

Для цитирования: Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И. Анализ результатов применения флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиом высокой степени злокачественности. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (2): 18–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-18-26.

For citation: Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I. Outcomes of 5-ALA fluorescence-guided surgery for high grade gliomas. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (2): 18–26. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-2-18-26.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ С 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ХИРУРГИИ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

В.А. Бывальцев^{1,2,3,4}, И.А. Степанов¹, А.И. Кичигин¹

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск, Россия¹

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: byval75vadim@yandex.ru¹

НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский», г. Иркутск, Россия²

664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 10. E-mail: byval75vadim@yandex.ru²

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Россия³

664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. E-mail: byval75vadim@yandex.ru³

ФГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», г. Иркутск, Россия⁴

664079, г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100. E-mail: byval75vadim@yandex.ru⁴

Аннотация

Глиомы высокой степени злокачественности (ГВЗ) представляют собой наиболее агрессивную группу первичных опухолей головного мозга. Степень резекции опухоли (СРО) является доказанным прогностическим фактором выживаемости пациентов с ГВЗ. Поиск литературных источников в базах данных Pubmed, Medline и e-Library показал отсутствие исследований по применению флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой (ФН-5-АЛК) в хирургии ГВЗ, основанных на сопоставлении нейровизуализационных, интраоперационных параметров и клинических данных. **Цель исследования** – провести анализ результатов применения ФН-5-АЛК в хирургии ГВЗ путем изучения и сопоставления нейровизуализационных характеристик, интраоперационных параметров и клинических результатов.

Материал и методы. В исследование включены 48 пациентов (30 мужчин, 18 женщин) в возрасте от 35 до 76 лет (средний возраст – $47,3 \pm 8,4$ года), прооперированных по поводу впервые диагностированных ГВЗ головного мозга. Определены значения СРО, особенности интраоперационной флуоресценции различных типов ГВЗ и возможность определения границ опухоли с прилежащим веществом головного мозга при использовании ФН-5-АЛК, а также изучены показатели функционального статуса пациентов по индексу Карновского. **Результаты.** Анализ СРО показал, что в 40 (83,3 %) случаях впервые диагностированных ГВЗ удалось достигнуть максимальной СРО (90–98 %). Максимальная СРО выполнена у 28 (58,3 %) пациентов с глиобластомами и у 12 (25 %) пациентов с глиомами III степени злокачественности ($p=0,408$). Кроме того, максимальная СРО достигнута при микронейрохирургическом удалении 9 (18,75 %) ГВЗ, имеющих объем ≥ 9 см³, и 21 (43,75 %) ГВЗ объемом < 9 см³ ($p=0,029$). При сопоставлении данных ФН-5-АЛК и интраоперационной нейронавигации у 28 (58,3 %) пациентов границы опухолевой ткани не совпадали. Расхождения в полученных данных относительно границ опухолей отмечены у 19 (39,5 %) пациентов с глиобластомами и в 3 (6,25 %) случаях глиом III степени злокачественности ($p=0,014$), а также в 9 (18,75 %) случаях ГВЗ объемом ≥ 9 см³ и в 14 (29,1 %) случаях ГВЗ, имеющих объем < 9 см³ ($p=0,677$). Оценка функционального статуса пациентов до и после оперативного вмешательства показала следующие результаты: у 36 (75 %) пациентов отмечено улучшение функционального статуса по индексу Карновского, в 9 (18,75 %) случаях статус остался на прежнем уровне и у 3 (6,25 %) пациентов отмечено ухудшение функционального статуса. **Заключение.** Применение ФН-5-АЛК при микронейрохирургической резекции ГВЗ различных локализаций позволяет в большинстве случаев достигнуть тотальной СРО. Размеры ГВЗ и локализация являются важнейшими факторами в достижении максимальной СРО.

Ключевые слова: глиомы высокой степени злокачественности, флуоресцентная навигация, 5-аминолевулиновая кислота, степень резекции опухоли, нейронавигация.

Глиомы высокой степени злокачественности (ГВЗ) представляют собой наиболее агрессивную группу первичных опухолей головного мозга. Заболеваемость ГВЗ составляет в среднем 5,26 на 100 тыс. населения в год [1, 2]. Несмотря на значительные успехи современной микронейрохирургии, химио-, радиотерапии, а также таргетной терапии, прогноз для данной группы пациентов по-прежнему остается неблагоприятным. Доказано, что степень резекции опухоли с минимальным повреждением прилежащей мозговой ткани – важнейший интраоперационный фактор, влияющий на исходы хирургического лечения ГВЗ [3]. По этой причине одним из основных научных поисков в нейроонкологии является разработка оперативных доступов, методик интраоперационной навигации и микронейрохирургических приемов, позволяющих достигнуть максимальной степени резекции опухолевой ткани.

Степень резекции опухоли (СРО) является доказанным прогностическим фактором выживаемости пациентов с ГВЗ [4, 5]. Ряд авторов установили достоверную корреляционную зависимость между объемом СРО и общей выживаемостью пациентов с ГВЗ. Значения общей выживаемости при СРО, равной 95–100 % и <98 %, в среднем составляют 13 и 8,8 мес соответственно [6]. Кроме того, установлено, что у пациентов с впервые диагностированными ГВЗ выполненная ≥ 78 % СРО позволяет значимо увеличить общую выживаемость [7].

5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) – предшественник гемоглобина, индуцирующий синтез и накопление эндогенных флуоресцирующих порфиринов, в частности протопорфирина IX. Особенностью метаболизма протопорфирина IX в пределах центральной нервной системы является его селективное накопление преимущественно в злокачественных опухолях (ГВЗ, метастазы в головной мозг, анапластические менингиомы). Флуоресценцию протопорфирина IX можно наблюдать с помощью операционного микроскопа, имеющего специальный сине-фиолетовый режим освещения с длиной волны 400–440 нм, а также с помощью эндоскопической техники в режиме фотодинамической диагностики. Необходимо отметить, что при интраоперационной визуализации опухолевой ткани в режиме флуоресценции принято выделять три основные зоны: (1) зона некроза, не имеющая участков флуоресценции (или имеющая слабый красный оттенок флуоресценции); (2) зона собственно опухолевой ткани, характеризующаяся ярко-розовым и/или фиолетовым оттенком флуоресценции; и (3) зона инфильтрированного опухолю прилежащего мозгового вещества с «неопределенной» флуоресценцией. Idoate et al. [8] при изучении взаимосвязи между патогистологическими характеристиками вышеперечисленных зон и степенью флуоресценции с 5-АЛК пришли к заключению, что интенсивность флуоресценции

напрямую зависит от значения клеточной плотности опухоли.

Многими исследованиями доказана высокая эффективность применения флуоресцентной навигации с 5-АЛК (ФН-5-АЛК) в хирургии ГВЗ. Более того, ряд авторов утверждают, что применение ФН-5-АЛК при микронейрохирургической резекции ГВЗ позволяет увеличить не только СРО, но и общую выживаемость пациентов [9–11]. Тем не менее при поиске литературных источников в базах данных Pubmed, Medline и e-Library нами не найдены исследования по применению ФН-5-АЛК в хирургии ГВЗ, основанные на сопоставлении нейровизуализационных, интраоперационных параметров и клинических результатов.

Цель исследования – провести анализ результатов применения ФН-5-АЛК в хирургии ГВЗ путем изучения и сопоставления нейровизуализационных характеристик, интраоперационных параметров и клинических результатов.

Материал и методы

Выполнено нерандомизированное ретроспективное когортное моноцентровое исследование на базе Центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД-Медицина» (Иркутск, Россия) в период с января 2015 г. по сентябрь 2017 г.

Критерии включения: в исследование включены все случаи впервые диагностированных ГВЗ головного мозга, прооперированных с применением ФН-5-АЛК. Критериями исключения являлись: случаи рецидивов ГВЗ, ранее выполненные оперативные вмешательства по поводу ГВЗ, состояние после химио- и лучевой терапии, а также индекс Карновского менее 50 %. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (протокол № 7 от 10.02.17). Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Перед началом исследования пациенты дали письменное информированное согласие.

Всем пациентам в предоперационном периоде выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием в различных режимах (стандартные T1- и T2-взвешенные изображения) (рис. 1а–в). За 2–4 ч до операции все пациенты перорально принимали препарат Аласенс® (НИОПИК, Россия), содержащий соль 5-АЛК в дозе 20 мг/кг. Операции выполнялись с помощью операционного микроскопа OPMI Pentero 900 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного режимом флуоресцентной навигации Blue-400. Во всех случаях микронейрохирургическое удаление ГВЗ осуществлялось одной хирургической бригадой и под контролем интраоперационной нейронавигации CURVE

(Brainlab, Германия) (рис. 1г, д). После основного этапа операции ложе новообразования повторно осматривалось в режиме Blue-400 на предмет наличия остаточной опухолевой ткани. Микро-нейрохирургическая резекция опухоли прекращалась при отсутствии визуализации последней в обычном световом режиме и при контрольном осмотре ложа опухоли в режиме флуоресцентной навигации или при расположении опухоли в

функционально значимой зоне головного мозга по данным интраоперационной нейронавигации. В послеоперационном периоде всем пациентам повторно выполнялась МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием в различных режимах с целью оценки объема выполненной резекции опухоли (рис. 1е–з).

Адьювантная химиолучевая терапия ГВЗ проводилась в соответствии с клиническими реко-

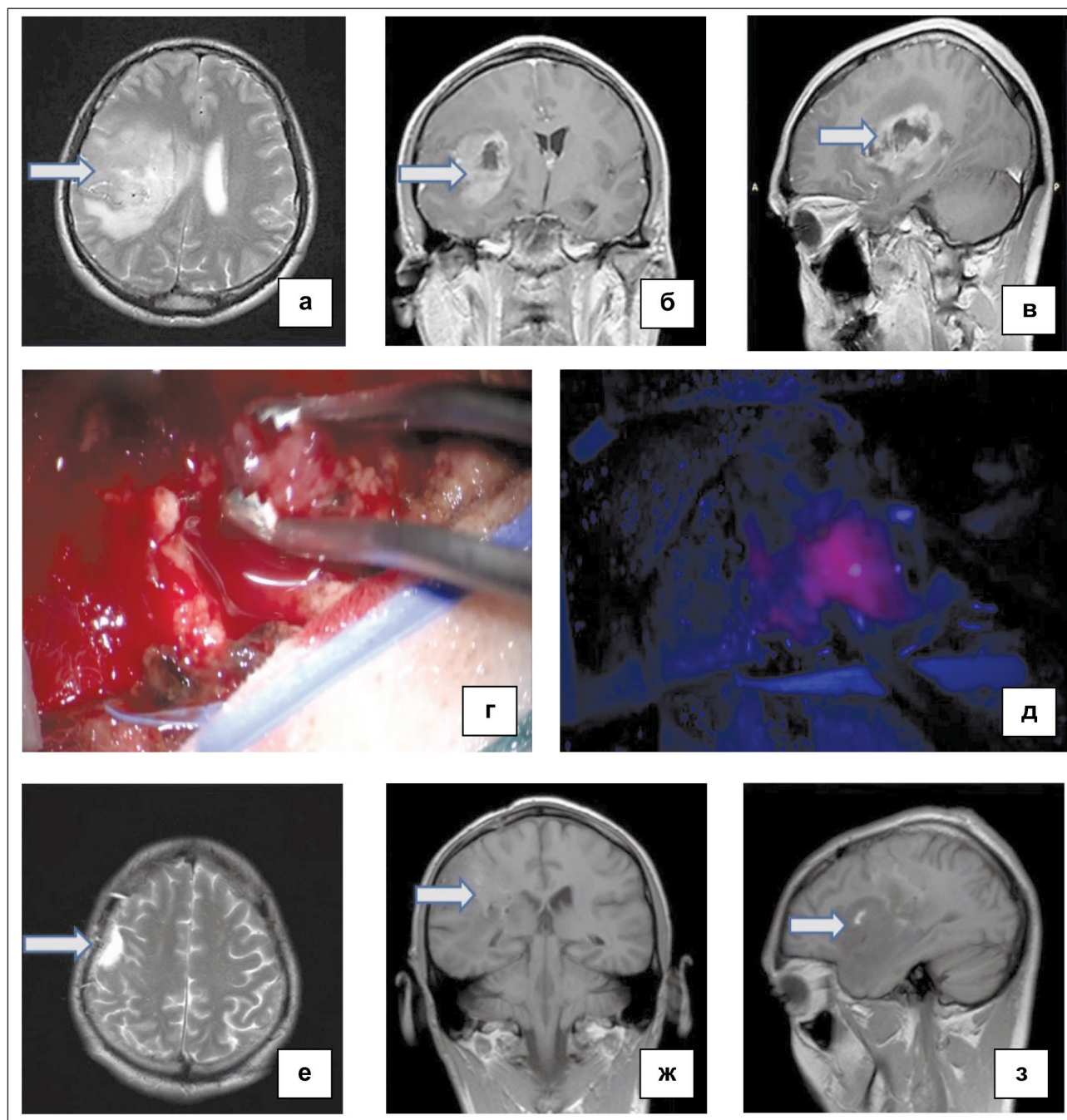


Рис. 1. Пациент Ч., 43 лет. Диагноз: ГВЗ правой височной и теменной долей головного мозга.

По данным гистологического исследования и ИГХ: глиобластома (IV степень злокачественности по ВОЗ), индекс пролиферативной активности Ki67 – 87 %. Примечание:

а, б, в – предоперационная МРТ (T1-, T2-взвешенные изображения) головного мозга с внутривенным контрастированием;
г, д – интраоперационные фотографии опухолевой ткани в обычном световом режиме и в режиме Blue-400;
е, ж, з – послеоперационная МРТ (T1-, T2-взвешенные изображения с внутривенным контрастированием)

мендациями Ассоциации нейрохирургов России. У части пациентов с глиобластомой применялся таргетный препарат бевацизумаб.

При оценке полученных результатов были определены значения СРО, особенности интраоперационной флуоресценции различных типов ГВЗ и возможность определения границ опухоли с прилежащим веществом головного мозга при использовании ФН-5-АЛК, а также изучены показатели функционального статуса пациентов по индексу Карновского.

СРО оценивалась на основании МРТ-сканов в различных режимах, полученных с помощью аппарата МРТ Siemens Magnetom Essenza 1,5 T (Германия) до и после введения контрастного вещества Ультравист® (Bayer Schering Pharma AG, Германия). Для оценки СРО использовались критерии Vogelbaum et al. [12], по которым удаление более 90–98 % опухоли соответствует максимальной или тотальной СРО, менее 90 % – субтотальной СРО. МРТ выполнялась в первые 72 ч после операции. Полученные МРТ-сканы анализировались двумя специалистами, подсчет СРО выполнялся с помощью программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer.

Особенности флуоресценции опухолевой ткани, а также визуализация границ между опухолью и прилежащим веществом головного мозга оценивались как интраоперационно, так и по данным видеозаписей.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Все измерения проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Полученные данные оценены с помощью методов описательной статистики (абсолютных и относительных величин). Категориальные переменные выражены в процентах. Статистический анализ для категориальных переменных проводился с помощью критерия χ^2 . В случае полученных значений менее 10 использовался точный критерий Фишера. Порог значимости p выбран равным 0,05.

Результаты

В исследование включены 48 пациентов (30 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 35 до 76 лет (средний возраст – $47,3 \pm 8,4$ года), прооперированных по поводу впервые диагностированных ГВЗ головного мозга. При гистологическом исследовании у 33 (68,75 %) пациентов верифицированы глиобластомы (IV степень злокачественности по классификации ВОЗ) и у 15 (31,25 %) – глиомы III степени злокачественности по классификации ВОЗ (анапластические астроцитомы, олигоастроцитомы и олигодендроглиомы) (табл. 1).

Анализ СРО показал, что в 40 (83,3 %) случаях впервые диагностированных ГВЗ удалось достигнуть максимальной СРО (90–98 %). При этом 90–98 % СРО достигнута у 11 (22,9 %) пациентов с

ГВЗ, расположенными в функционально значимых зонах (первичная двигательная и чувствительная кора больших полушарий головного мозга, базальные ядра, таламус, гипоталамус, ножки мозга и хвостатое ядро) и у 25 (52,1 %) пациентов с ГВЗ функционально незначимых областей головного мозга ($p=0,036$). Максимальная СРО выполнена у 28 (58,3 %) пациентов с глиобластомами и у 12 (25 %) пациентов с глиомами III степени злокачественности ($p=0,408$). Кроме того, максимальная СРО достигнута при микронейрохирургическом удалении 9 (18,75 %) ГВЗ, имеющих объем $\geq 9 \text{ см}^3$ и 21 (43,75 %) ГВЗ объемом $< 9 \text{ см}^3$ ($p=0,029$).

При визуализации опухолевой ткани в режиме Blue-400 во всех случаях отмечалась отчетливая флуоресценция в виде ярко-розового или фиолетового свечения. Стоит отметить, что у 24 (50,0 %) пациентов с глиобластомами и у 1 (2,1 %) пациента с анапластической астроцитомой ($p=0,003$), а также в 10 (20,8 %) случаях ГВЗ объемом $\geq 9 \text{ см}^3$ и в 17 (35,4 %) ГВЗ объемом $< 9 \text{ см}^3$ верифицирован трехзональный характер флуоресценции опухолевой ткани и прилежащего мозгового вещества.

При сопоставлении данных ФН-5-АЛК и интраоперационной нейронавигации у 28 (58,3 %) пациентов границы опухолевой ткани не совпадали. Во всех указанных случаях границы опухоли на этапе микронейрохирургического удаления определялись с помощью интраоперационной навигации. Расхождения в полученных данных относительно границ опухолей отмечены у 19 (39,5 %) пациентов с глиобластомами и в 3 (6,25 %) случаях глиом III степени злокачественности ($p=0,014$), а также в 9 (18,75 %) случаях ГВЗ объемом $\geq 9 \text{ см}^3$ и в 14 (29,2 %) случаях ГВЗ, имеющих объем $< 9 \text{ см}^3$ ($p=0,677$).

Таблица 1

Клинико-хирургическая характеристика пациентов

Параметры	Количество пациентов (n=48)
Пол	
Мужчины	30 (62,5 %)
Женщины	18 (37,5 %)
Средний возраст	$47,3 \pm 8,4$ лет
Степень злокачественности ГВЗ по классификации ВОЗ	
ГБМ (IV ст.)	33 (68,75 %)
Анапластическая астроцитома (III ст.)	10 (20,84 %)
Анапластическая олигоастроцитома (III ст.)	3 (6,25 %)
Анапластическая олигодендроглиома (III ст.)	2 (4,17 %)
Локализация ГВЗ	
Функционально значимая зона	19 (39,5 %)
Функционально незначимая зона	29 (60,4 %)
Объем ГВЗ	
$\geq 9 \text{ см}^3$	17 (35,4 %)
$< 9 \text{ см}^3$	31 (64,5 %)

При оценке функционального статуса до и после оперативного вмешательства установлено, что у 36 (75 %) пациентов отмечено улучшение функционального статуса по индексу Карновского – с $63,8 \pm 7,6$ до $82,3 \pm 4,3$ балла, в 9 (18,75 %) случаях статус пациентов остался на прежнем уровне, в среднем – $57,6 \pm 7,2$ балла, у 3 (6,25 %) пациентов отмечено ухудшение функционального статуса – с $53,3 \pm 5,7$ до $36,6 \pm 5,7$ балла.

Обсуждение

Как отмечалось выше, СРО при ГВЗ представляет собой важнейший прогностический фактор для данной группы пациентов. Полученные нами результаты, касающиеся СРО, во многом согласуются с некоторыми данными мировой литературы. Так, по данным Schucht et al. [13], показатель тотальной СРО в среднем составил 89 %. При этом тотальная СРО при ГВЗ, расположенных в функционально незначимых зонах, составила 97 %, а при ГВЗ функционально значимых областей головного мозга – 74 %. В отечественном исследовании [14] показано, что применение методики ФН-5-АЛК позволяет достигнуть максимальной или тотальной СРО лишь в 65 % случаев. Stummer et al. [15] также достигли 65 % тотальной СРО у пациентов с ГВЗ. Тем не менее необходимо учесть тот факт, что данные наблюдения носили характер рандомизированных контролируемых мультицентровых с включением большого количества пациентов. Высокие показатели тотальной или максимальной СРО при ГВЗ головного мозга, представленные в настоящих клинических сериях, во многом обусловлены развитием и совершенствованием интраоперационных методов нейронавигации и картирования головного мозга. С другой стороны, сохранение функциональной активности определенных зон головного мозга и улучшение качества жизни пациентов являются основными задачами в хирургическом лечении пациентов с ГВЗ, в результате чего возникает противоречие между достижением максимальной СРО и сохранением функциональной активности определенных областей головного мозга. В том же исследовании Stummer et al. [15] наглядно продемонстрировано, что остаточный объем ГВЗ по данным послеоперационных МРТ-грамм головного мозга достоверно больше при локализации последних в функционально значимых областях головного мозга. Авторы пришли к заключению, что близость ГВЗ к функционально значимой зоне головного мозга является достоверным независимым фактором высоких значений остаточных объемов опухолей. По этой причине применение ФН-5-АЛК и нейрофизиологического мониторинга при микро-нейрохирургическом удалении ГВЗ представляет собой перспективное направление в современной нейроонкологии. Feigl et al. [16] проанализированы результаты хирургического лечения 18 пациентов

с ГВЗ, расположенных в функционально значимых зонах головного мозга, с применением ФН-5-АЛК и нейрофизиологического мониторинга. При этом максимальной СРО удалось достигнуть в 64 %, у 24 % пациентов оперативное вмешательство прекращено, согласно данным нейромониторинга, ухудшение неврологического дефицита отмечено в 11 % случаев. Della Puppa et al. [17] оценены результаты хирургического лечения 31 пациента с ГВЗ функционально значимых зон головного мозга. Тотальная СРО отмечена у 93 % пациентов, в 26 % случаев оперативное вмешательство приостановлено согласно показателям нейрофизиологического мониторинга и в 3 % случаев верифицировано ухудшение клинко-неврологического статуса. Результаты ряда работ, посвященных мультимодальному применению ФН-5-АЛК с нейрофизиологическим мониторингом в хирургии ГВЗ функционально значимых зон, в целом согласуются с вышеуказанными данными [13, 18].

Анализ исследований, посвященных функциональному статусу пациентов после оперативных вмешательств с применением ФН-5-АЛК по поводу ГВЗ головного мозга, показывает, что данная методика в большинстве случаев позволяет улучшить статус пациентов. В 34 (85 %) случаях отмечено улучшение функционального статуса пациентов по шкале Карновского после выполнения микро-нейрохирургической резекции глиобластом с применением ФН-5-АЛК – с $65,5 \pm 14,4$ до $70,4 \pm 15$ баллов [14]. В работе Stummer et al. [15] наглядно подтверждено улучшение функционального статуса у 39 (75 %) пациентов с ГВЗ головного мозга после выполнения оперативного вмешательства. Аналогичные результаты получены в проспективном когортном исследовании, основанном на анализе результатов хирургического лечения 85 пациентов с ГВЗ головного мозга [9]. По нашим данным, у 36 (75 %) пациентов отмечено улучшение функционального статуса по индексу Карновского с $63,8 \pm 7,6$ до $82,3 \pm 4,3$ балла, что в целом согласуется с результатами указанных исследований.

Пробудительная хирургия («awake surgery») является золотым стандартом хирургического лечения пациентов с внутримозговыми опухолями, расположенными в или вблизи функционально значимых областей. Основная цель ее применения – достижение максимальной СРО с минимальным повреждением прилежащего вещества головного мозга. В метаанализе доказано, что пробудительная хирургия позволяет значительно снизить частоту неврологического дефицита на 58 % и увеличить процент СРО [19]. С другой стороны, Chang et al. [20] сообщают, что пробудительная хирургия используется нейрохирургами лишь в 22 % случаев глиом головного мозга. Авторы предполагают, что низкая распространенность применения методики обусловлена сложностью как для оперирующего нейрохирурга, так и для нейроанестезиолога, а

также большим количеством противопоказаний и высоким процентом отказов пациентов. Hervey-Jumper et al. [21] представлен самый большой опыт применения пробудительной хирургии у пациентов с опухолями головного мозга (859). Авторами отмечена высокая эффективность данной методики в лечении пациентов с опухолями функционально значимых областей головного мозга с низкой частотой нежелательных явлений. Тем не менее при предоперационном планировании необходимо учитывать возможные факторы риска: балл по шкале Американского общества анестезиологов (ASA, American Society of Anesthesiologists), значение индекса массы тела, сопутствующую нозологию, наличие психопатологической симптоматики, курение, а также признаки масс-эффекта и перитуморального отека вещества головного мозга. В целом методика пробудительной хирургии является относительно безопасной и эффективной при микронейрохирургической резекции опухолей головного мозга, расположенных в или вблизи функционально значимых областей.

Комбинированное использование ФН-5-АЛК и интраоперационной нейронавигации является высокоэффективным способом хирургического лечения пациентов с опухолями центральной нервной системы, в том числе и с ГВЗ головного мозга. Как известно, при микронейрохирургической резекции объемных образований головного мозга его структуры могут смещаться в операционном поле и тем самым затруднять нейрохирургу визуализацию границ опухоли («brain shift»). По этой причине использование интраоперационной нейронавигации, основанной на данных предоперационной МРТ, может привести к определению ложных границ ГВЗ, особенно при локализации последних в функционально значимых зонах головного мозга. По данным ряда авторов, различия в определении границ ГВЗ при ФН-5-АЛК и нейронавигации составляют 25–64 % [2, 3, 9, 11]. Della Puppa et al. [17] показано, что несовпадение границ опухолей зарегистрировано в 34 (42 %) случаях глиобластом и 7 (53 %) глиом III степени злокачественности ($p=0,549$), а также в 29 (57 %) случаях ГВЗ объемом $\geq 9 \text{ см}^3$ и в 12 (28 %) случаях – объемом $< 9 \text{ см}^3$ ($p<0,01$). Результаты нашего исследования показывают, что при сопоставлении данных ФН-5-АЛК и интраоперационной нейронавигации у 28 (59,5 %) пациентов границы опухолевой ткани не совпадали. При этом расхождения в полученных данных относительно границ опухолей отмечены у 19 (39,5 %) пациентов с глиобластомами и в 3 (6,25 %) случаях глиом III степени злокачественности ($p=0,681$), а также в 12 (25 %) случаях ГВЗ объемом $\geq 9 \text{ см}^3$ и в 14 (29,1 %) случаях ГВЗ, имеющих объем $< 9 \text{ см}^3$ ($p=0,012$), что в целом согласуется с данными мировой литературы. Решением проблемы может быть применение интраоперационной МРТ, позволяющей определить

истинные границы и локализацию опухоли, а также ее взаимоотношение с функционально значимыми областями головного мозга [22]. Однако некоторые авторы опровергают высокую эффективность методики интраоперационной МРТ в определении истинных границ ГВЗ.

Влияние методики ФН-5-АЛК на показатели времени до прогрессирования и общей выживаемости пациентов с ГВЗ является предметом дискуссий. Некоторыми исследователями получены данные о значимом влиянии ФН-5-АЛК на общую выживаемость пациентов с ГВЗ [3]. Другие авторы не обнаружили указанной зависимости [9–11]. В ранее опубликованном нами метаанализе, посвященном изучению эффективности ФН-5-АЛК в хирургии глиобластомы, наглядно продемонстрировано, что имеет место разница в показателях общей выживаемости между группой пациентов, прооперированных с использованием ФН-5-АЛК и без ее применения. Необходимо отметить тот факт, что при анализе указанных данных отмечался широкий 95 % ДИ и высокая степень гетерогенности. Это обусловлено тем, что часть пациентов с глиобластомой из указанных клинических серий подвергались повторному оперативному лечению с применением ФН-5-АЛК. Учитывая результаты данных исследований, а также отсутствие регистрации других методов лечения, не представляется возможным утверждать, что применение ФН-5-АЛК в хирургии глиобластом дает значительное преимущество в общей выживаемости пациентов [3].

Представленное исследование имеет ряд недостатков, которые необходимо обозначить. Исследование имеет ретроспективный характер и включает небольшое количество пациентов, что не могло не отразиться на результатах статистической обработки данных. Кроме того, при выборе тактики ведения пациентов нами не учитывались молекулярно-генетические особенности ГВЗ: мутация изоцитратдегидрогеназы-1 и статус метилирования метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы.

Заключение

Применение ФН-5-АЛК при микронейрохирургической резекции ГВЗ различных локализаций позволяет в большинстве случаев достигнуть тотальной СРО. Размеры ГВЗ и их локализация являются важнейшими факторами в достижении максимальной СРО. Тем не менее для объективной оценки эффективности методики ФН-5-АЛК в хирургическом лечении ГВЗ головного мозга необходимо проведение крупных рандомизированных мультицентровых исследований на большем количестве респондентов и с комплексным применением интраоперационных МРТ и нейронавигации.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №14-32-00006).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Бельх Е.Г., Яруллина А.И. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобlastомах. Вопросы онкологии. 2017; 63 (1): 19–27.
2. Belykh E., Martirosyan N.L., Yagmurlu K., Miller E.J., Eschbacher J.M., Izadyazdanabadi M., Bardanova L.A., Byvaltsev V.A., Nakaji P., Preul M.C. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions. Front Surg. 2016 Oct 17; 3: 55.
3. Бывальцев В.А., Степанов И.А. Применение флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиобlastомы: метаанализ. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 54–64. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-54-64.
4. Keles G.E., Lamborn K.R., Chang S.M., Prados M.D., Berger M.S. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. J Neurosurg. 2004; 100 (1): 41–46. doi: 10.3171/jns.2004.100.1.0041.
5. Chaichana K.L., Jusue-Torres I., Navarro-Ramirez R., Raza S.M., Pascual-Gallego M., Ibrahim A., Hernandez-Herrmann M., Gomez L., Ye X., Weingart J.D., Olivi A., Blakeley J., Gallia G.L., Lim M., Brem H., Quinones-Hinojosa A. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. Neuro Oncol. 2014 Jan; 16 (1): 113–22. doi: 10.1093/neuonc/not137.
6. Lacroix M., Abi-Said D., Fourney D.R., Gokaslan Z.L., Shi W., DeMonte F., Lang F.F., McCutcheon I.E., Hassenbusch S.J., Holland E., Hess K., Michael C., Miller D., Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg. 2001; 95 (2): 190–198. doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.
7. Sanai N., Polley M., McDermott M., Parsa A.T., Berger M.S. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: clinical article. J Neurosurg. 2011 Jul; 115 (1): 3–8. doi: 10.3171/2011.2.JNS10998.
8. Idoate M.A., Diez Valle R., Echeveste J., Tejada S. Pathological characterization of the glioblastoma border as shown during surgery using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence. Neuropathology. 2011 Dec; 31 (6): 575–82. doi: 10.1111/j.1440-1789.2011.01202.x.
9. Teixidor P., Arráez M.A., Villalba G., Garcia R., Tardáguila M., González J.J., Rimbau J., Vidal X., Montané E. Safety and Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid for High Grade Glioma in Usual Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. PLoS One. 2016 Feb 17; 11 (2): e0149244. doi: 10.1371/journal.pone.0149244.
10. Roberts D.W., Valdés P.A., Harris B.T., Hartov A., Fan X., Ji S., Leblond F., Tosteson T.D., Wilson B.C., Paulsen K.D. Glioblastoma Multiforme Treatment with Clinical Trials for Surgical Resection (Aminolevulinic Acid). Neurosurg Clin N Am. 2012 Jul; 23 (3): 371–7. doi: 10.1016/j.nec.2012.04.001.
11. Piccirillo S.G., Dietz S., Madhu B., Griffiths J., Price S.J., Collins V.P., Watts C. Fluorescence-guided surgical sampling of glioblastoma identifies phenotypically distinct tumour-initiating cell populations in the tumour mass and margin. Br J Cancer. 2012 Jul 24; 107 (3): 462–8. doi: 10.1038/bjc.2012.271.
12. Vogelbaum M.A., Jost S., Agbi M.K., Heimberger A.B., Sampson J.H., Wen P.Y., Macdonald D.R., Van den Bent M.J., Chang S.M. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas; Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) working group. Neurosurg. 2012 Jan; 70 (1): 234–43. doi: 10.1227/NEU.0b013e318223f5a7.
13. Schucht P., Beck J., Abu-Isa J., Anderegg L., Murek M., Seidel K., Stieglitz L., Raabe A. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-ALA intraoperative fluorescence imaging and brain mapping. Neurosurg. 2012 Nov; 71(5): 927–35; discussion 935–6. doi: 10.1227/NEU.0b013e31826d1e6b.
14. Гайтан А.С., Кривошапкин А.Л., Каньгин В.В., Валентик А.В., Караськов А.М. Результаты резекции глиобlastом головного мозга с применением комбинированной флуоресцентной навигации. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014; 18 (2): 37–41.
15. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J.; ALA-Glioma Study Group. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol. 2008; 7: 392–401.
16. Feigl G.C., Ritz R., Moraes M., Klein J., Ramina K., Gharabaghi A., Krischek B., Danz S., Bornemann A., Liebsch M., Tatagiba M.S. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. J Neurosurg. 2010 Aug; 113 (2): 352–7. doi: 10.3171/2009.10.JNS09447.
17. Della Puppa A., De Pellegrin S., d'Avella E., Gioffrè G., Rossetto M., Gerardi A., Lombardi G., Manara R., Munari M., Saladini M., Scienza R. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. Acta Neurochir (Wien). 2013 Jun; 155(6): 965–72; discussion 972. doi: 10.1007/s00701-013-1660-x.
18. Diez Valle R., Slof J., Galván J., Arza C., Romariz C., Vidal C.; VISIONA study researchers. VISIONA study researchers. Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain. Neurologia. 2014 Apr; 29 (3): 131–8. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.004.
19. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., Duffau H., Berger M.S. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2012 Jul 10; 30 (20): 2559–65. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818.
20. Chang E.F., Clark A., Smith J.S., Polley M.Y., Chang S.M., Barbaro N.M., Parsa A.T., McDermott M.W., Berger M.S. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. J Neurosurg. 2011 Mar; 114 (3): 566–73. doi: 10.3171/2010.6.JNS091246.
21. Hervey-Jumper S.L., Li J., Lau D., Molinaro A.M., Perry D.W., Meng L., Berger M.S. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. J Neurosurg. 2015; 123: 325–339.
22. Бывальцев В.А., Яруллина А.И., Степанов И.А., Шапиков К.В. Резекция глиобlastомы с применением комбинированной флуоресцентной навигации. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015; 138 (7): 128–132.

Поступила 11.11.17
Принята в печать 2.04.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий курсом нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет; главный нейрохирург, «ОАО РЖД»; руководитель центра нейрохирургии, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский»; заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии, Иркутский научный центр хирургии и травматологии; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (г. Иркутск, Россия). E-mail: byval75vadim@yandex.ru. SPIN-код: 5996-6477.

Степанов Иван Андреевич, аспирант курса нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-код: 5485-6316.

Кичигин Александр Иванович, аспирант курса нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). E-mail: sam@211mail.ru. SPIN-код: 6896-8385.

OUTCOMES OF 5-ALA FLUORESCENCE-GUIDED SURGERY FOR HIGH GRADE GLIOMAS

V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4}, I.A. Stepanov¹, A.I. Kichigin¹

Irkutsk State Medical University, Ministry of Health, Irkutsk, Russia¹

1, Krasnogo Vosstaniya Str., Irkutsk-664003, Russia. E-mail: byval75vadim@yandex.ru¹

Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy, Irkutsk, Russia²

10, Railways Ltd., Botkina Str., Irkutsk-664082, Russia²

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³

1, Bortsov Revolutsii Str., Irkutsk-664003, Russia³

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education microdistrict, Irkutsk, Russia⁴

100, Yubileiniy, Irkutsk-664049, Russia⁴

Abstract

High grade gliomas (HGG) are the most aggressive primary brain tumors. The extent of resection (EOR) is proved to be an important prognostic factor in patients with HGG. There are no yet published studies on the use of fluorescent-guided resection using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in HGG surgery, based on the comparison of neuroimaging characteristics, intraoperative parameters and clinical outcomes. **The purpose** of this study was to analyze the results of 5-ALA fluorescent-guided resection in patients with HGG by comparing neuroimaging characteristics, intraoperative parameters and clinical outcomes. **Material and methods.** The study included 48 patients (30 men and 18 women) aged 35 to 76 years (mean age 47.3 ± 8.4 years) with newly diagnosed HGG. The patients underwent fluorescent-guided surgery that permitted the intraoperative visualization of malignant glioma tissue and supported the neurosurgeon with real-time guidance for differentiating tumor from normal brain. The Karnofsky performance status (KPS) was assessed. **Results.** The maximum EOR (90–98 %) was achieved in 40 (83.3 %) patients with newly diagnosed HGG. The maximum EOR was performed in 28 (58.3 %) patients with glioblastomas and in 12 (25 %) patients with grade III gliomas ($p=0.408$). In addition, the maximum EOR was achieved by microneurosurgical removal of 9 (18.75 %) HGGs having a volume of $\geq 9 \text{ cm}^3$ and 21 (43.75 %) of HGGs with a volume $< 9 \text{ cm}^3$ ($p=0.029$). The tumor boundaries detected by neuronavigation differed by fluorescence data in 28 (58.3 %) patients. The divergence between neuronavigation and 5-ALA fluorescence was reported in 19 (39.5 %) patients with glioblastomas and in 3 (6.25 %) patients with grade III gliomas ($p=0.014$); and in 9 (39.5 %) and in 14 (29.1 %) patients affected with larger ($\geq 9 \text{ cm}^3$) and smaller ($< 9 \text{ cm}^3$) tumor, respectively ($p=0.677$). Overall, 36 (75 %) patients experienced an improvement in their KPS score, 9 (18.75 %) remained stable, and 3 (6.25 %) declined. **Conclusion.** The use of 5-ALA fluorescence in surgery for HGG makes it possible to achieve the gross total resection in most cases. The localization of HGGs and their size are the most important factors in achieving maximum EOR.

Key words: high grade gliomas, fluorescent navigation, 5-aminolevulinic acid, extent of tumor resection.

REFERENCES

- Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Yarullina A.I., Belykh E.G. Molecular aspects of angiogenesis in glioblastoma. Problems in Oncology. 2017; 63 (1): 19–27. [in Russian]
- Belykh E., Martirosyan N.L., Yagmurlu K., Miller E.J., Eschbacher J.M., Izadyazdanabadi M., Bardonova L.A., Byvaltsev V.A., Nakaji P., Preul M.C. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions. Front Surg. 2016 Oct 17; 3: 55
- Byvaltsev V.A., Stepanov I.A. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade glioblastoma using 5-aminolevulinic acid: a meta-analysis. Siberian journal of oncology. 2017; 16 (4): 54–64. [In Russian]
- Keles G.E., Lamborn K.R., Chang S.M., Prados M.D., Berger M.S. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. J Neurosurg. 2004; 100 (1): 41–46. doi: 10.3171/jns.2004.100.1.0041.
- Chaichana K.L., Jusue-Torres I., Navarro-Ramirez R., Raza S.M., Pascual-Gallego M., Ibrahim A., Hernandez-Hermann M., Gomez L., Ye X., Weingart J.D., Olivi A., Blakeley J., Gallia G.L., Lim M., Brem H., Quinones-Hinojosa A. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. Neuro Oncol. 2014 Jan; 16 (1): 113–22. doi: 10.1093/neuonc/not137.
- Lacroix M., Abi-Said D., Fourney D.R., Gokaslan Z.L., Shi W., DeMonte F., Lang F.F., McCutcheon I.E., Hassenbusch S.J., Holland E., Hess K., Michael C., Miller D., Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg. 2001; 95 (2): 190–198. doi: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.
- Sanai N., Polley M., McDermott M., Parsa A.T., Berger M.S. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: clinical article. J Neurosurg. 2011 Jul; 115 (1): 3–8. doi: 10.3171/2011.2.JNS10998.
- Idoate M.A., Dñez Valle R., Echeveste J., Tejada S. Pathological characterization of the glioblastoma border as shown during surgery using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence. Neuropathology. 2011 Dec; 31 (6): 575–82. doi: 10.1111/j.1440-1789.2011.01202.x.
- Teixidor P., Arróez M.B., Villalba G., García R., Tardóguila M., González J.J., Rimbau J., Vidal X., Montañú E. Safety and Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid for High Grade Glioma in Usual Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. PLoS One. 2016 Feb 17; 11 (2): e0149244. doi: 10.1371/journal.pone.0149244.
- Roberts D.W., Valdus P.A., Harris B.T., Hartov A., Fan X., Ji S., Leblond F., Tosteson T.D., Wilson B.C., Paulsen K.D. Glioblastoma Treatment with Clinical Trials for Surgical Resection (Aminolevulinic Acid). Neurosurg Clin N Am. 2012 Jul; 23 (3): 371–7. doi: 10.1016/j.nec.2012.04.001.
- Piccirillo S.G., Dietz S., Madhu B., Griffiths J., Price S.J., Collins V.P., Watts C. Fluorescence-guided surgical sampling of glioblastoma identifies phenotypically distinct tumour-initiating cell populations in the tumour mass and margin. Br J Cancer. 2012 Jul 24; 107 (3): 462–8. doi: 10.1038/bjc.2012.271

12. Vogelbaum M.A., Jost S., Aghi M.K., Heimberger A.B., Sampson J.H., Wen P.Y., Macdonald D.R., Van den Bent M.J., Chang S.M. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas; Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) working group. *Neurosurg.* 2012 Jan; 70 (1): 234–43. doi: 10.1227/NEU.0b013e318223f5a7.
13. Schucht P., Beck J., Abu-Isa J., Anderegg L., Murek M., Seidel K., Stieglitz L., Raabe A. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-ALA intraoperative fluorescence imaging and brain mapping. *Neurosurg.* 2012 Nov; 71(5): 927–35; discussion 935–6. doi: 10.1227/NEU.0b013e31826d1e6b.
14. Gaytan A.S., Krivoschapkin A.L., Kanygin V.V., Valentik A.V., Karaskov A.M. Results of brain glioblastoma resection using combined fluorescent navigation. *Blood Circulation Pathology and Cardiosurgery.* 2014; 18 (2): 37–41. [in Russian]
15. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J.; ALA-Glioma Study Group. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008; 7: 392–401.
16. Feigl G.C., Ritz R., Moraes M., Klein J., Ramina K., Gharabaghi A., Krischek B., Danz S., Bornemann A., Liebsch M., Tatagiba M.S. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg.* 2010 Aug; 113 (2): 352–7. doi: 10.3171/2009.10.JNS09447.
17. Della Puppa A., De Pellegrin S., d'Avella E., Gioffru G., Rossetto M., Gerardi A., Lombardi G., Manara R., Munari M., Saladini M., Scienza R. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2013 Jun; 155(6): 965–72; discussion 972. doi: 10.1007/s00701-013-1660-x.
18. Dhez Valle R., Slof J., Galvón J., Arza C., Romariz C., Vidal C.; VISIONA study researchers. Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain (The VISIONA study). *Neurologia.* 2014 Apr; 29 (3): 131–8. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.004.
19. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., Duffau H., Berger M.S. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10; 30 (20): 2559–65. doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818.
20. Chang E.F., Clark A., Smith J.S., Polley M.Y., Chang S.M., Barbaro N.M., Parsa A.T., McDermott M.W., Berger M.S. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. *J Neurosurg.* 2011 Mar; 114 (3): 566–73. doi: 10.3171/2010.6.JNS091246.
21. Hervey-Jumper S.L., Li J., Lau D., Molinaro A.M., Perry D.W., Meng L., Berger M.S. Awake craniotomy to maximize: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg.* 2015; 123: 325–339.
22. Byvaltsev V.A., Yarullina A.I., Stepanov I.A., Shashkov K.V. Glioblastoma resection using fluorescence navigation. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2015; 138 (7): 128–132. [in Russian]

Received 11.11.17
Accepted 2.04.18

ABOUT THE AUTHORS

Vadim A. Byvaltsev, MD, DSc, Head Neurosurgery Department, Irkutsk State Medical University; Head of Neurosurgery Center of Road Clinical Hospital, Head of Neurosurgery Department of Irkutsk Surgery and Traumatology Center; Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: byval75vadim@yandex.ru. SPIN-code: 5996-6477.

Ivan A. Stepanov, Postgraduate, Neurosurgery Department, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-code: 5485-6316.

Alexander I. Kichigin, Postgraduate, Neurosurgery Department, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: sam@211mail.ru. SPIN-code: 6896-8385.