



МАЛОИНВАЗИВНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛЬНОГО ПРОДОЛЖЕННОГО РОСТА ГЛИОБЛАСТОМ (пилотное исследование)

О. В. Острейко, В. Ю. Чербило, А. И. Холявин,
Г. В. Гаврилов, А. А. Гусев, О. Ю. Вековищева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ, Л. Толстого ул., 6–8, Санкт-Петербург, 197022

РЕЗЮМЕ. Малоинвазивные циторедуктивные операции актуальны для хирургии церебральных злокачественных глиом. Стереотаксическая лазерная гипертермия — наиболее распространенная циторедуктивная операция при внутримозговых опухолях. Цель исследования: оценить эффективность и безопасность разработанного оригинального метода малоинвазивной лазерной гипертермии для лечения локального рецидива глиобластом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: методом малоинвазивной лазерной гипертермии (MILH) прооперировано 16 больных с рецидивными глиобластомами. Наведение на опухоль осуществлялось с помощью нейронавигационной станции Medtronic 7. Средний возраст был 48 лет. Локализация опухолей супратенториальная. Рецидивы с мультифокальным ростом составили 75 %. Средний объем опухоли 4.0 см³. Оценка по шкале Карновского (KPS) при поступлении 78,1 б. Операции выполнены в нейрохирургическом отделении ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Прослежена выживаемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Длительность операции MILH 143 мин. Тотально гипертермия выполнена у 56,3 %, у всех остальных — субтотально 43,7 %. KPS после операции в группе MILH была 78,8 б. Выживаемость в группе MILH после лазерной операции была 10 мес., общая выживаемость 26 мес. Послеоперационная летальность 0 %. Большинство больных выписано в течение 5 дней после операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: MILH малотравматичная эффективная и безопасная циторедуктивная операция, позволявшая уменьшить объем рецидивной опухоли и достигнуть послеоперационной выживаемости 10 мес. Стабильный статус по KPS и легкая переносимость больными операции, короткий послеоперационный койко-день позволяют быстро продолжить противоопухолевое лечение. MILH рассматривается для больных с рецидивными ГБМ, особенно глубокой локализации, которым открытая реоперация сопряжена с высокими рисками. Актуальность MILH возрастает при рецидивных ГБМ с молекулярно-генетическим профилем, предполагающим резистентность к стандартному противоопухолевому лечению, а также при наличии остаточной опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лазерная гипертермия, продолженный рост глиобластом, лечение глиобластом, выживаемость с глиобластомами, малоинвазивные операции

Для цитирования: Острейко О. В., Чербило В. Ю., Холявин А. И., Гаврилов Г. В., Гусев А. А., Вековищева О. Ю. Малоинвазивная лазерная гипертермия в комплексном лечении локального продолженного роста глиобластом (пилотное исследование). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):88–96. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_88

MINIMALLY INVASIVE LASER HYPERTHERMIA IN THE COMPLEX TREATMENT OF LOCAL CONTINUED GROWTH OF GLIOBLASTOMAS (PILOT STUDY)

O. V. Ostreyko, V. Yu. Cherebillo, A. I. Kholyavin, G. V. Gavrilov, A. A. Gusev, O. Yu. Vekovischeva

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6–8, L. Tolstogo, St. Petersburg, 197022

SUMMARY. Minimally invasive cytoreductive operations are relevant for surgery of cerebral malignant gliomas. Stereotactic laser hyperthermia is the most common cytoreductive operation for intracerebral tumors.

The PURPOSE OF THE STUDY: to evaluate the efficacy and safety of the developed original method of minimally invasive laser hyperthermia for the treatment of local recurrence of glioblastomas.

MATERIALS AND METHODS: 16 patients with recurrent glioblastomas were operated on using minimally invasive laser hyperthermia (MILH). Aiming at the tumor was carried out using the neuronavigation station Medtronic 7. The average age was 48 years. Localization of tumors is supratentorial. Relapses with multifocal growth were 75 %. The average tumor volume is 4.0 cm³. Score on the Karnofsky scale (KPS) at admission 78.1 b. Operations were performed in the neurosurgical department of the St. Petersburg State Medical University. acad. I. P. Pavlova. Survival has been tracked.

RESULTS. Duration of MILH operation 143 min. Total hyperthermia was performed in 56.3 %, in all the rest — subtotally 43.7 %. KPS after surgery in the MILH group was 78.8 bp. Survival in the MILH group after laser surgery was 10 months, overall survival was 26 months. Postoperative mortality 0 %. Most patients were discharged within 5 days after surgery.

CONCLUSION. MILH is a low-traumatic, effective and safe cytoreductive operation that allowed to reduce the volume of a recurrent tumor and achieve a postoperative survival of 10 months. Stable KPS status and easy tolerability of surgery by patients, short postoperative bed-day allow to quickly continue antitumor treatment. MILH is considered for patients with recurrent GBM, especially those with deep localization, in whom open reoperation is associated with high risks. The relevance of MILH increases in recurrent GBM with a molecular genetic profile suggesting resistance to standard anticancer treatment, as well as in the presence of residual tumor.

KEYWORDS: laser hyperthermia, recurrence glioblastomas, treatment of glioblastomas, survival with glioblastomas, minimally invasive surgery

For citation: Ostreyko O. V., Cherebillo V. Yu., Kholyavin A. I., Gavrilov G. V., Gusev A. A., Vekovischeva O. Yu. Minimally invasive laser hyperthermia in the complex treatment of local continued growth of glioblastomas (pilot study). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(3):88–96. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_88

Введение. Глиобластома (ГЛБ) остается самой агрессивной первичной опухолью головного мозга. Продолжительность жизни больных за 25 лет увеличилась на 3.3 мес., достигнув 14.6 мес. 5-летняя выживаемость в этой группе составляет 9.9 % [1]. У 75–90 % больных с 6 месяца после установления диагноза выявляется продолженный рост опухоли [2,3]. Повторная хирургия при рецидивном росте ГЛБ по мнению большинства авторов увеличивает выживаемость и эффективность адъювантной терапии, улучшает состояние больных. К факторам, влияющим на выживаемость относят возраст, состояния по шкале Карновского (KPS), локализацию [3,4,5,6]. В случае нарастания после операции неврологического дефицита, прогноз выживаемости резко ухудшается. При рецидивных ГЛБ открытая реоперация возможна у 30–37 % больных [3], что обуславливает актуальность малоинвазивных операций. Наибольшую распространенность получила стереотаксическая интерстициальная лазерная термотерапия (laser interstitial thermotherapy (LITT)), реализуемая системами «NeuroBlate System» и «Visualase Thermal Therapy System». В ПСПбГМУ имени акад. И. П. Павлова разработана и апробирована малоинвазивная лазерная гипертермия внутримозговых опухолей — Miniinvasive Interstitial Laser Hyperthermia (MILH) [7,8,9,10], однако между методиками имеется ряд технологических различий, описанных ниже. Активное взаимодействие энергии лазера с так называемыми молекулами-хромофорами приводит к нагреву и фотокоагуляции облучаемой ткани. По периферии от коагуляционного некроза вялый кровоток и гипоксия заставляют опухолевые клетки переключаться на анаэробный метаболизм, что усиливает термическое их повреждение [11].

Целью работы была оценка самого метода MILH и результатов пилотного исследования использования лазерного метода в лечении больных с рецидивными ГЛБ.

Основные положения операции.

Для метода MILH на базе нейрохирургического отделения ПСПбГМУ акад. И. П. Павлова была проведе-

на клиническая апробация 2018-17-8. На выполнение операций были получены положительные решения этических комитетов Минздрава РФ, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, ПСПбГМУ имени акад. И. П. Павлова. Метод был разработан на основе литературных данных, серий собственных экспериментальных исследований *in vivo* в научно-исследовательском центре университета, а также опираясь на свой опыт использования лазера во время открытых операций у нейроонкологических больных. Суть метода состоит в строго дозированном облучении новообразования с хорошо направляемым потоком лазерного света через торцевое оптоволокно. Планирование операции осуществлялось накануне на интерфейсе навигационной станции StealthStation S7 (Medtronic) в программе для выполнения биопсии. На основании собственных исследований учитывалось, что зона нагрева при вышеуказанных параметрах лазерного воздействия имеет овоидную форму с максимальной длиной 12 мм и шириной 8 мм [12,13,14]. На интерфейсе навигационной станции определялась и фиксировалась точка входа в полость черепа и несколько точек-мишеней в опухоли. Точки-мишени устанавливались так, чтобы зоны нагрева заполняли собой весь запланированный для коагуляции объем опухоли. Таким образом, облучение и коагуляция опухоли осуществлялась по частям, что позволяло учитывать форму и размеры новообразования. Число мишеней зависело от размеров опухоли, в среднем их число составило 5, варьируя от 3 до 8 (Рис. 1.).

Облучение одной зоны нагрева опухоли предполагало воздействие энергией в дозе 80–120 Дж за 40–60 сек. Для предотвращения карбонизации нами предложено и использовано поступательно-возвратное движение световолокна в течение всего времени облучения. Такой подход предотвращал образование карбонизированной ткани опухоли у кончика оптоволокон за относительно короткое время облучения. Кончик оптоволокон, находящийся всегда в движении, как бы не задерживается сколько-нибудь длительно в одном участке опухолевой ткани и таким образом избегался ее локальный перегрев [8]. Разра-

ботанный способ облучения позволял использовать наименьшее эффективное количество лазерной энергии, минимизировать дозу облучения и побочные эффекты. В методике операции MILN — это одно из важных отличий от LITT.

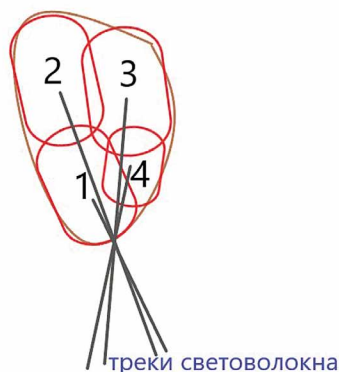


Рисунок 1. Опухоль неправильной формы разделена на 4 зоны для облучения (схематично). Треки показывают направление и ход световолокна для облучения каждой зоны опухоли. Таким образом, суммарно по зонам последовательно облучается вся опухоль.

Figure 1. Irregular tumor divided into 4 zones for radiation (schematically). The tracks show the direction and course of the optical fiber for irradiating each area of the tumor. Thus, in total, the entire tumor is consistently irradiated by zones.

Методика операции.

Этап планирования. После загрузки МРТ в T1-режиме с контрастным усилением и толщиной срезов 1 мм в нейронавигационную станцию, выбирается точка входа в череп и точки-мишени в опухоли. Предпочтение отдается наиболее короткому пути для оптоволоконка, с учетом функциональности зоны мозга и прохождения его сосудов. На мониторе нейронавигационной станции оценивается путь прохождения оптоволоконка в проекции «тоннельного зрения», подтверждая отсутствие конфликта оптоволоконка с сосудами мозга по всему пути к мишени (Рис. 2).

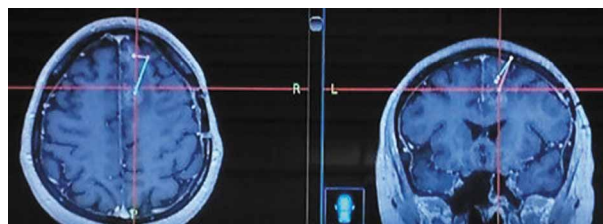


Рисунок 2. План операции, созданный на интерфейсе нейронавигационной станции. Установлены точка входа в череп и две мишени для выполнения биопсии и лазерной гипертермии двух дистантных очагов отсевов глиобластомы правой лобной доли.

Figure 2. Operation plan created on the interface of the neuronavigation station. An entry point into the skull and two targets for biopsy and laser hyperthermia of two distant foci of glioblastoma screenings in the right frontal lobe were established.

Хирургический этап. Операция проводится под общей анестезией, с фиксацией головы в скобе Мейфилда. Доступ к опухоли осуществляется как при стандартной биопсии. Накладывается фрезевое отверстие диаметром 15 мм, что является достаточным для введения оптоволоконка под разными углами, что актуально при опухолях неправильной формы и мультифокальных новообразованиях. После вскрытия твердой мозговой оболочки осуществляется забор материала для гистологического исследования. Далее через направляющую втулку манипулятора нейронавигационной станции с наименьшим диаметром 1.9 мм вводится оптоволоконно. Направление и глубина погружения оптоволоконка до каждой запланированной мишени задается нейронавигационной станцией, согласно плана операции (Рис. 3).

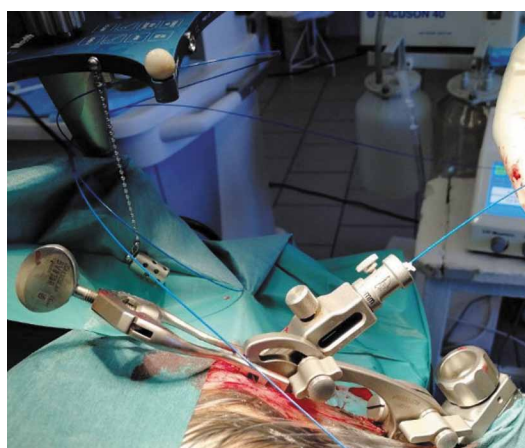


Рисунок 3. Введение световолокна в опухоль через направляющую втулку манипулятора нейронавигационной станции.

Figure 3. Introduction of optical fiber into the tumor through the guide sleeve of the manipulator of the neuronavigation station.

Коагуляция опухоли минимальным количеством энергии имеет важное значение, поскольку минимизирует реакции мозга на облучение и планомерно создает «тепловую зону». Контроль границ распределения тепла вблизи важных функциональных зон мозга осуществлялся с помощью имплантируемого термодатчика. Нами использован датчик одновременного измерения температуры и внутричерепного давления (ВЧД) производителя «Sophysa», Франция. Измерение ВЧД позволяет контролировать реакции мозга, как в период операции, так и после нее, если датчик оставляется. После окончания облучения оптоволоконно извлекается, фрезевое отверстие закрывается гемостатическим материалом, рана ушивается. Большинство больных после пробуждения в операционной переводились в палату НХО. В первые 3-е суток после операции выполнялась контрольная КТ головного мозга для оценки области операции, исключения геморрагий, после чего больные выписываются.

Характеристика оперированных больных. В данной работе представлены результаты лечения 16 боль-

ных с рецидивными ГБМ. При отборе больных учитывался высокий риск неврологических осложнений для открытой операции, мультифокальность опухоли. Супратенториальная локализация опухоли, размеры узла, не превышающие 40 мм, смещение срединных структур менее 6 мм также служили показаниями для MILN. Наличие клинически выраженного дислокационного синдрома с угнетением сознания больного, смещением срединных структур на МРТ более 6 мм, субтенториальная локализация опухоли, а также беременность, декомпенсированная соматическая патология были противопоказаниями к данной операции.

До лазерной гипертермии было проведено стандартное лечение, включающее краниотомию и микрохирургическое удаление опухоли, лучевое лечение, химиотерапию у 15 больных. У всех опериро-

ванных по данным биопсии, взятой во время стереотаксической лазерной операции установлен диагноз ГБМ. В одном случае с мультифокальной ГБМ первоначальный диагноз был установлен по результатам биопсии, проведено лучевое лечение и химиотерапия, а лазерная гипертермия проведена на фоне прогрессии опухоли.

Результаты. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи программы IBM SPSS «Statistics V.27». Средний возраст в группе составил 48 ± 4 лет (23–69 лет), медиана 49 [35; 62] лет. Женщин было 12 (75 %), мужчин — 4 (25 %). По шкале Карновского (KPS) при поступлении больные распределились от 50 до 100 б., в среднем 78,1 б. Данные о больных представлены в таблице № 1. График выживаемости Каплан-Майера представлен на рисунке № 4.

Таблица 1. Данные о больных исследуемой группы с рецидивными глиобластомами.

Table 1. Data on patients of the study group with recurrent glioblastomas.

№	Возраст\пол	Сторона опухоли	Локализация опухоли	МФК*	Объем опухоли см ³	п\ОВ** мес.	ОВ*** мес.
1	33 Ж	П	Лоб	да	3.9	8	20
2	63 Ж	П	Вис	нет	3,0	33	39
3	23 М	П	Лоб-тем	нет	4.0	4	12
4	69 Ж	П	Вис	нет	2.6	9	17
5	58 Ж	П	Лоб-вис	да	2.8	16	29
6	47 М	П	Лоб	да	8.7	12	56
7	49 Ж	Л	Вис	да	1.8	5	26
8	64 Ж	Л	Вис	нет	0.7	3	15
9	32 Ж	П	Лоб	да	3.7	6	49
10	65 Ж	Л, П	Лоб, моз.т	да	6.7	20	26
11	36 М	П	Лоб	да	8.6	18	25
12	30 Ж	Л	Тем-зат-моз.тело	да	4,2	3	47
13	60 Ж	П	Лоб-вис	да	1.7	8	17
14	54 Ж	П	Вис-зат	да	8,1	7	17
15	42 Ж	П	Лоб	да	4,7	5	12
16	48 М	Л, П	Лоб, тем., вис	да	4,3	1	13

Дополнительно: на момент окончания сбора результатов больная № 2 жива, KS 100 б., нет опухолевого роста.

* МФК — мультифокальная опухоль; ** п\ОВ — послеоперационная выживаемость, *** ОВ — общая выживаемость.

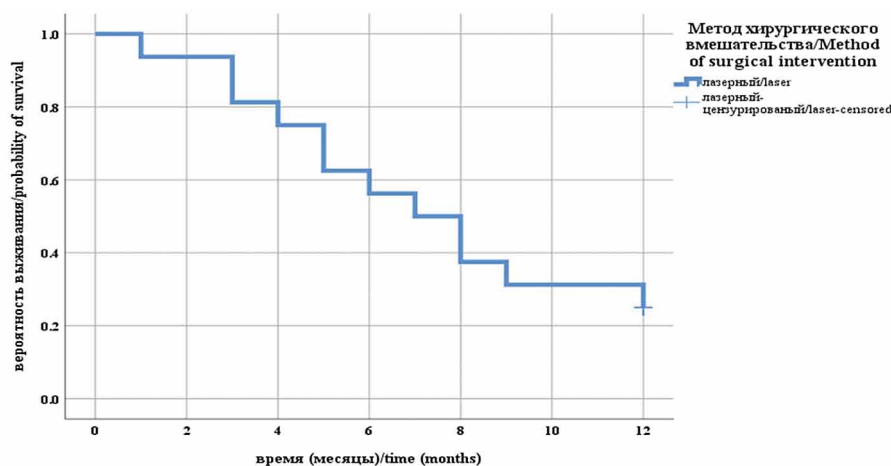


Рисунок 4. График Каплан-Майера выживаемости в группе больных, оперированных методом MILN за период наблюдения 12 месяцев после операции.

Figure 4. Kaplan-Meier plot of survival in the group of patients operated on by the MILN method for a follow-up period of 12 months after operation.

Таблица 2. Характеристика группы оперированных больных методом MILN.

Table 2. Characteristics of the group of patients operated on by the MILN method.

Показатель	Лазерная хирургия
Численность наблюдаемых в группе	16
Возраст, медиана	49 [35; 62]
Количество предыдущих операций (медиана)	1 [1; 2]
Длительность операции, мин., медиана	143 [115; 185]
Состояние пациентов по KPS до операции, медиана	85 [60; 90]
Размер опухоли (см ³), медиана	4.0 [2.7; 5.7]
Тотальность гипертермии, %	Субтотал / тотал 43.7/56.3
Состояние по KPS после операции (медиана)	85 [60; 90]
Послеоперационная летальность	0 (0 %)
Послеоперационный койко-день, медиана	5 [4; 6]
Выживаемость после операции (мес.), медиана	8 [5; 14]

Средняя ОВ с момента установления диагноза была 26.0 мес., после MILN — 10.0 мес. Послеоперационная выживаемость после MILN сравнима с результатами открытых реопераций при рецидивных ГБМ (4.7–13 мес.), и что важно — в отсутствие послеоперационных осложнений и летальности [3, 15]. Доля больных с мультифокальным рецидивным ростом опухолей была 75 % (12 из 16). Выживаемость после MILN у этих больных была 9.0 мес., ОВ — 28 мес., что также представляется обнадеживающим результатом. KPS после операции у 15 больных не изменился, в 1 случае улучшился, составив в среднем 78,8 б. Обобщенная характеристика больных и хирургические аспекты представлена в таблице 2.

Радиологическая динамика.

На МСКТ в 1–3 сутки после операции визуализировались незначительные послеоперационные изменения в зоне гипертермии в виде локального отека. В нескольких случаях был незначительный диффузный геморрагический компонент. Смещение срединных структур на ранних КТ головного мозга в 2-х случаях увеличилось на 1 и 2 мм, а в 2-х случаях оно уменьшилось на 2 и 3 мм, в остальных наблюдениях локация срединных структур была без динамики.

На МРТ облученная лазером ГБМ через три месяца выглядит как фокус, не накапливающий контрастное вещество, с изо- или гипоинтенсивным в T1 режиме сигналом, как гомогенного, так и гетерогенного характера. В более поздние сроки визуализации размеры облученной зоны со временем стремятся к уменьшению, его границы теряют четкость. Также может наблюдаться тонкий гиперинтенсивный в T1 венчик вокруг опухоли, указывающий на область отеклого ГЭБ.

Клинический пример. Больная М., 65 лет находилась на лечении в НХО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 15.01 по 21.01.2020 с диагнозом: мультифокальная ГБМ лобных долей. СТБ от 08.2019 г. Курс гипотракционной лучевой терапии с СОД 40 Гр (10–

11.2019), 4 курса химиотерапии темодалом. Продолженный рост опухоли. Из анамнеза известно, что первые симптомы появились в мае 2019 г. в виде общей слабости, утомляемости. В июне быстро развились расстройства речи экспрессивного характера. По результатам биопсии 08.2019 г. выявлена глиобластома с наличием гигантских многоядерных клеточных форм. Молекулярно-генетическое исследование: дикий тип, отсутствие мутации генов IDH1/2 и делеции 1p/19q, неметилированный MGMT. Больной проведено лучевое лечение, назначены курсы химиотерапии темодалом. Данный генотип опухоли не предполагает хорошего ответа на стандартное лечение, что и подтверждалось на МРТ. При всех обследованиях определялась отрицательная динамика в виде непрерывно нарастающей прогрессии опухоли. При поступлении в НХО жалоб не предъявляла вследствие афатических, мнестических и когнитивных расстройств. Соматически компенсирована. Оценка по KPS 50 б. В неврологическом статусе отмечалась дезориентация в окружающем, мнестические нарушения, смешанная афазия, правосторонний гемипарез до глубокого в руке. Требовался постоянный уход.

На МРТ 16.01.2020 выявлено три опухолевых очага в лобных долях, накапливающих контрастное вещество, имеющих кистозный компонент в двух из них. В правой лобной доле очаг 36x25 мм, в латеральных отделах левой лобной доли 31x23 мм, в медиальных отделах левой лобной доли очаг размерами 26x17 мм. Смещение срединных структур 3 мм вправо. 17.01.2020 г. проведена операция MILN из 2-х фрезевых отверстий в лобной области. Опухолевые узлы были условно разделены на мишени и облучены лазером мощностью 2 Вт с суммарной дозой энергии 1440 Дж. Больная выписана на 4 сутки после операции с KPS — 60 б. На МРТ через 6 мес. после операции определяется зона послеоперационных изменений с регрессом размеров опухолевых узлов (Рис. 5).

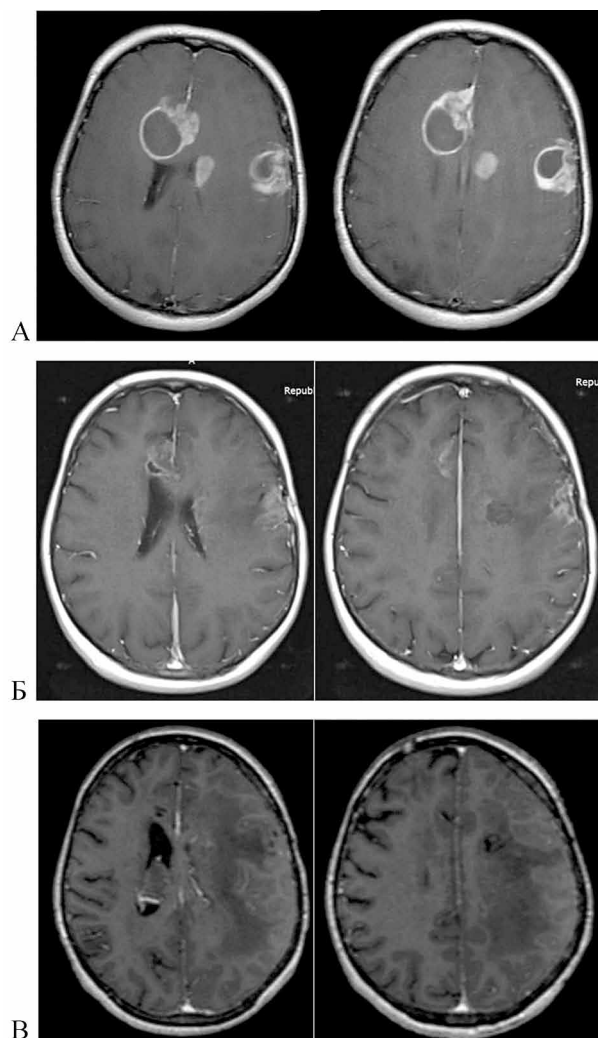


Рисунок 5. МРТ больной М. в T1 режиме с контрастом.

А — до лазерной операции, Б — через 6 месяцев после операции, В — через 18 месяцев после операции (пояснения в тексте).

Figure 5. MRI of patient M. in T1 mode with contrast.

А — before laser surgery, Б — 6 months after surgery,

С — 18 months after surgery (explanations in the text).

Состояние больной к 6 мес. улучшилось до KPS 80 б. и длительно оставалось таким. Через 18 мес. на МРТ выявлены новые очаги в мозолистом теле, глубоких отделах левого полушария мозга и прогрессия в перифокальной зоне поверхностного узла левой лобной доли, что сопровождалось снижением функционального статуса до 70 б. по KS. Данный поверхностный узел был удален через расширенное фрезевое отверстие 17.11.2021. Коагулированные опухолевые очаги подверглись рассасыванию с кистозным замещением. Выживаемость после MILN составила 20 мес., ОВ — 26 мес. Данный пример демонстрирует положительный результат применения MILN у больной с двусторонней мультифокальной ГЛБ с неблагоприятным молекулярно-генетическим статусом.

Обсуждение и выводы.

Ранние циторедуктивные операции оказывают влияние на кинетику опухоли, уменьшают количество делящихся клеток и скорость увеличения массы

опухоли. Тем самым создаются предпосылки для увеличения выживаемости, возможностей эффективного применения адъювантного противоопухолевого лечения. Среди малоинвазивных циторедуктивных методик наибольший опыт накоплен при использовании LITT, MILN, стереотаксической криохирургии глиом. Однако, при продолженном росте новообразований, когда пациенты, уже проходили лучевую терапию, криохирургическая методика не используется [16]. Изучаются возможности стереотаксической фотодинамической терапии, сфокусированного ультразвука, радиочастотной и микроволновой термоабляции, электропорации [17,18,19,20]. MILN у больных с рецидивами ГБМ показала себя как безопасная методика с нулевой послеоперационной летальностью. Дополнительными её преимуществами были большая тотальность циторедукции, сравнимая продолжительность операции и меньший послеоперационный койко-день в сравнении с открытыми операциями [21]. Актуальность малоинвазивных методик возрастает при ГБМ с молекулярно-генетическим профилем, предполагающим резистентность к стандартному противоопухолевому лечению [22]. Поэтому, варианты рецидивных ГЛБ с плохим прогнозом эффективности стандартного противоопухолевого лечения, а также при наличии остаточной опухоли с максимальным размером более 1,5 см², относящихся к группе высокого риска, могут рассматриваться для малоинвазивной циторедуктивной операции MILN.

Заключение.

Особенности взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями посредством молекул хромофоров, к основным из которых относятся вода, гемоглобин, ДНК, пигменты, делает лазерную коагуляцию опухолевой ткани существенно отличную, как если бы применялся просто источник тепла [23]. Эти отличия во многом обусловлены избирательностью взаимодействия лазерного света с молекулами-хромофорами, которые преобладают в более васкуляризированной опухолевой ткани, имеющей большую клеточную плотность, нежели нормальный мозг. Так, биологические эффекты взаимодействия опухолевой ткани и лазерного излучения оказывают непосредственное влияние на формирование геометрических параметров «оптической зоны» преимущественного прогрева опухоли.

Методы LITT и MILN имеют единую суть механизмов циторедукции опухоли, обусловленную гипертермией. Их отличия находятся в технической составляющей. LITT имеет разрешение Food and Drug Administration (FDA) на применение в США с 2007 г. и показала свою эффективность на тысячах операций. MILN была разработана за 15-летний период исследований в результате серий доклинических исследований с изучением морфологии облученной ткани и подбора параметров лазерного излучения. Полученные положительные решения этических комитетов, обнадеживающие результаты клинической апробации, продемонстрированные в работе эффективность

и безопасность метода, предполагают обсуждение о включении MILN в опции использования при рецидивном росте глиобластом. Как по данным литературы, так и по нашим (пока не опубликованным) данным, ожидаемым дополнительным усиливающим эффектом лазерной операции является синергия гипертермии с химиотерапией за счет открытия ГЭБ по периферии коагуляционного некроза [24]. С лучевым лечением также имеется синергия, обусловленная преодолением устойчивости к облучению стволовых клеток глиом CD133⁺, CD45 [25], что предполагает потенциал комбинации лазерной гипертермии и последующего радиохирургического лечения перифокальной зоны. Наконец, малоинвазивность MILN позволяет сохранить защитный барьер между мозгом и опухолью в перифокальной зоне, не провоцируя обсеменение, распространение и миграцию клеток глиом [26]. Учитывая синергию MILN с лучевыми методами лечения и химиотерапией, представляется важным проведение клинических исследований эффективности MILN в комбинированном лечении с учетом молекулярно-генетического статуса опухоли. MILN позволяет осуществить циторедукцию, замедлить развитие опухоли в тот период, когда повторная лучевая терапия еще не возможна из-за риска лучевого некроза, а химиотерапия первой линии уже оказывается не эффективной. Фактически у нейрохирургов расширяется возможность персонализации лечения через выбор типа операции в зависимости от размеров опухоли, ее локализации, наличия внутричерепной гипертензии — трепанация и микрохирургическое удаление новообразования или малоинвазивная циторедуктивная операция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Острейко Олег Викентьевич /
Ostreiko Oleg Vikentievich
ORCID 0000-0001-8365-3266

Чербылло Владислав Юрьевич /
Cherebillo Vladislav Yurievich
ORCID 0000-0001-6803-9954

Холявин Андрей Иванович /
Kholavin Andrey Ivanovich
ORCID 0000-0003-1934-5458

Гаврилов Гаспар Владимирович /
Gavrilov Gaspar Vladimirovich
ORCID 0000-0002-8594-1533

Гусев Александр Александрович /
Gusev Alexandr Alexandrovich
ORCID 0000-0002-9832-936X

Вековищева Ольга Юрьевна /
Vekovischeva Olga Yurievna
ORCID 0000-0003-4078-5212

Литература/References

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M., Fisher B., Taphoorn M. J. B., Belanger K., Brandes A. A., Marosi C., Bogdahn U., Curschmann J., Janzer R. C., Ludwin S. K., Gorlia T., Allgeier A., Lacombe D., Cairncross J. G., Eisenhauer E., Mirimanoff R. O. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New Engl. J. Med.* 2005;352(10):987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
2. Улитин А. Ю. Нейроэпителиальные опухоли головного мозга / А. Ю. Улитин, Д. Е. Мацко, В. Е. Олюшин. СПб.: Синтез Бук, 2014. [Ulitin A. Yu. Neuroepithelial tumors of the brain. / A. Yu. Ulitin, D. E. Matsko, V. E. Olushin. SPb.: Sintez Buk, 2014 (in Russ)].
3. Lu V.M., Jue T.R., McDonald K.L., Rovin R.A. The survival effect of repeat surgery at glioblastoma recurrence and its trend: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2018;115:453–599.e3. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.016>.
4. Zhao Y-H, Wang Z-F, Pan Z-Y, Péus D, Delgado-Fernandez J, Pallud J and Li Z-Q (2019) A meta-analysis of survival outcomes after reoperation in recurrent glioblastoma: time to consideration the timing of reoperation. *Front. Neurol.* 2019;10:286. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00286>.
5. Луцук Р.А., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Кальменс В.Я., Маслова Л.Н., Кияшко С.С., Фадеева Т.Н., Себелев К.И. Ближайшие результаты повторных операций при продолженном росте злокачественных глиом // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017;9(1):43–48. eLIBRARY ID: 41260939 EDN: PPLUUK Lutsuk R. A., Olushin V. E., Rostovtsev D. M., Kalymens V. Ya., Maslova L. N., Kiyashko S. S., Fadeeva T. N., Sebelev K. I. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2017;9(1):43–48 (in Russ)].
6. Sughrue M.E., Sheehan T., Bonney Ph.A., Maurer A. J., Teo Ch. Aggressive repeat surgery for focally recurrent primary glioblastoma: outcomes and theoretical framework. *Neurosurg. Focus.* 2015;38(3):E11. <https://doi.org/10.3171/2014.12.FOCUS14726>.
7. Hawasli A.H., Bagade S., Shimony J. S. et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Laser Interstitial Thermal Therapy for Intracranial Lesions: Single-Institution Series. *Neurosurgery.* 2013;6(73):1007–1017. <https://doi.org/10.1277/NEU.0000000000000144>.
8. Патент РФ на изобретение № 2533032/20.11.2014. Бюл. № 32. Острейко О. В., Можаяев С. В. Способ лечения глиальных опухолей головного мозга супратенториальной ло-

- кализации. Ссылка активна на 06.02.2023. [Ostreyko O. V., Mozshaev S. V. Method for the treatment of glial brain tumors of supratentorial localization. The link is active on 12/02/2023. (In Russ)]. <https://new.fips.ru/Archive/PAT/2014FULL/2014.11.20/DOC/RUNWC1/000/000/002/533/032/DOCUMENT.PDF>
9. Patel P., Patel N. P., Danish S. H. Intracranial MR-guided laser-induced thermal therapy: single-center experience with the Visualase thermal therapy system. *J. Neurosurg.* 2016;125:853–860. <https://doi.org/0.3171/2015.7.JNS15244>.
 10. Mohammadi A. M., Hawasli A. H., Rodriguez A., Schroeder J. L., Laxton A. W., Elson P., Tatter S. B., Barnett G. H., Leuthardt E. C. The role of laser interstitial thermal therapy in enhancing progression-free survival of difficult-to-access high-grade gliomas: a multicenter study. *Cancer Medicine.* 2014;3(4):971–979. <https://doi.org/10.1002/cam4.266>.
 11. Medvid R., Ruiz A., Komotar R. J., Jagid J. R., Ivan M. E., Quencer R. M., Desai M. B. Current Applications of MRI-Guided Laser Interstitial Thermal Therapy in the Treatment of Brain Neoplasms and Epilepsy: A Radiologic and Neurosurgical Overview. *Am. J. Neuroradiol.* 2015;36:1998–2006. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4362>.
 12. Острейко О. В., Можаяев С. В., Мацко Д. Е., Шевцов М. А., Поживил А. С. Гистологические характеристики области мозга, подвергнутой лазерной термодеструкции. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2012;12(1):80–82. УДК: 616.831–089:615.849.19. eLIBRARY ID: 22019859 EDN: SNWJON [Ostreyko O. V., Mojaev S. V., Matzko D. E., Shevtsov M. A., Pojivil A. S. Histological characteristics of the brain region exposed to laser thermodestruction. Scientific notes of the First St. Petersburg State Medical University im. akad. I. P. Pavlova. 2012;12(1):80–82. eLIBRARY ID: 22019859 EDN: SNWJON (In Russ)].
 13. Острейко О. В., Можаяев С. В., Шевцов М. А., Поживил А. С. Экспериментальное исследование интерстициальной термодеструкции мозга лазерным излучением инфракрасного спектра, как малоинвазивного способа стереотаксического разрушения мишени. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2012;19(4):77–80. УДК:616.831:615.849.19]-092.4. eLIBRARY ID: 22028767 EDN: SOBLIR. [Ostreiko O. V., Mojaev S. V., Shevtsov M. A., Pojivil A. S. Experimental interstitial brain thermodestruction by laser radiation of infrared spectrum as a minimally invasive method of stereotactic target ablation. Scientific notes of the First St. Petersburg State Medical University im. akad. I. P. Pavlova. 2012;19(4):77–80. eLIBRARY ID: 22028767 EDN: SOBLIR (In Russ)].
 14. Ostreyko O. V., Galkin M. A., Papayan G. V., Grishacheva T. G., Petrishchev N. N. Application of biophantoms to evaluate the thermal effects of laser radiation with wavelengths of 970 nm and 1560 nm under different exposure modes. *Biomedical. Photonics.* 2022;11(2):12–22. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2022-11-2-12-22>.
 15. Сарычева М. М., Важенин А. В., Мозерова Е. Я., Кузнецова А. И. Отдаленные результаты лечения пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга. Южно-Уральский медицинский журнал. 2021;(2):51–60. [Sarycheva M. M., Vaszenin A. V., Mozerova E. Ya., Kuznetsova A. I. Long-term results of treatment of patients with recurrent glioblastomas of the brain. *Yuzno-uralskii medicinskii zhurnal.* 2021;(2):51–60 (in Russ)]. eLIBRARY ID: 48287582, EDN: KYMZFF
 16. Мартынов Б. В., Холявин А. И., Парфенов В. Е., Низковолос В. Б., Труфанов Г. Е., Фокин В. А., Декан В. С., Алексеева Н. П., Грачева П. В., Кофман А. В., Свистов Д. В. Метод стереотаксической криодеструкции в лечении больных с глиомами головного мозга // *Вопр. нейрох. им. Н. Н. Бурденко* — 2011;75(4):17–24. eLIBRARY ID: 18121946 EDN: PGOQDF. [Martynov B. V., Kholyavin A. I., Parfenov V. E., Nizkovolos V. B. I., Trufanov G. E., Fokin V. A., Dekan V. S., Alekseeva N. P., Gracheva P. V., Kofman A. V., Svistov D. V. Technique of stereotactic cryodestruction in management of patients with cerebral gliomas. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N. N. Burdenko.* 2011;75(4):17–24 (in Russ)]. eLIBRARY ID: 18121946 EDN: PGOQDF.
 17. Martynov B. V., Kholyavin A. I., Nizkovolos V. B., Parfenov V. E., Trufanov G. E., Svistov D. V. Stereotactic cryodestruction of gliomas. *Progress in Neurological Surgery.* 2018;32:27–38. <https://doi.org/10.1159/000469677>
 18. Kim C., Guo Y., Velalopoulou A., Leisen J., Motamarry A., Ramajayam K., Aryal M., Haemmerich D., Arvanitis C. D. Closed-loop trans-skull ultrasound hyperthermia leads to improved drug delivery from thermosensitive drugs and promotes changes in vascular transport dynamics in brain tumors. *Theranostics.* 2021;11(15):7276–7293. <https://doi.org/10.7150/thno.54630>. eCollection 2021.
 19. Partridge B., Rossmeisl J. H., Kaloss A. M., Gudenschwager Basso E. K., Theus M. H. Novel ablation methods for treatment of gliomas. *J. Neurosci Methods.* 2020;15:336:108630. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108630>.
 20. Рафаелян А. А., Алексеев Д. Е., Мартынов Б. В., Холявин А. И., Папаян Г. В., Лыткин М. В., Свистов Д. В., Железняк И. С., Имянитов Е. Н. Стереотаксическая фотодинамическая терапия в лечении рецидива глиобластомы. Случай из практики и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко.* 2020;84(5):81–88. <https://doi.org/10.17116/neiro20208405181>. [Rafaelyan A. A., Alexeev D. E., Martynov B. V., Kholyavin A. I., Papayan G. V., Lytykin M. V., Svistov D. V., Zsheleznyak I. S., Imyanitov E. N. Stereotactic photodynamic therapy in the treatment of recurrent glioblastoma. Case study and literature review. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N. N. Burdenko.* 2020;84(5):81–88 (in Russ)]. <https://doi.org/10.17116/neiro20208405181>.
 21. Куканов К. К., Тастанбеков М. М., Сафаров Б. И., Пустовой С. В., Улитин А. Ю., Песков В. А., Лавровский П. В., Яковенко И. В., Кондаков Е. Н., Олюшин В. Е., Себелев К. И., Берснев В. П. Анализ геморрагических осложнений при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова.* 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT [Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Safarov B. I., Pustovoi S. V., Ulitin A. Yu., Peskov V. A., Lavrovsky P. V., Yakovenko I. V., Kondakov E. N., Olyushin V. E., Sebelev K. I., Bersnev V. P. Analysis of hemorrhagic complications in stereotactic biopsy of brain tumors. *Rossiiskii neyrokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova.* 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT (In Russ.).]
 22. Генс Г. П., Санникович В. Д., Милейко В. А., Лебедева А. А. Глиобластома: молекулярно-генетический портрет и современные терапевтические стратегии лекарственного лечения. *Успехи молекулярной онкологии.* 2021;8(3):60–76. DOI: 10.17650/2313–805X-2021-8-3-60-76. [Gens G. P., Sanikovich V. D., Mileyko V. A., Lebedeva A. A. Glioblastoma: a molecular genetic portrait and a modern therapeutic strategy

- for drug treatment. *Advances in molecular oncology. Uspehi molekulyarnoy onkologii*. 2021;8(3):60–76 [in Russ]. DOI: 10.17650/2313–805X-2021-8-3-60-76.
23. Yaroslavsky A.N., Schulze P.C., Yaroslavsky I.V., Schober R., Ulrich F., Schwarzmaier H.J. Optical properties of selected native and coagulated human brain tissues in vitro in the visible and near infrared spectral range. *Phys. Med. Biol.* 2002;47(12):2059–73. doi: 10.1088/0031–9155/47/12/305.
24. Leuthardt E.C., Duan C., Kim M.J., Campian J.L., Kim A.H., et al. Hyperthermic Laser Ablation of Recurrent Glioblastoma Leads to Temporary Disruption of the Peritumoral Blood Brain Barrier. *PLoS One*. 2016; Feb.24;11(2):1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148613>. eCollection 2016.Res.
25. Man J, Shoemaker JD, Ma T, A. E. Rizzo, A. R. Godley, et al. Hyperthermia sensitizes glioma stem-like cells to radiation by inhibiting AKT signaling. *Cancer Res.* 2015;75(8):1760–1769. <https://doi.org/10.1158/0008–5472.CAN-14–3621>.
26. Забродская Ю.М., Медведев Ю. А., Нездоровина В.Г. Введение в патологию оперированного мозга (под ред. И.А. Яковенко). СПб: ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» МЗ России; 2013. [Zabrodska Yu.M., Medvedev Yu.A., Nezdrovina V.G. Introduction to the pathology of the operated brain (edited by I. A. Yakovenko). St. Petersburg: FGBU «Rossiiskii nauchno-issledovatel'skii neirokhirurgicheskii institut im. professora Polenova» Minzdrava Rossii; 2013 (in Russ)]. ISBN-978-5-902337-80-5.