по шкале Карновского [14, 16—18, 20]. Другие благоприятные прогностические факторы включают молодой возраст, более длительный интервал после первой операции и степень хирургической резекции во время повторной операции [21—23].

Одно из исследований показало, что эпендимальное распространение опухоли служит наиболее важным негативным прогностическим фактором у пациентов, перенесших повторную операцию по поводу глиобластомы [24]. Особая осторожность требуется пациентам, которые до операции лечились бевацизумабом, из-за риска осложнений заживления ран.

Остается открытым вопрос об оптимальных способах и режимах адъювантного лечения после резекции рецидивировавших ЗГ [16].

Дистанционная фракционная лучевая терапия (ДФЛТ) признана эффективным методом лечения впервые выявленных ЗГ. Исследования показали, что эффективная суммарная очаговая доза (СОД) ДФЛТ в данном случае составляет 60—84 Гр. Проведение ДФЛТ после резекции ЗГ привело к статистически значимому увеличению общей выживаемости (ОВ). Возможность проведения повторной ДФЛТ при рецидиве этих опухолей ограничена, поскольку локальный рецидив ЗГ возникает, как правило, в течение 6—7 мес после операции, и повторное облучение имеет высокий риск развития тяжелой постлучевой реакции. Применение радиохирургии при рецидивах ЗГ возможно далеко не во всех случаях, что связано с инфильтративным характером роста, размерами и распространенностью поражения.

Интраоперационная лучевая терапия (ИЛТ) может быть эффективна для осуществления локального контроля опухоли при рецидиве ЗГ. ИЛТ заключается в облучении ложа опухоли и ее остаточных макро- и микроскопических элементов. Воздействие облучения сразу после операции может привести к остановке и нарушению пролиферации оставшихся опухолевых клеток, а также позволяет распределять эффективную дозу облучения непосредственно вокруг пострезекционной полости. При этом окружающий мозг не получает высоких доз, что может значительно снизить развитие радионекроза. Кроме того, высокие разовые дозы могут вызывать местные и системные иммунные реакции, способствующие активации цитотоксической функции [25, 26].

Одними из первых о применении ИЛТ в нейроонкологической практике на примере 2 случаев рецидивных злокачественных внутримозговых опухолей сообщили в 1971 г. исследователи из Японии под руководством M. Abe [27]. Облучение проводили с применением установки с источником облучения кобальт-60 (^{60}Co) и бетатроном с набором различных энергий электронов. В первом случае сообщено о частичном удалении фибросаркомы затылочной доли у женщины 57 лет и однократного сеанса облучения с дозой 3500 Р, коллиматором поля облучения 8 см и энергией пучка электронов с энергией 18 МэВ. Послеоперационный период прошел без осложнений. Пациентка чувствовала себя удовлетворительно в течение 5 мес после операции. Во втором случае сразу после удаления рецидивной ГБ правой лобной доли женщине 37 лет проведен однократный сеанс лучевой терапии с дозой 4000 Р, коллиматором поля облучения 4 см и энергией пучка электронов 12 МэВ. Через 2 мес отмечено ухудшение состояния, что потребовало повторной краниотомии. Установлено развитие радионекроза без признаков локального рецидива опухоли. Пациентка скончалась на 87-й день после операции на фоне постоянной лихорадки. Аутопсия не проводилась.

Об обнадеживающих результатах хирургического лечения ЗГ с применением ИЛТ одними из первых сообщили N. Sakai и соавт. [28] в 1991 г. ИЛТ использовалась у 32 из 73 пациентов с гистологически подтвержденными АА и ГБ. Во всех случаях выполняли максимальную безопасную резекцию опухоли и ДФЛТ облучение всего мозга СОД 30 Гр за 25 фракций или СОД 61 Гр за 10 фракций, а затем химиотерапию препаратом нимустин (ACNU). Через 1 нед после операции выполняли повторную краниотомию и ИЛТ с дозами 10—50 Гр (в среднем 26,7 Гр) за одну сессию, используя микротрон (ММ-22, «ScanditronixAB», Швеция). В группе пациентов, получавших ИЛТ, показатели 24- и 36-месячной выживаемости составляли 57,1 и 33,5% (средний показатель ОВ 26,2 мес). У остальных пациентов показатели были статистически значимо ниже ($p < 0,01$) — 23,6 и 13,1% соответственно (средняя выживаемость 20,7 мес).

M. Matsutani и соавт. [29] в период с 1977 по 1990 г. провели ИЛТ 170 пациентам (85 глиом, 81 — церебральных метастазов, 4 — прочих новообразований) с использованием бетатрона Shimadzu-20 MeV («Shimadzu», Япония), который генерировал направленный пучок электронов с энергией от 8 до 20 МэВ. Пространственная форма пучка электрона изменялась различными аппликаторами конической формы. После удаления внутримозговой опухоли пострезекционная полость расправлялась путем ее заполнения увлажненными стерильными ватниками. Интраоперационное облучение проводилось дозами 15—30 Гр в течение 5—10 мин с включением в область воздействия окружающего мозга на глубину 1—2 см от края пострезекционной полости. Интересны результаты в подгруппе 30 пациентов с впервые диагностированными и рецидивными ГБ, которых лечили комбинацией ИЛТ (средняя доза 18,3 Гр) с дистанционной лучевой терапией (средняя доза 58,5 Гр, интервал от 30 до 80 Гр). Медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 73 и 119 нед соответственно. Порог 1-, 2- и 3-летней выживаемости достигли 97, 61 и 33% пациентов соответственно.

A. Fujiwara и соавт. [30] применяли дистанционную лучевую терапию в сочетании с ИЛТ у 20 из 36 пациентов со ЗГ. Сразу после удаления опухоли в пострезекционную полость помещали баллон, который придавал последней правильную округлую форму. ИЛТ с дозой от 20 до 25 Гр проводили линейным ускорителем производства «Toshiba» (Япония) с распределением 80% изодозы от 1,8 до 3,3 см от края остаточной полости, который определялся ультразвуковым сканированием. Через 2 нед после операции все пациенты получали СОД 40—50 Гр за 20—25 сеансов. После лучевой терапии больные получали химиотерапевтическое лечение с использованием препаратов ACNU, цисплатин и карбаплатин. Сооб-

щено об улучшенной средней выживаемости пациентов, получавших ИЛТ, по сравнению с пациентами контрольной группы (14 и 10 мес соответственно). Результаты ряда исследований не продемонстрировали статистически значимой эффективности ИЛТ. В 2002 г. K. Nemoto и соавт. [31] опубликовали результаты лечения 21 пациента с ГБ и 11 с АА. Сразу после удаления новообразования облучали его ложе с применением линейного ускорителя (средняя доза 14,9 Гр, интервал 12—15 Гр) и через 2 нед после операции проводили фракционное лучевое лечение СОД 60 Гр. В подгруппе пациентов с АА 1-, 2- и 5-летняя выживаемость составила 81, 43 и 21% соответственно. В подгруппе пациентов с ГБ эти показатели были 70, 18 и 6%. Сравнение с контрольной группой статистически значимых различий данных показателей не обнаружило.

Группа испанских исследователей опубликовала результаты комбинированного лечения 17 пациентов со ЗГ (7 ГБ, 4 АА, 6 АО) с применением ИЛТ, которую реализовывали непосредственно после резекции новообразований на линейном ускорителе электронов с энергией пучка от 12 до 18 МэВ. Пучок лучевой энергии формировали коническими аппликаторами. В случае ИЛТ для пациентов с рецидивом опухолей, получавших наружное облучение, использовали однократную фракцию с дозами 10—15 Гр. Для первичных пациентов использовали 15—20 Гр. Тотальное удаление макроскопического объема новообразования достигнуто у 14 пациентов. В остальных случаях выполнена только биопсия опухоли. ИЛТ проводили с облучением ложа удаленных новообразований с захватом окружающей ткани мозга на 1—2 см от края полости резекции. В рамках комбинированного лечения впервые диагностированных ЗГ после операции и ИЛТ проводили фракционное облучение всего мозга с СОД 45—50 Гр, а также буст с дозой 15 Гр на послеоперационную полость с захватом тканей на 2—3 см вокруг ее края.

Пациенты в подгруппе с рецидивом ЗГ к моменту проведения ИЛТ получали наружное фракционное облучение с СОД 50—60 Гр. Порог 18-месячной выживаемости достигнут у 56% пациентов со ЗГ, которым комбинированное лечение проводилось впервые, и у 47% пациентов с рецидивными ЗГ [32].

В 2005 г. P. Schueller и соавт. [33] представили опыт работы с ИЛТ в лечении 71 пациента со ЗГ. В исследование включены 26 пациентов с различными анапластическими глиомами (АА, АО) и 45 пациентов с ГБ. Максимальную безопасную микрохирургическую резекцию супратенториальных злокачественных опухолей головного мозга проводили под контролем компьютерной навигации. ИЛТ (доза 20 Гр) проводили 52 пациентам по поводу впервые выявленной опухоли с использованием оригинального нейронавигационного устройства для наведения облучающего пучка. В дальнейшем больные получали ДФЛТ СОД 60 Гр. В исследование также включены 19 пациентов с рецидивом ЗГ, у которых использовали ИЛТ с дозами облучения 20—25 Гр. Средняя выживаемость у пациентов с АА составила 14,9 мес, у пациентов с ГБ — 14,2 мес. Двухлетняя выживаемость составила 26,9 и 6,8% соответственно ($p = 0,0296$). Таким образом, данное исследование не продемонстрировало преимуществ ИЛТ в отношении ОВ перед результатами дистанционной лучевой терапии. K. Takakura и O. Kubo [34] проводили лучевое лечение 55 пациентов со ЗГ сферическими аппликаторами и зафиксировали 2-летнюю выживаемость у пациентов с АА 89% и у 42% пациентов с ГБ, что превосходило контрольные показатели из японского реестра опухолей (77 и 21%).

В 2012 г. I. Zamzuri и соавт. [35] опубликовали описание случая лечения 42-летней пациентки с ГБ, которой проведена резекция около 80% опухоли по данным интраоперационной оценки. Повторная краниотомия и ИЛТ с дозой 10 Гр выполнена через 2 нед после первичной операции. Использовалось оборудование компании «Zeiss» (Германия) со сферическим аппликатором. Дистанционное фракционное облучение всего мозга СОД 40 Гр выполнялось в сочетании с циклами химиотерапии препаратом темозоломид. Клинико-томографических признаков прогрессирования новообразования в течение 2-летнего периода наблюдения не было.

В период с 2000 по 2004 г. в госпитале им. Джона Хопкинса (США) 24 пациента проходили лечение по поводу рецидива ГБ с применением системы баллонной брахитерапии GliaSite (radiation therapy system — RTS) [36]. Непосредственно после удаления опухоли баллон GliaSite помещался в пострезекционную полость, а инъекционный порт, соединенный с баллоном, выводился подкожно в области волосистой части головы. Затем через порт баллон заполнялся изотоническим раствором натрия хлорида таким образом, чтобы поверхности баллона и пострезекционной полости плотно прилегали друг к другу по всей площади. Операции завершали обычным способом. Адекватность расположения баллона и расчет изодозных кривых проводили на основании компьютерной томографии головного мозга, выполняемой сразу после оперативного вмешательства. После удаления изотонического раствора натрия хлорида из полости баллона последний заполнялся радиоактивным препаратом Iotrex (иод-125; ^{125}I). Баллонная брахитерапия проводилась в течение нескольких дней согласно специализированным алгоритмам расчета предписываемой дозы. Средняя доза облучения составила 53,1 Гр при стандартном отклонении 9,2 Гр и диапазоне 29,9—80 Гр. У всех 24 пациентов достигнуто симметричное и равномерное распределение дозы, что подчеркивает преимущество баллонов по сравнению с плоскими и сферическими аппликаторами и наиболее подходит для полостей со

сложной пространственной конфигурацией, которые чаще всего образуются при хирургической резекции. Медиана ОВ пациентов составила 23,3 мес по сравнению с 18 мес при повторной дистанционной лучевой терапии ГБ (по данным литературы) [37]. Серьезным недостатком этого метода является необходимость повторной операции для удаления GliaSite. Кроме того, в целях радиационной безопасности пациент должен быть изолирован от окружающих. В связи с недостатками GliaSite снят с производства в 2008 г.

F. Giordano и соавт. [38] в 2018 г. опубликовали этапные результаты начатого в 2014 г. исследования фазы I—II по изучению эффективности ИЛТ с применением системы для интраоперационного облучения INTRABEAM («Zeiss», Германия) у пациентов с впервые выявленной ГБ (INTRAGO). Перед началом исследования авторы опубликовали литературный обзор, на основании которого сделан важный вывод, что большинство выполненных до 2014 г. исследований носило одноцентровой характер и выполнялось на малом количестве пациентов. В большинстве случаев дистанционную лучевую терапию проводили с использованием различных моделей линейных ускорителей. Исследователи сталкивались с низкой точностью планирования дистанционной лучевой терапии, трудностью выбора адекватных коллиматоров и т.д., что значительно снижало эффективность проводимого лечения. F. Giordano и соавт. [40] проводили ИЛТ системой INTRABEAM («Zeiss», Германия) с применением твердотельных сферических аппликаторов, которые вводили в пострезекционную полость на финальном этапе операции. Первым трем пациентам сеанс ИЛТ проводили однократной дозой 20 Гр на поверхности аппликатора. В последующем для других пациентов доза увеличена до 30 Гр и далее — до 40 Гр. Эскалация дозы проводилась в отсутствие так называемой лимитирующей дозы токсичности, которую авторы определяли так: отсутствие проблем заживления послеоперационной раны, требующих хирургического лечения; связанные с ИЛТ кровоизлияния и ишемия; симптоматический радионекроз как показание к хирургическому вмешательству; необходимость прерывания наружного облучения. Дальнейшая адъювантная химиолучевая терапия с препаратом темозоломид проводилась по общепринятому в нейроонкологии протоколу, предложенному R. Stupp и соавт. [39] в 2005 г. Целью исследования было определение эффективной и безопасной дозы для ИЛТ. На момент публикации в исследование вошли 15 пациентов старше 45 лет, медиана 62 (46—72) года. По данным контрольной послеоперационной магнитно-резонансной томографии, тотальная резекция (более 98% опухоли) достигнута только у 2 пациентов. У 10 больных отмечено отсутствие метилирования промоутера гена *MGMT*. У 12 пациентов, которые прошли лечение с полным соблюдением исследовательского протокола, медиана периода без локальной прогрессии (local progression free survival) составила 17,8 мес (95% ДИ 9,7—25,9). Медиана безрецидивного периода во всей исследуемой группе составила 11,3 мес (95% ДИ 5,4—17), что связано с прогрессированием опухолевых очагов на удалении от основного очага, которые не подвергались комбинированному лечению. Авторы сделали вывод о релевантности использования ИЛТ преимущественно для лечения ГБ, манифестировавших локально. Лимитирующей дозы токсичности не наблюдалось, что позволило авторам сделать вывод об относительной безопасности выбранного диапазона доз облучения.

S. Bensaleh и соавт. [41] опубликовали в 2009 г. обзорную статью по использованию баллонной брахитерапии для лечения ранних стадий рака молочной железы с использованием системы MammoSite. Это устройство представляет собой баллон, соединенный с двухпросветным катетером. Баллон помещается в пострезекционную полость в молочной железе сразу после удаления опухоли, расправляется и плотно прилегает к стенкам пострезекционной полости после его наполнения жидкостью через катетер. План облучения составляют после выполнения компьютерной томографии. Облучение тканей проводят на расстоянии 1 см от поверхности баллона. Для этого через отдельный порт катетера вводят радиоактивный источник — иридий-192 (^{192}Ir). СОД 34 Гр реализуется за 10 фракций (2 раза в день), после чего баллон удаляют. На основании изучения 11 опубликованных исследований S. Bensaleh и соавт. [41] сделали вывод о сопоставимости результатов 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости при использовании MammoSite на ранних стадиях рака молочной железы с методами наружного ускоренного частичного облучения. К существенному недостатку метода можно отнести необходимость пребывания системы MammoSite в организме в течение не менее 2 сут. Риск инфекционных осложнений, по данным некоторых авторов, составил около 16%.

D. Scanderberg и соавт. [42] в 2011 г. опубликовали описание случая лечения рецидивировавшей АО правой лобной доли у мужчины 47 лет с применением устройства Contura («SenoRx», США), изначально разработанного для ИЛТ локальных форм рака молочной железы. Данное устройство состоит из баллона-аппликатора, соединенного с мультипросветным катетером для введения источников излучения для выполнения высокодозной радиотерапии (HDR). Баллон-аппликатор помещен в пострезекционную полость на финальном этапе операции. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, планирование и реализация сеанса баллонной брахитерапии разовой очаговой дозой 20 Гр на расстоянии 1 см от поверхности баллона проведены спустя 24 ч после имплантации устройства с последующим его удалением сразу по окончании брахитера-

пии. Период наблюдения на момент публикации составил 6 мес. Авторы сообщили об отсутствии как признаков рецидива новообразования, так и каких-либо осложнений процедуры.

В последние несколько десятилетий наблюдается значительное совершенствование ИЛТ в лечении ЗГ. Этому способствует внедрение инновационного оборудования для осуществления лучевой терапии, стремительно развивающиеся технологии пред- и интраоперационной нейровизуализации, а также программное обеспечение конформного планирования сеансов облучения.

Одним из последних достижений в онкорадиологии является создание оборудования для интраоперационной баллонной электронной брахитерапии (ИБЭБ) Xoft ElectronicBrachytherapy System, Axxent («Xoft Inc.», США). В этом оборудовании используется собственный миниатюрный источник рентгеновского излучения, благодаря которому обеспечивается возможность воздействовать излучением непосредственно на ложе опухоли в организме пациента. В отличие от обычных методов высокодозной брахитерапии, устройство Axxent не требует использования радиоактивных изотопов, тяжелых защитных экранов или капитального оборудования. Миниатюрная рентгеновская трубка с рабочим напряжением 50 кВ, расположенная на конце источника, доставляет излучение во время процедуры брахитерапии через аппликатор. Источник разработан таким образом, что он доставляет большие дозы излучения в ткань, окружающую аппликатор. Баллонный сферический аппликатор состоит из надувного баллона из силиконового эластомера медицинского назначения с контрастным веществом в стенке баллона и многополостного стержня с тремя портами. Баллон наполняется только стерильным изотоническим раствором. Средний порт соединяется с центральной полостью и предназначен для введения рентгеновского источника при проведении лучевой терапии. Во время облучения наполненный баллон создает границу с хирургической полостью и обеспечивает четкую форму полости для доставки предписанной дозы облучения. Врач-радиотерапевт и медицинский физик совместно составляют план лечения для доставки предписанной дозы в объем целевой ткани [43].

Опубликованы данные об улучшении результатов лечения различных онкологических заболеваний с использованием ИБЭБ, реализованной на оборудовании компании «Xoft» [44—48].

Безусловно, проблема лечения ЗГ еще далека от решения, поскольку сложнейшие механизмы нейроонкогенеза остаются пока неразгаданными, отсутствуют надежные средства борьбы с опухолью из разряда химиопрепаратов, таргетных молекул и прочее. Многие опухоли являются изначально неудаляемыми и/или имеют первично множественный рост.

Развивающиеся технологии хирургического и радиологического контроля локального рецидива ЗГ должны быть исследованы с точки зрения безопасности и эффективности. Учитывая особенности этой группы новообразований, следует отметить, что даже их тотальное удаление не является исцеляющим и должно быть дополнено адъювантными методами лечения. Многочисленными исследованиями показано, что степень резекции опухоли при первичной операции напрямую коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью. Проведение лучевой терапии также способствует улучшению показателей выживаемости.

Радикальность резекции при рецидиве ЗГ остается объектом продолжающихся дискуссий. Предложенные к настоящему времени химиотерапевтические средства, таргетные молекулы, способы иммунотерапии, терапия электрическими полями (tumor treating fields — TTF) обладают весьма умеренной эффективностью. Повторное наружное облучение не всегда применимо из-за ранних сроков рецидива и высокого риска развития тяжелого радионекроза в зоне облучения.

Заключение

Авторскому коллективу данной статьи представляется, что радикальная резекция при локальном рецидиве злокачественной глиомы в сочетании с интраоперационной баллонной электронной брахитерапией может оказаться эффективным и безопасным методом лечения. С целью изучения данного метода нами начато применение интраоперационной баллонной электронной брахитерапии при рецидивах злокачественной глиомы с использованием устройства Axxent («Xoft Inc.», США), Регистрационное удостоверение РФ на медицинское изделие от 17.04.15 №РЗН 2015/2593. В данное исследование будут включены совершеннолетние пациенты с рецидивом злокачественной глиомы после комбинированного лечения. Всем пациентам будет выполняться максимальная и безопасная резекция новообразования, сразу после которой планируется осуществлять интраоперационную баллонную электронную брахитерапию на оборудовании компании «Xoft» с предписанной однократной дозой в 20 Гр на поверхности баллона-аппликатора. Для оценки безрецидивной и общей выживаемости, а также побочных эффектов будет проведен клинико-томографический контроль с применением магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием и перфузией не позднее 24 ч после операции, а затем — магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием и перфузией и, по показаниям, позитронно-эмиссионная томография головного мозга с 18-FDOPA 1 раз в 3 мес до возникновения рецидива опухоли (по критериям RANO — международ-

ной группы Response Assessment in Neuro-Oncology). Предусмотрены ежемесячный контроль общего состояния пациента по шкале Карновского, а также оценка общего и неврологического статуса.

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

Финансирование. Данная работа выполнена при поддержке Гранта РФФИ КОМФИ 17-00-00158 «Исследование клинических и молекулярно-генетических паттернов глиом головного мозга человека с длительным периодом общей выживаемости».

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-820. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1
2. Stupp R, Tonn JC, Brada M., Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2010;21(Suppl 5):v190-v193. https://doi.org/10.1093/annonc/mdq187
3. Горяйнов С.А., Гольдберг М.Ф., Голанов А.В., Золотова С.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., Пицхелаури Д.И., Жуков В.Ю., Усачев Д.Ю., Беляев А.Ю., Кондрашов А.В., Шурхай В.А., Потапов А.А. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть 1: Роль клинико-демографических факторов и мутации IDH1 (R 132 H). *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2017;81(3):5-16.
Goryaynov SA, Gol'dberg MF, Golanov AV, Zolotova SV, Shishkina LV, Ryzhova MV, Pitskhelauri DI, Zhukov VYu, Usachev DYu, Belyaev AYu, Kondrashov AV, Shurkhay VA, Potapov AA. The phenomenon of long-term survival in glioblastoma patients. Part I: the role of clinical and demographic factors and an IDH1 mutation (R132H). *Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko.* 2017;81(3):5-16. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/neiro20178135-16
4. Haj A, Doenitz C, Schebesch K, Ehrensberger D, Hau P, Putnik K, Riemenschneider MJ, Wendl C, Gerken M, Pukrop T, Brawanski A, Proescholdt M. Extent of Resection in Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of a Specialized Neuro-Oncology Care Center. *Brain Sciences.* 2018;8(1):5. https://doi.org/10.3390/brainsci8010005
5. Hardesty DA, Sanai N. The Value of Glioma Extent of Resection in the Modern Neurosurgical Era. *Frontiers in Neurology*. 2012;3:140. https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00140
6. Кривошапкин А.Л., Сергеев Г.С., Гайтан А.С., Курбатов В.П., Киселев Р.С., Кальнеус Л.Е. Влияние до- и послеоперационных волюмометрических показателей опухоли на продолжительность жизни пациентов с глиобластомами головного мозга. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2016;6:59-67.
Krivoshapkin AL, Sergeev GS, Gaytan AS, Kurbatov VP, Kiselev RS, Kalneus LE. Impact of pre- and postoperative tumor volumetric data on survival of patiens with glioblastomas. *Vestnik nevrologii, psikhiatrii i neyrokhirurgii.* 2016;(6):59-67. (In Russ.).
7. Кривошапкин А.Л., Сергеев Г.С., Гайтан А.С., Курбатов В.П., Кальнеус Л.Е., Таранцев И.Г. Новый программный метод объективной оценки степени резекции глиобластомы головного мозга. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2014;78(5):33-40.
Krivoshapkin AL, Sergeev GS, Gaytan AS, Kurbatov VP, Kalneus LE, Tarantsev IG. New software for objective evaluation of brain glioblastoma resection degree. *Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2014;78(5): 33-40. (In Russ).
8. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2016;20(5):S2-S8. https://doi.org/10.1188/16.CJON.S1.2-8
9. Martínez-Garcia M, Álvarez-Linera J, Carrato C, Ley L, Luque R, Maldonado X, Martínez-Aguillo M, Navarro LM, Vaz-Salgado MA, Gil-Gil M. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clinical and Translational Oncology.* 2018;20(1):22-28. https://doi.org/10.1007/s12094-017-1763-6
10. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 1989;16(6):1405-1409.
11. Gaspar LE, Fisher BJ, Macdonald DR, LeBer DV, Halperin EC, Schold SC Jr, Cairncross JG. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 1992;24(1):55-57.
12. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, Davis RL, Silver P, Edwards MS, Wilson CB. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *Journal of Neurosurgery.* 1986;65(5):654-658. https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.5.0654
13. Mallick S, Benson R, Hakim A, Rath GK. Management of glioblastoma after recurrence: A changing paradigm. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* 2016;28(4):199-210. https://doi.org/10.1016/j.jnci.2016.07.001
14. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen J-M. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet. Oncology.* 2017;18:e315-e329. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30194-8
15. Ringel F, Pape H, Sabel M, Krex D, Bock HC, Misch M, Simon M. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro-Oncology.* 2016;18:96. https://doi.org/10.1093/neuonc/nov145
16. van Linde ME, Brahm CG, de Witt Hamer PC, Reijneveld JC, Bruynzeel AME, Vandertop WP, van de Ven PM, Wagemakers M, van der Weide HL, Enting RH, Walenkamp AME, Verheul HMW. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017;135(1):183. https://doi.org/10.1007/s11060-017-2564-z
17. Landy HJ, Feun L, Schwade JG, Snodgrass S, Lu Y, Gutman F. Retreatment of intracranial gliomas. *Southern Medical Journal.* 1994;87:211-214.
18. Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery.* 1987;21:607-614.
19. Harsh GR, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery.* 1987;21:615-621.
20. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Rudà R, Marosi C, Le Rhun E, Grant R, Oliver K, Oberg I, Bulbeck HJ, Rooney AG, Henriksson R, Pasman HRW, Oberndorfer S, Weller M, Taphoorn MJB; European Association of Neuro-Oncology palliative care task force. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *The Lancet. Oncology.* 2017;18(6):e330-e340. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30345-5
21. Lederman G, Wronski M, Arbit E. Treatment of recurrent glioblastoma multiforme using fractionated stereotactic radiosurgery and concurrent paclitaxel. *American Journal of Clinical Oncology.* 2000;23:155-159.
22. Young B, Oldfield EH, Markesbery WR, Haack D, Tibbs PA, McCombs P, Meacham WF. Reoperation for glioblastoma. *Journal of Neurosurgery.* 1981;55:917-921. https://doi.org/10.3171/jns.1981.55.6.0917
23. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, Parsa AT. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *Journal of Neurosurgery.* 2012;117:1032-1038. https://doi.org/10.3171/2012.9.JNS12504
24. Park CK, Kim JH, Nam DH, Kim CY, Chung SB, Kim YH, Seol HJ, Kim TM, Choi SH, Lee SH, Heo DS, Kim IH, Kim DG, Jung HW. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2013;15(8):1096-101. https://doi.org/10.1093/neuonc/not069
25. Veldwijk MR, Zhang B, Wenz F, Herskind C. The biological effect of large single doses: a possible role for non-targeted effects in cell inactivation. *PLoS One.* 2014;9(1):e84991. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084991

26. Herskind C, Wenz F. Radiobiological aspects of intraoperative tumour-bed irradiation with low-energy X-rays (LEX-IORT). *Translational Cancer Research*. 2014;3(1):3-17. https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2014.01.06
27. Abe M, Fukuda M, Yamano K, Matsuda S, Handa H. Intra-Operative Irradiation in Abdominal and Cerebral Tumours. *Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology.* 1971;10:408-416. https://doi.org/10.3109/02841867109130786
28. Sakai N, Yamada H, Andoh T, Hirata T, Nishimura Y, Miwa Y. Intraoperative radiation therapy for malignant glioma. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 1991;31(11):702-707.
29. Matsutani M, Nakamura O, NagashimaT, Asai A, Fujimaki T, Tanaka H. Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumors: rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas. *Acta Neurochirurgica*. 1994;131(1-2):80-90. https://doi.org/10.1007/BF01401457
30. Fujiwara T, Honma Y, Ogawa T, Irie K, Kuyama H, Nagao S, Tanabe M. Intraoperative radiotherapy for gliomas. *Journal of Neuro-Oncology.*1995;23:81-86. https://doi.org/10.1007/BF01058463
31. Nemoto K, Ogawa Y, Matsushita H, Takeda K, Takai Y, Yamada S. Intraoperative radiation therapy (IORT) for previously untreated malignant gliomas. *BMC Cancer.* 2002;2:1. https://doi.org/10.1186/1471-2407-2-1
32. Ortiz de Urbina D, Santos M, Garcia-Berrocal I, Bustos JC, Samblas J, Gutierrez-Diaz JA. Intraoperative radiation therapy in malignant glioma: early clinical results. *Neurological Research*. 1995;17(4):289-294.
33. Schueller P, Micke O, Palkovic S, Schroeder J, Moustakis C, Bruns F. 12 years' experience with Intraoperative radiotherapy (IORT) of malignant gliomas. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2005;181(8):500-506. https://doi.org/10.1007/s00066-005-1354-2
34. Takakura K, Kubo O. Treatment of malignant brain tumors. *Gan To Kagaku Ryoho. Cancer and Chemotherapy.* 2000;27(Suppl 2):449-453.
35. Zamzuri I, Rahman GI, Muzaimi M, Jafri AM, Nik Ruzman NI, Lutfi YA. Polymodal therapy for high grade gliomas: a case report of favorable outcomes following intraoperative radiation therapy. *Medical Journal of Malaysia*. 2012;67(1):121-122.
36. Monroe JI, Dempsey JF, Dorton JA, Mutic S, Stubbs JB, Markman J, Williamson JF. Experimental validation of dose calculation algorithms for the GliaSite RTS, a novel 125I liquid-filled balloon brachytherapy applicator. *Medical Physics*. 2001;28(1):73-85. https://doi.org/10.1118/1.1334608
37. Timothy A, Chan TA, Weingart JD, Parisi M, Hughes MA, Olivi A, Borzillary S, Alahakone D, Detorie NA, Wharam MD, Kleinberg L. Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliaSite brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2005;62(4):1133-1139. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.032
38. Giordano FA, Abo-Madyan Y, Brehmer S, Herskind C, Sperk E, Schneider F, Clausen S, Welzel G, Schmiedek P, Wenz F. Intraoperative radiotherapy (IORT) — a resurrected option for treating glioblastoma? *Translational Cancer Research*. 2014;3(1):94-105. https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2014.01.03
39. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):987-996. https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330
40. Giordano FA, Brehmer S, Abo-Madyan Y, Welzel G, Sperk E, Keller A. INTRAGO: intraoperative radiotherapy in glioblastoma multiforme-a Phase I/II dose escalation study. *BMC Cancer.* 2014;14(1):992. https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-992
41. Bensaleh S, Bezak E, Borg M. Review of MammoSite brachytherapy: advantages, disadvantages and clinical outcomes. *Acta Oncologica*. 2009;48(4):487-494. https://doi.org/10.1080/02841860802537916
42. Scanderbeg DJ, Alksne JF, Lawson JD, Murphy KT. Novel use of the Contura for high dose rate cranial brachytherapy. *Medical Dosimetry*. 2011;36(4):344-346. https://doi.org/10.1016/j.meddos.2010.08.001
43. Ramachandran P. New era of electronic brachytherapy. *World Journal of Radiology.* 2017;9(4):148-154. https://doi.org/10.4329/wjr.v9.i4.148
44. Schwartzberg BS, Chin DT, Dorn PL, Herron DS, Howell KT, Kemmis TJ, Miller SA, Moore JA, Paul D. Application of 21-Gene Recurrence Score Results and ASTRO Suitability Criteria in Breast Cancer Patients Treated with Intraoperative Radiation Therapy (IORT). *American Journal of Surgery*. 2018;216(4):689-693. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.07.022
45. Silverstein MJ, Epstein M, Kim B, Lin K, Khan S, Snyder L, Guerra L, Coleman C, Chen P. Intraoperative Radiation Therapy (IORT): A Series of 1000 Tumors. *Annals of Surgical Oncology.* 2018;25(10):2987-2993. https://doi.org/10.1245/s10434-018-6614-3
46. Lozares-Cordero S, Font-Gómez JA, Gandía-Martínez A, Méndez-Villamón A. Postoperative endometrial cancer treatments with electronic brachytherapy source. *Journal of Radiotherapy in Practice*. 2019;18(1):16-20. https://doi.org/10.1017/S1460396918000353
47. Patel R, Strimling R, Doggett S, Willoughby M, Miller K, Dardick L, Mafong E. Comparison of Electronic Brachytherapy and Mohs Micrographic Surgery for the Treatment of Early-Stage Non-Melanoma Skin Cancer: a Matched Pair Cohort Study. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2017;4:338-344. https://doi.org/10.5114/jcb.2017.68480
48. Goyal U, Pan J, Cui H, Stea B. Does Ultrasound Measurement Improve the Accuracy of Electronic Brachytherapy in the Treatment of Superficial Non-Melanomatous Skin Cancer? *Journal of Contemporary Brachytherapy.* 2017;1:14-19. https://doi.org/10.5114/jcb.2017.65476

Поступила 28.03.19
Received 28.03.19