

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЗОПАСНО ПЕРЕНОСИМОЙ ДОЗЫ ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ ОБЛУЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ НА УСТАНОВКЕ INTRABEAM

А.В. Горожанин<sup>1</sup>, Ю.В. Сошин<sup>1</sup>, О.Н. Древаль<sup>2</sup>, Е.В. Беляйкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 1125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5.

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.

Контакты: Сошин Юрий Викторович, yuriisoshin@gmail.com

### Реферат

**Актуальность:** Самой злокачественной первичной опухолью головного мозга является глиобластома. Для ее лечения используется комбинированная схема, доступная на данный момент: хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия. Однако до сих пор медиана выживаемости пациентов не превышает 14 мес. В связи с этим идет постоянный поиск эффективных методик. Совершенствование лучевой терапии привело к возможности проведения ее интраоперационно, что является практичным и действенным методом, направленным на освобождение от оставшихся опухолевых клеток, уменьшение распространения опухоли и на заполнение терапевтического промежутка между операцией и последующей химио- и лучевой терапией. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) позволяет доставить необходимую тумороцидную дозу точно в мишень, минимально затрагивая окружающие здоровые ткани.

**Цель:** Установление безопасности проведения интраоперационного облучения пациентов со злокачественными глиомами на установке INTRABEAM (Carl ZEISS, Германия) дозой до 40 Гр с аппликатором.

**Материал и методы:** В исследовании приняли участие 15 пациентов, средний возраст которых составил 51 год, соотношение мужчин и женщин было 4:6, средний индекс Карновского до операции 97. После хирургического удаления опухоли проводилась экспресс-биопсия. Далее выполнялось интраоперационное облучение на установке INTRABEAM дозой 40 Гр с последующей оценкой индекса Карновского, ранних послеоперационных и отсроченных возможных осложнений.

**Результаты:** У всех больных, оперированных с использованием интраоперационного облучения и проведенной в дальнейшем адъювантной радиохимиотерапией, переносимость метода оказалась хорошей, особенностей заживления раны или выявленных осложнений не было, не отмечено случаев раневой ликвореи, воспаления ран.

**Заключение:** Интраоперационное облучение, проводимое после хирургического удаления опухоли, можно рекомендовать как безопасный метод лечения злокачественных глиом в дополнение к существующей комбинированной терапии.

**Ключевые слова:** глиома, глиобластома, интраоперационная лучевая терапия, INTRABEAM

**Для цитирования:** Горожанин А.В., Сошин Ю.В., Древаль О.Н., Беляйкин Е.В. Определение безопасно переносимой дозы при интраоперационном облучении злокачественных глиом на установке INTRABEAM. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(1):49-59.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-49-59

### Введение и актуальность

Несмотря на длительный период изучения злокачественных глиом и большого количества научных работ, в настоящее время проблема данной патологии не теряет своей актуальности. Это обусловлено небольшим

числом пациентов, имеющих медиану выживаемости около 14 мес [1, 2], кратким безрецидивным периодом, большим числом инвалидизируемых пациентов или частично теряющих трудоспособность, что особенно актуально у молодых лиц.

Общепринятым «золотым стандартом» лечения злокачественных глиом является комбинированная терапия, включающая хирургическое удаление опухоли и проведение радиотерапии внешним пучком с последующей химиотерапией. Исследования по оценке эффективности различных режимов радиотерапии в отношении злокачественных внутримозговых опухолей, проведенные в 1970–90-е гг., привели к тому, что в настоящее время дистанционная мелкофракционная гамма-терапия суммарной очаговой дозой 60 Гр стала стандартом лечения злокачественных глиом после удаления опухоли. Поскольку глиобластома рецидивирует в узком слое 2–3 см [3–5], совершенствование хирургических методов с обязательным использованием оптического увеличения и фотодиагностики позволяет более тотально удалить опухоль, а новые методы радиотерапии дают возможность увеличить дозу. Однако прогнозы для данной категории пациентов до сих пор остаются неутешительными. В связи с этим большинство исследований посвящается изучению более эффективных методов лечения нейронкологических больных.

Глиомы и другие опухоли в ЦНС часто требуют больших доз излучения, однако ткань нервной системы весьма чувствительна к облучению; более того, пучок излучения зачастую должен проходить через радиочувствительные структуры или рядом с ними, что может привести к серьезным неврологическим последствиям [13]. Механизмы возникновения пострадиационного некроза тканей головного мозга после первично проведенного облучения с применением традиционных радиотерапевтических доз недостаточно понятны. Пострадиационный некроз может возникать даже при строжайшем соблюдении мер, ограничивающих воздействие высоких доз радиации на здоровые ткани головного мозга, часто спонтанно. Поэтому неизвестно у кого из пациентов, получивших первоначальное радиотерапевтическое лечение по поводу злокачественных глиом, разовьется пострадиационный некроз тканей головного мозга [11]. При повторном

облучении рецидивирующих опухолей риск увеличивается еще больше, и зачастую это приводит к отказам от повторного использования лучевой терапии.

Все структуры мозга являются радиочувствительными, однако наиболее чувствительными и функционально крайне важными являются ствол головного мозга и черепные нервы. Согласно рекомендациям QUANTEC (количественный анализ реакций нормальной ткани в клинике), в пересчете с учетом ОБЭ (относительная биологическая эффективность) адаптированные ограничения для этих структур по дозе ( $D_{max}$ ) принимаются в 10 Гр. Эти структуры обозначаются как критические. Близость ложа удаленной опухоли с данными структурами также являются ограничением увеличения дозы облучения.

Одной из важных задач лучевой терапии является максимально раннее начало облучения в послеоперационном периоде. Оптимальным считается облучение в момент операции, непосредственно после удаления опухоли. Процедура интраоперационной радиотерапии с внешним пучком весьма трудоемка и предполагает транспортировку пациента к месту установки линейного ускорителя во время операции, что представляется сложно осуществимым по техническим причинам. Альтернативный вариант — установить специализированное оборудование для радиотерапии непосредственно в операционной. Было разработано несколько подобных способов облучения, в зависимости от способов воздействия (видов излучения) разного размера и продолжительности облучения. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) является практичным и эффективным методом, направленным на освобождение от оставшихся опухолевых клеток, ослабление распространения глиомы и на заполнение терапевтического промежутка между операцией и химио- и лучевой терапией.

Все большее распространение получает в РФ установка для интраоперационной радиотерапии — INTRABEAM (Carl ZEISS, Германия) (рис. 1). К 2022 г. в наличии было

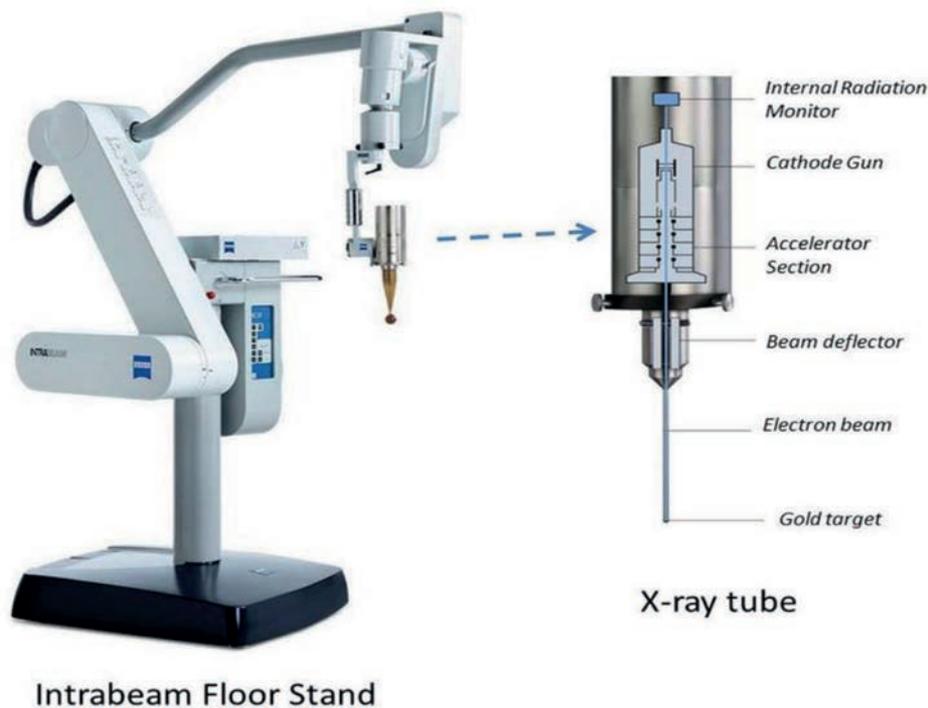


Рис. 1. Внешний вид установки INTRABEAM. Показаны рабочая часть с рентгеновской трубкой и вставленным сферическим аппликатором

Fig. 1. External view of the INTRABEAM installation. The working part is shown with an X-ray tube and an inserted spherical applicator

порядка 15 аппаратов. Тем не менее, отечественные радиологи, имеющие опыт дистанционной лучевой терапии, а также интраоперационной лучевой терапии с внешними электронными пучками [10], назначают при работе с INTRABEAM довольно низкую дозу облучения (20 Гр на поверхности аппликатора) [14]. При обзоре отечественной литературы не было найдено статей, обосновывающих подбор дозы облучения, с учетом не только физических свойств излучения [7], но и медицинских, клинических данных использования ИОЛТ. Поэтому важно проведение анализа применения более высоких доз облучения.

### Цели и задачи

Цель исследования — установить безопасность проведения интраоперационного облучения установкой INTRABEAM пациентов дозой до 40 Гр на аппликаторе.

Задачами были:

1. Оценить функциональную эффективность интраоперационной защиты критических структур мозга.
2. Изучить наличие реакции прилежащих тканей (мозг, ТМО, кости черепа, мягкие ткани волосистой части головы), влияющих на заживление.

### Материал и методы

Для интраоперационного облучения использовалась установка INTRABEAM компании Carl Zeiss. Каждому пациенту, без верифицированного гистологически вида опухоли проводилась интраоперационная экстренная биопсия, по результатам которой устанавливалась доза облучения и создавалась программа облучения, а именно 40 Гр на поверхности аппликатора и обоснование его хорошей переносимости пациентами в раннем и отсроченном послеоперационном периоде. Повышение дозы осуществлялось по методу 3 + 3 (3 пациента в течение 3 мес), оценка состояния пациента и необходимых критериев проводилась в

сроки не более 3 нед после ИОЛТ, а затем и после проведения дистанционной лучевой терапии (не более 3 мес после ИОЛТ), для оценки эффекта накопления дозы облучения в ложе опухоли. Всего было пролечено 15 больных. Главным критерием отбора пациентов для интраоперационного облучения являлся гистологический диагноз. Также важным являлись дооперационный индекс Карновского не менее 50 % и информированное согласие, оформленное в письменном виде. Решение о проведении и не проведении облучения также обсуждалось коллегиально дооперационно и интраоперационно совместно с врачом-радиологом. Пациенты с проводимой ранее лучевой терапией области головы в исследовании не участвовали. Критериями оценки безопасности являлись:

1. В раннем послеоперационном периоде (не более 3 нед после ИОЛТ):
  - раневая инфекция / сложности заживления раны, требующие хирургического вмешательства;
  - связанное с ИОЛТ мозговое кровоотечение или ишемия.
2. В отсроченном послеоперационном периоде, после дистанционного лучевого лечения (не более 3 мес после ИОЛТ):

- Симптоматический лучевой некроз мозга, требующий хирургического вмешательства;
- Раннее прекращение лучевой терапии внешним пучком (до достижения запланированной дозы в 60 Гр) из-за радиотоксичности.

Осложнения оценивались на основании клинического и неврологического осмотра, данных лабораторных анализов и нейровизуализации (МРТ).

### Физические основы метода и обоснования безопасности

Рабочим излучением аппарата INTRABEAM являются фотоны с эффективной энергией 20 кэВ. Физические особенности этого излучения и конструктивные характеристики аппарата, приводящие к созданию идеально-сферически симметричных дозных распределений, позволяют предписывать пациентам гораздо большие дозы.

В дистанционной лучевой терапии радиологическую мишень вписывают в изодозу 90 %, так как важно облучить всю мишень однородной дозой. В радиохирургии мишень охватывают обычно изодозой 50 %, так как в этой методике наиболее важно иметь максимально крутой градиент дозы по краю мишени, чтобы, задав на мишень требуемую дозу, в наибольшей степени обезопасить крити-

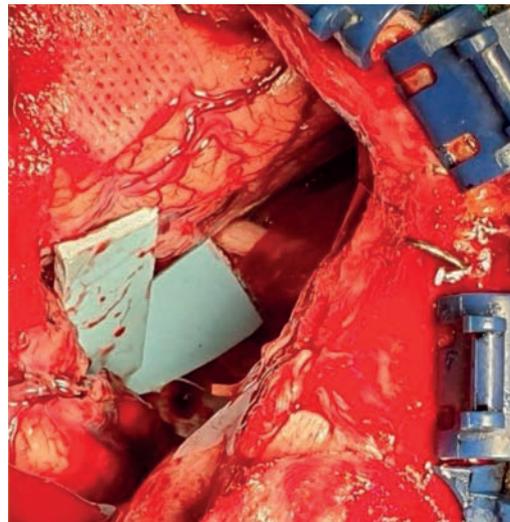
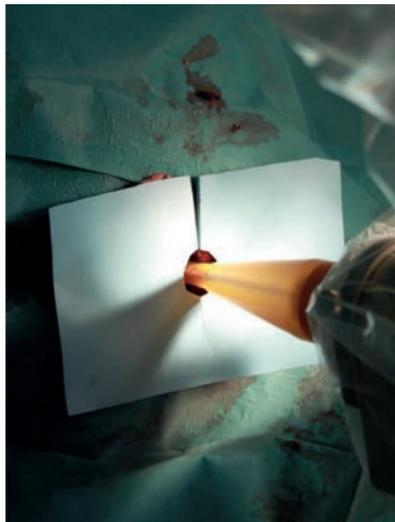
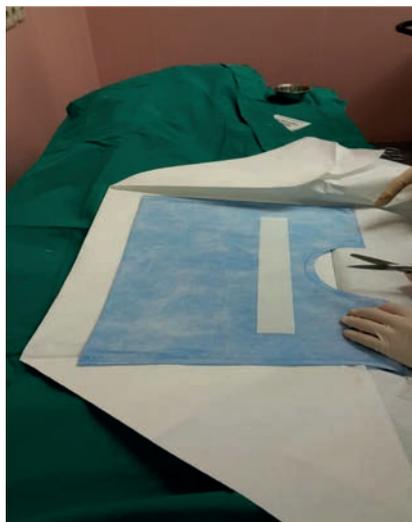


Рис. 2–3. Защита критических органов, интраоперационное фото. Используется вольфрамовая пластинка

Fig. 2–3. Protection of critical organs, intraoperative photo. A tungsten plate is used

Рис. 4. Защита критических органов, интраоперационное фото. Вольфрамовая пластинка в операционной ране

Fig. 4. Protection of critical organs, intraoperative photo. A tungsten plate in an operating wound

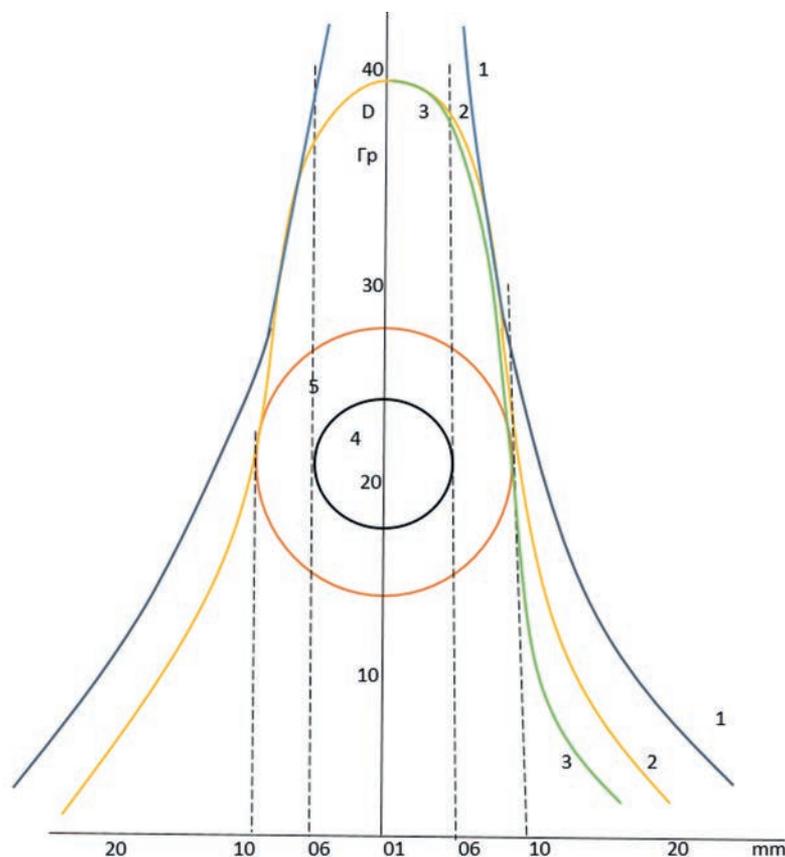


Рис. 5. Сравнение результирующих терапевтических дозных распределений. 1 — Дозное распределение, создаваемое установкой INTRABEAM; 2 — Суммарное дозное распределение, создаваемое установкой GammaKnife; 3 — Суммарное дозное распределение, создаваемое протонным ускорителем; 4 — GTV — Gross Tumor Volume — наибольшее пальпируемое или видимое/демонстрируемое распространение и расположение злокачественного новообразования; 5 — PTV — Planning Target Volume — планируемый объем мишени (радиологическая мишень). В интраоперационной методике удаляется как раз объем, соответствующий GTV, и граница между GTV и PTV будет соответствовать ложу опухоли. В районе ложа опухоли (для INTRABEAM) и на границе между GTV и PTV (для радиохирургической методики) доза, создаваемая установкой INTRABEAM, на 10–20 % превышает дозу, создаваемую протонным ускорителем или установкой GammaKnife

Fig. 5. Comparison of the resulting therapeutic dose distributions. 1 — Dose distribution created by the INTRABEAM system; 2. The total dose distribution created by the GammaKnife installation; 3 — The total dose distribution created by the proton accelerator; 4 — GTV — Gross Tumor Volume — the largest palpable or visible/demonstrated spread and location of a malignant neoplasm; 5 — PTV — Planning Target Volume — the planned target volume (radiological target). In the intraoperative technique, just the volume corresponding to GTV is removed, and the boundary between GTV and PTV will correspond to the tumor bed. In the area of the tumor bed (for INTRABEAM) and on the border between GTV and PTV (for radiosurgical technique), the dose created by the INTRABEAM system is 10–20 % higher than the dose created by the proton accelerator or the GammaKnife installation

ческие органы (ствол головного мозга, хиазма, другие черепно-мозговые нервы), расположенные в непосредственной близости от мишени (рис. 2–4).

В ИОЛТ и в радиохирургии вся доза облучения отпускается за один сеанс, что делает возможным сравнение доз в этих двух методиках. Радиохирургическая методи-

ка используется с 50-х гг. XX в., накоплен богатый клинический опыт. Он позволил определить, что доза, доставляемая на край мишени, как правило, находится в районе 20 Гр. Поэтому лучевые терапевты и для интраоперационной методики также стали предписывать дозу, близкую к 20 Гр. Однако при этом не учитывалось, что в радиохирур-

гии эти 20 Гр соответствуют изодозе 50 %, а в ИОЛТ — 100 % изодозе на поверхности аппликатора. Сравнение этих двух методик показывает, что при ИОЛТ предписываемая доза в 2 раза меньше, чем в случае радиохирургической методики. Значит, чтобы при интраоперационном облучении больной получал такое же радиационное воздействие на опухоль и окружающие нормальные ткани, что и при радиохирургии, ему надо предписывать 40 Гр на поверхности аппликатора. Еще одной особенностью ИОЛТ является то, что терапевтическую дозу в этой методике предписывают, как правило, не по границе радиологической мишени, а на поверхности аппликатора, то есть на входе в биологическую ткань — ложе опухоли. И тогда, предписав дозу в 40 Гр на поверхности аппликатора, мы получим те же 20 Гр по границе мишени, что и в радиохирургии.

На рис. 5 сравниваются результирующее терапевтические дозные распределения, используемые в дистанционной радиохирургической методике облучения [7] (протонный ускоритель и установка GammaKnife), и дозное распределение, создаваемое установкой INTRABEAM. Оба облучения выполнены за

один сеанс. Радиологическая мишень описывается изодозой 50 %, что наиболее характерно для радиохирургической методики. Тогда, при характерной дозе для данной методики в 20 Гр на краю мишени, в максимуме будет 40 Гр. Для сравнения берется дозное распределение, создаваемое установкой INTRABEAM, с дозой на поверхности аппликатора, равной также 40 Гр.

На рис. 5 символически изображена облучаемая мишень. Показаны GTV — Gross Tumor Volume — наибольшее пальпируемое или видимое/демонстрируемое распространение и расположение злокачественной глиомы, а также PTV — Planning Target Volume — планируемый объем, мишени (радиологическая мишень). В интраоперационной методике удаляется как раз объем соответствующий GTV, и граница между GTV и PTV будет соответствовать ложе опухоли.

Из рис. 5 видно, что в районе ложа опухоли (для INTRABEAM) и на границе между GTV и PTV (для радиохирургической методики) доза, создаваемая установкой INTRABEAM, на 10–20 % превышает дозу, создаваемую протонным ускорителем или установкой GammaKnife. Превышение будет

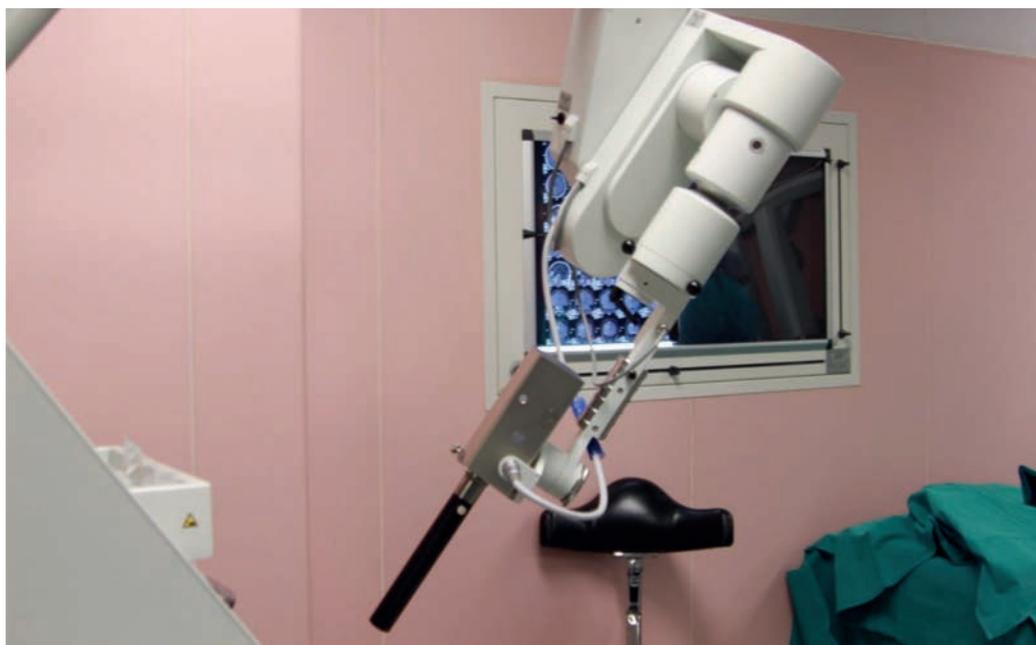


Рис. 6. Излучатель установлен на штатив  
Fig. 6. The emitter is mounted on a tripod

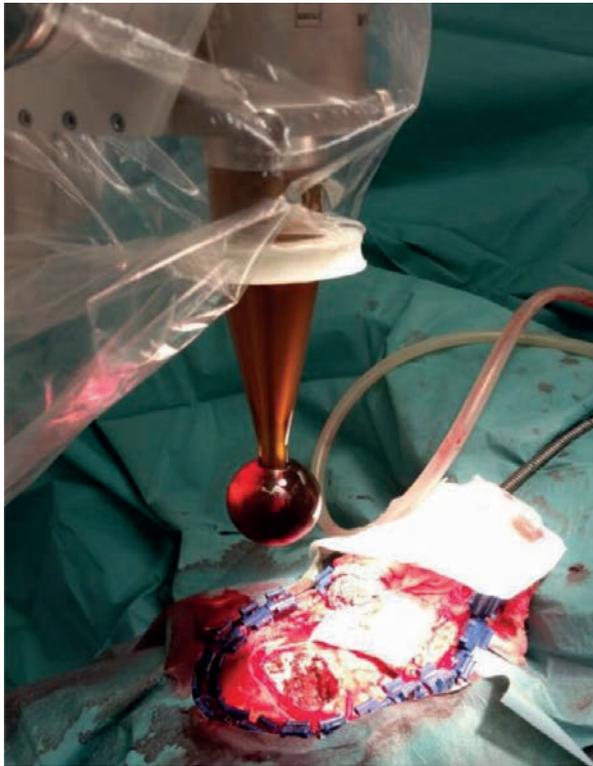


Рис. 7. Излучатель с установленным аппликатором задрапирован и позиционируется в ране

Fig. 7. The radiator with the applicator installed is draped and positioned in the wound

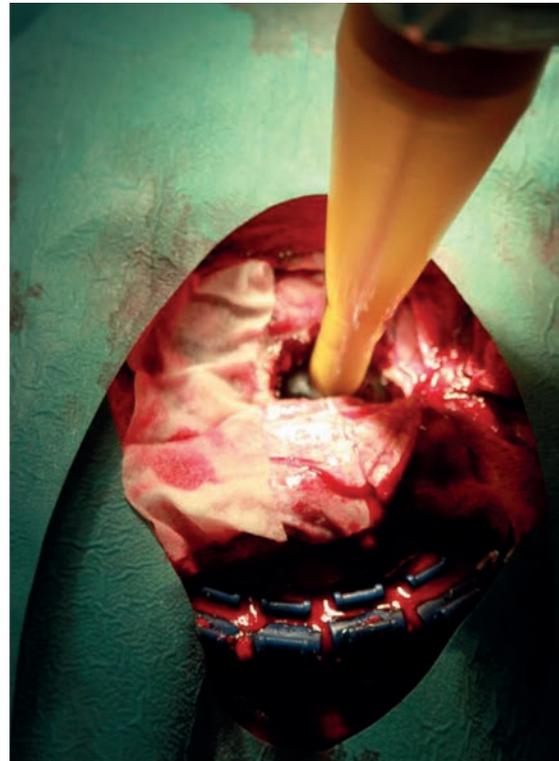


Рис. 8. Излучатель с установленным аппликатором позиционируется в ране

Fig. 8. The radiator with the applicator installed is positioned in the wound

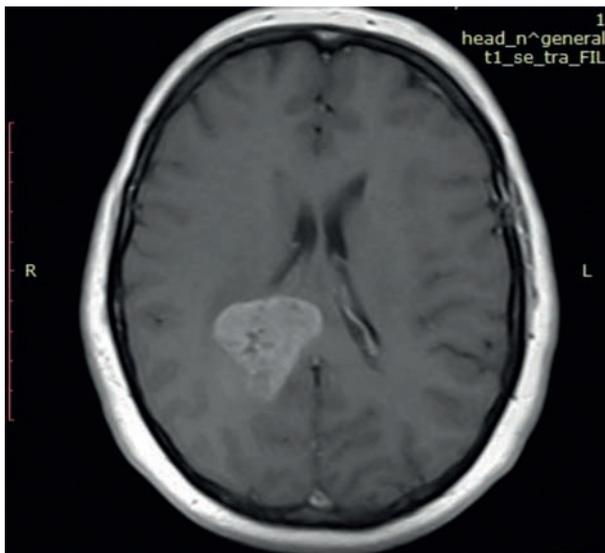


Рис. 9. МРТ-изображение с контрастом пациентки до операции

Fig. 9. MRI with contrast of the patient before surgery

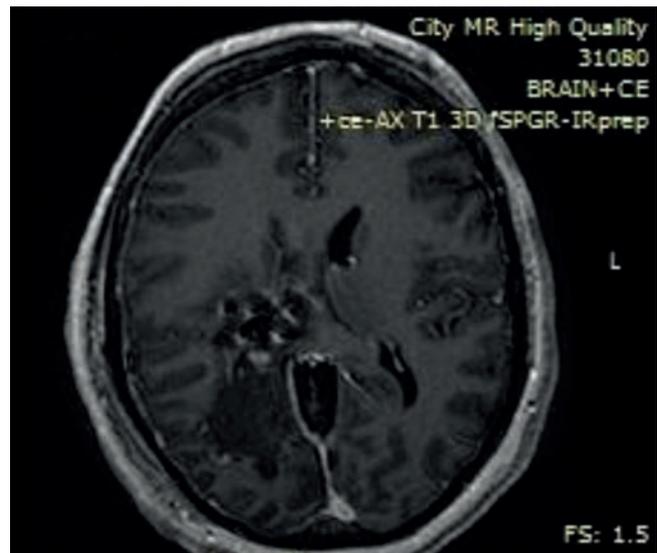


Рис. 10. Раннее послеоперационное МРТ-изображение с контрастом (первые 24 ч) после удаления опухоли глубинных структур, с ростом в желудочковую систему. Тотальное удаление, без признаков лучевого повреждения

Fig. 10. Early postoperative MRI with contrast (the first 24 h) after removal of the tumor of deep structures, with growth into the ventricular system. Total removal, without signs of radiation damage

еще большим, если учесть ОБЭ (относительную биологическую эффективность). Для установки GammaKnife ОБЭ = 1, для протонов ОБЭ = 1,1, а для установки INTRABEAM ОБЭ = 1,5 (за счет особенностей вида облучения). Превышение оказывается именно в той области, где вероятность рецидива является наибольшей, около 2–3 см от края резекции [8, 9].

Далее в пределах изодозы 50 % значения рассматриваемых методик отличаются незначительно, либо вообще совпадают. В области за пределами изодозы 50 % (область нормальных тканей, где скрытое распространение опухолевых клеток незначительно) дозы, создаваемые установкой INTRABEAM, превышают дозы, создаваемые протонным ускорителем или установкой GammaKnife, однако эти дозы находятся в пределах толерантности нормальных тканей. Для защиты же критических органов во время интраоперационного облучения их можно экранировать просвинцованными прокладками, снижающими дозу на 90 %.

Для работы отобрано 15 пациентов, соответствующих критериям, обозначенным в разделе «Материалы и методы». Средний возраст составил 51 год, соотношение мужчин и женщин было 4:6, средний индекс Карновского до операции 97. У всех пациентов на дооперационном этапе выполнена МРТ с контрастным усилением в режимах T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, FLAIR.

Хирургическая операция в обязательном порядке выполнялась под микроскопом с использованием оптической нейронавигации, а также фотодиагностикой с применением 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) для выполнения максимально тотального удаления опухоли. С учетом особенностей излучения ИОЛТ натекание 1 мм жидкости между поверхностью аппликатора и ложем опухоли снижает получаемую дозу в ложе опухоли на 6 Гр, а натекание 2 мм — на 10 Гр.

Нами для предотвращения натекания жидкости применялись следующие меры предосторожности. Во-первых, по возможности избегать вскрытия желудочковой системы и цистерн мозга, а при вскрытии же-

лудочка и удаления растущей в желудочек опухоли производится санация желудочка от ликвора, с последующей тампонадой желудочковой системы, во избежание выделения ликвора. Во-вторых, рекомендуется следующий порядок установки аппликатора в рану: после установки аппликатора (до подсоединения его к излучателю) в зоне резекции, жидкости, окружающие поверхность аппликатора, должны быть удалены. После этого аппликатор должен быть вынут, рана окончательно санируется от жидкостного содержимого и по возможности далее должно быть ограничено поступление жидкости. Аппликатор, в свою очередь, укрепляется на штативе системы INTRABEAM (рис. 6). После драпировки стерильным мешком аппликатор окончательно вводится в полость резекции (рис. 7, 8).

У 4 больных после удаления опухоли был обнажен зрительный нерв, у 3 — глазодвигательный, у одного — ножка мозга, также отмечено прилегание опухоли к ВСА и СМА. Всем пациентам проводилась ранняя МРТ с контрастом (в первые 24–48 ч, до 72 ч), для оценки тотальности удаления и исключения ранних осложнений (рис. 9). Обязательные режимы T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, FLAIR и DWI. МРТ-особенностей, отличных от подобных у пациентов без ИОЛТ, не было. В послеоперационном периоде ведение пациентов не отличалось от пациентов без ИОЛТ (рис. 10).

## Результаты

У всех больных, оперированных с использованием интраоперационного облучения и проведенной в дальнейшем адъювантной радиохимиотерапией переносимость метода оказалась хорошей, особенностей заживления раны или выявленных осложнений не было, не отмечено случаев раневой ликвореи, воспаления ран. Швы всем пациентам были сняты на 10-е сут, рубцы состоятельные, без воспаления, летальных исходов не было. Индекс Карновского после операции составил 99. В дальнейшем больные получали дистанционную радиотерапию внешним пучком, течение которой также не ослож-

нилось каким-либо клинически значимыми особенностями. Через 3 мес всем выполнена контрольная МРТ в вышеуказанных режимах. Признаков рецидива опухоли, нарушения трофики тканей, нарушения заживления ран или выявления МРТ-особенностей, отличных от подобных у пациентов без ИОЛТ, не было.

## Выводы

На основе вышеизложенного анализа проведенного лечения можно сделать следующие выводы:

1. Интраоперационная защита критических структур мозга является эффективной, потому как у 4 пациентов с обнаженным зрительным нервом, у 3 — с глазодвигательным и у одного — с ножкой мозга в пределах зоны облучения, а также при прилегании опухоли к ВСА и СМА, неврологических осложнений не было.

2. При изучении реакции прилежащих тканей (мозг, ТМО, кости черепа, мягкие ткани волосистой части головы) особенностей заживления раны или выявленных осложнений не было.

## Заключение

При интраоперационном облучении злокачественных глиом можно рекомендовать дозу облучения в 40 Гр на поверхности аппликатора. Физические характеристики создаваемого аппаратом INTRABEAM дозного распределения позволяют задавать до 40 Гр на поверхности аппликатора без значительного ухудшения радиационной нагрузки в области нормальных тканей по сравнению с дистанционными радиохирургическими методиками. Доза 40 Гр (на аппликаторе) для пациентов с ИОЛТ при злокачественных глиомах является безопасной. После этого было проведено исследование на большей группе больных, с целью выяснения эффективности данного метода лечения в комбинированном лечении злокачественных глиом. Было проведено сравнение двух групп из 52 пациентов. В основной группе дополни-

тельно все пациенты получали интраоперационное облучение, в остальном лечение не отличалось. Выявлено увеличение медианы выживаемости и продолжительности жизни. О результатах будет доложено в отдельной статье и диссертационной работе.

## Список литературы / References

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987-96. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
3. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16(6):1405-9. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90941-3.
4. Gaspar LE, Fisher BJ, Macdonald DR, et al. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24(1):55-7. DOI: 10.1016/0360-3016(92)91021-E.
5. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, et al. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg.* 1986;65(5):654-8. DOI: 10.3171/jns.1986.65.5.0654.
6. ESTRO Teaching course on Imaging for Target Volume Determination in Radiotherapy. Coimbra, Portugal, 23-27 June, 2002.
7. Беляйкин ЕВ, Крымский ВА. Сравнительный анализ дозных распределений Гамма-Ножа и протонного ускорителя в ИТЭФ. Медицинская физика. Материалы I Евразийского конгресса. 2001. № 1. С. 16. [Belyaikin EV, Krymskii VA. Comparative analysis of the dose distributions of the Gamma-Nozza and proton gas pedal at ITEP. *Medical Physics. Proceedings of the I Eurasian Congress.* 2001. № 1. P. 16. (In Russian)].
8. Giordano FA, Brehmer S, Abo-Madyan Y, et al. INTRAGO: intraoperative radiotherapy in glioblastoma multiforme — a Phase I/II dose escalation study. *BMC Cancer.* 2014;14:992. DOI: 10.1186/1471-2407-14-992.
9. Vaidya JS, Wenz F, Bultosa M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the Target-a randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-13. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61950-9.
10. Лисин ВА, Мусабаева ЛИ, Нечитайло МН и др. Радиобиологические критерии планирования интраоперационной лучевой терапии и дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями.

- ми. Пособие для врачей. Томск. 2004, 20 с. [Lisin VA, Musabaeva LI, Nechitailo MN, et al. Radiobiological criteria for planning intraoperative radiotherapy and remote gamma therapy in the combined treatment of patients with malignant neoplasms. Manual for physicians. Tomsk. 2004, 20 p. (In Russian)].
11. Панышин ГА. Возможные пути реализации повторной радиотерапии при рецидивах высококачественных (WHO Grade III-IV) глиом головного мозга (краткий обзор литературы). Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2018;18(1):4. [Panshin GA. Possible ways of implementing repeated radiotherapy for recurrent high-grade (WHO GRADE III-IV) brain gliomas (short review of the literature) Bulletin of the Russian Scientific Center for Roetgen Radiology. 2018;18(1):4. (In Russian)].
  12. Colombo F, Francescon P, Cavedon C, et al. Employ of a new device for intra-operative radiotherapy of intracranial tumours. Acta Neurochir (Wien). 2001 Aug;143(8):827-31. DOI: 10.1007/s007010170037.
  13. Vargo JA, Sparks KM, Singh R, et al. Feasibility of dose escalation using intraoperative radiotherapy following resection of large brain metastases compared to post-operative stereotactic radiosurgery. J Neuro-Oncol. 2018;140(2):413-20. DOI: 10.1007/s11060-018-2968-4.
  14. Ylanan AMD, Pascual JSG, Cruz-Lim EMD, et al. Intraoperative radiotherapy for glioblastoma: A systematic review of techniques and outcomes. J Clin Neurosci. 2021 Nov;93:36-41. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.08.022.
- Вклад авторов**  
 А.В. Горожанин, Ю.В. Сошин, О.Н. Древаль — концепция и дизайн исследования.  
 А.В. Горожанин, Ю.В. Сошин, Е.В. Беляйкин — сбор и обработка материала.
- А.В. Горожанин, Ю.В. Сошин — статистическая обработка.  
 Ю.В. Сошин, Е.В. Беляйкин — написание текста.  
 А.В. Горожанин, Ю.В. Сошин, О.Н. Древаль — редактирование.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** Not declared.
- Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study had no sponsorship.
- Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Informed consent.** Patients signed informed consent to participate in the study.
- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией**  
 Сошин Юрий Викторович — врач-терапевт ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, yuriisoshin@gmail.com, персональный идентификатор в РИНЦ: 98858.
- Сведения об остальных авторах статьи**  
 Горожанин Александр Вадимович — к.м.н., доцент кафедры нейрохирургии РМАНПО, зав. отд. нейрохирургии № 19 ГКБ им. С.П. Боткина.  
 Древаль Олег Николаевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой нейрохирургии РМАНПО.  
 Е.В. Беляйкин — ГКБ им. С.П. Боткина.

## Experience of Using the INTRABEAM System to Determine the Safely Tolerated Dose During Intraoperative Irradiation of Malignant Gliomas

A.V. Gorozhanin<sup>1</sup>, Yu.V. Soshin<sup>1</sup>, O.N. Dreval<sup>2</sup>, E.V. Belyaikin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital,  
5, 2nd Botkin Ave., Moscow, Russian Federation, 125284; yuriisoshin@gmail.com

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
build. 1, 2/1, Barricadnaya str., Moscow, Russia 125993

### Abstract

Glioblastoma is the most malignant primary brain tumor. For treatment uses a combined regimen that is currently available: surgery, radiation and chemotherapy. However, so far the median survival of patients does not exceed 14 months. In this connection, there is a constant search for effective methods. Improvement in radiation therapy has led to the possibility of its intraoperative, which is a practical and effective method aimed at getting rid of the remaining tumor cells, reducing the spread of the tumor and filling the therapeutic gap between surgery and subsequent chemotherapy and radiation therapy. Intraoperative radiation therapy (IORT) allows you to deliver the required tumoricidal dose exactly to the target, minimally affecting the surrounding healthy tissues.

Goal: Establishment of the safety of intraoperative irradiation of patients with malignant gliomas with the INTRABEAM device (Carl ZEISS, Germany) with a dose of up to 40 Gy on the applicator.

Material and methods: The study involved 15 patients, the average age of which was 51 years, the ratio of men and women was 4:6, the average Karnofsky index before surgery was 97. After surgical removal of the tumor, an express biopsy was performed. Next, intraoperative irradiation was performed with the INTRABEAM device (Carl ZEISS) at a dose of 40 Gy, followed by an assessment of the Karnofsky index, early postoperative and delayed possible complications.

Results: In all patients operated on with intraoperative irradiation and subsequent adjuvant radiochemotherapy, the method was well tolerated, there were no wound healing features or identified complications, there were no cases of wound liquorrhea, wound inflammation.

Conclusion: Intraoperative irradiation after surgical removal of the tumor can be recommended as a safe method for the treatment of malignant gliomas in addition to existing combination therapy.

**Key words:** glioma, intraoperative radiotherapy, INTRABEAM

**For citation:** Gorozhanin AV, Soshin YuV, Dreval ON, Belyaikin EV. Experience of Using the INTRABEAM System to Determine the Safely Tolerated Dose During Intraoperative Irradiation of Malignant Gliomas. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(1):49-59. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-49-59

### Information about the authors:

Soshin Yu.V. <https://orcid.org/0000-0002-7719-3600>

Dreval O.N. <https://orcid.org/0000-0002-8944-9837>