

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 77 – 84

S. K. Akshulakov, N. A. Ryskeldiyev, A. Zh. Doskaliyev,
R. Zh. Auezova, D. K. Teltayev, Kh. A. Mustafin, M. A. Tleubergenov,
A. Ye. Moldabekov, N. A. Sygai, K. K. Akhmetov, N. S. Mustafina

«National Centre for Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan.

E-mail: serik.akshulakov@nmh.kz, nurzhan.ryskeldiev@nmh.kz, aidos.doskaliev@nmh.kz,
raushan.auezova@nmh.kz, daniyar.teltaev@nmh.kz, halit.mustafin@nmh.kz, muratbek.tleubergenov@nmh.kz,
aidos.moldabekov@nmh.kz, nurzat.sygai@nmh.kz, kanat.ahmetov@nmh.kz, nazerke.mustafina@nmh.kz

FLUORESCENCE-GUIDED SURGICAL TREATMENT METHOD FOR THE REMOVAL OF HIGH GRADE GLIAL TUMORS

Abstract. Modern achievements in neurosurgery and chemoradiotherapy for the past 10 years have significantly improved the understanding of the biology and genetics of tumors; however, the prognosis for patients with cancerous gliomas remains unfavourable. According to the data of previous studies, it was revealed that total removal of tumors was only achieved in less than 20-30% of patients. The fluorescence of tumor tissue increases the quality of visualization during surgery using modified microscope. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is a drug that leads to accumulation of fluorescent protoporphyrins in cancerous glial cells. The first intraoperative fluorescence navigation in Kazakhstan was used in the Department of Pathology of the central nervous system (PCNS) of National Center of Neurosurgery (NCN). In this article we present the results of 9 treated cases.

Materials and methods. In cases with suspected cancerous glioma, the removal of tumors with fluorescence was performed by microsurgical method. Patients received 5-ALA (Gliolan) two hours before surgery. All patients had a postoperative computer tomography or cerebral magnetic resonance imaging scan within 72 hours to evaluate residual tumor volume.

Results. 9 patients with cancerous gliomas underwent microsurgical removal of tumors with fluorescence. Maximum and total resection was achieved in 7 cases (77.8%), subtotal resection in 2 cases (22.2%).

Conclusion. The intraoperative navigation fluorescence increases total removal of high grade glial brain tumors. However, the number of cases does not allow conducting a comparative analysis with other studies.

Keywords: gliomas, resection, neuronavigation, fluorescence.

ӘОЖ 616-006.484-089

С. К. Акшулаков, Н. А. Рыскельдиев, А. Ж. Доскалиев,
Р. Ж. Ауэзова, Д. К. Тельтаев, Х. А. Мустафин, М. А. Тлеубергенов,
А. Е. Молдабеков, Н. А. Сыгай, К. К. Ахметов, Н. С. Мустафина

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

ФЛУОРЕСЦЕНТТІ НАВИГАЦИЯ ТӘСІЛІ АРҚЫЛЫ ҚАТЕРЛІЛІГІ ЖОҒАРҒЫ ДЕҢГЕЙДЕГІ ГЛИАЛЬДІ ІСІКТЕРДІ ЕМДЕУ

Аннотация. Нейрохирургиядағы және химиялық сәулемен емдеудегі соңғы онжылдықтағы жетістіктерге, сонымен қатар ісіктердің биологиясы мен генетикасы туралы түсініктің айтарлықтай жақсарғаны қатерлі глиомалары бар пациенттер үшін сауығудың болжамдары көңіл көншітерліктей емес. Алдыңғы зерттеулер ісіктердің пациенттердің 20–30%-нан аз мөлшерінде ғана түбегейлі алынатындығын көрсетті. Ісік жасушасының флуоресценциясы модификацияланған микроскоптың қолданылуымен операция барысында визуализациясының сапасын көтереді. 5-аминолевулин қышқылы (5-ALA) қатерлі глиомалардың жасушала-

рында люминесцентті протопорфириндердің қордалауына әкеледі. Қазақстанда алғаш рет интраоперациялық флуоресцентті навигацияны қолдану «Ұлттық нейрохирургия орталығы» (ҰНО) орталық жүйке жүйесінің патологиясы бөлімшесінде (ОЖЖП) басталды. Осы мақалада біз өңделген 9 жағдайларды нәтижелерін ұсынамыз.

Материалдар мен әдістер. Флуоресцентті шолу жасалған ісіктерді микрохирургиялық жолмен алып тастау қатерлі глиомаларға күдіктенген жағдайларда ғана жүргізілді. Операциядан 2 сағат бұрын пациенттер 5-ALA (глиолан) қабылдады. Ісіктің қалған көлемін анықтау үшін операциядан кейінгі 72 сағат ішінде компьютерлік немесе магнитті-резонансты томография жасалды.

Нәтижелері. Қатерлі глиомалары бар флуоресцентті навигацияны қолдану кезінде түбегейлі және барынша резекциялауға 7 жағдайда (77,8%), субтотальды резекцияға 2 жағдайда (22,2%) қол жеткізілді.

Қорытынды. Интраоперациялық флуоресцентті навигацияны қолдану мидағы қатерлілігі жоғарғы деңгейдегі глиальді ісіктерді түбегейлі алып тастауды арттырады. Алайда, жасалған операциялардың саны басқа да зерттеулердің деректерімен салыстырмалы талдау жасауға мүмкіндік бермейді.

Түйін сөздер: глиомалар, резекция, нейронавигация, флуоресценция.

Кіріспе. Нейроэпителиальді ісіктер орталық жүйке жүйесінің глиальді жасушаларынан туындайды, көбіне глиомалармен (олигодендроглиомалар, астроцитомалар және глиобластомалар) көрсетіледі және мидың айтарлықтай кең таралған бастапқы ісіктері болып табылады. Олар гистологиялық типі, қатерлілік деңгейі, орналасуы, молекулярлы-генетикалық сипаттамасы және жүргізілген ем нәтижелілігі бойынша ерекшеленеді [1].

Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымының (ДДСҰ) 2007 жылғы классификациясы негізінде, гистологиялық критерийлердің ескерілуімен нейроэпителиальді ісіктер қатерсіз және қатерлі ісіктерге бөлінеді [2]. Қатерлі ісіктері бар пациенттердің сауығу болжамы өте нашар. Бүгінгі күні мұндай жағдайларды емдеу қайталама хирургиялық араласулар мен химиялық сәулемен емдеумен шектеледі.

Қатерлілігі жоғарғы деңгейдегі глиомалар миды қоршайтын паренхималардың диффузды инфильтрациясымен сипатталады [4]. Айтарлықтай агрессиялы жолмен алып тастау үдемесіз тірі қалудың көптігін көрсетеді және ісікті субтотальді және ішінара резекциялаумен салыстырғанда жалпы тірі қалудың айтарлықтай артатындығын болжайды [5]. Түбегейлі алып тастау аталған ісіктің масс-әсерін төмендетеді, бұл пациенттің функциональды статусын жақсартады, сонымен қатар гистологиялық диагноз қою үшін қажетті тін көлемін алуға септігін тигізеді. Бұған қарамастан, миды қоршаған паренхимаға ісік жасушалардың микроскоппен кіргізілуімен пайда болған ісік жиектерінің айқын еместігінен операция толық сауықтыруға алып келмейді [6].

Бұдан өзге, хирургиялық ену жолы мен резекция деңгейі функциональды маңызды аумақтарға ісіктің жақын орналасуына да байланысты. Алдыңғы зерттеулер ісіктердің пациенттердің 20–30%-нан аз мөлшерінде ғана түбегейлі алынатындығын көрсетті [7-9]. Инфильтрациялы түрде өсуші ісік жасушаларын операция уақытында ми тінінен ажырату күрделі, бұл ісіктің қалған көлемін бағалауды қиындатады. Функциональды маңызды аумақтарға жақын орналасқан глиомалар үшін ісіктің барынша үлкен көлемін неврологиялық тапшылықтың туындау қатерін мейлінше азайтумен қалай алып тастау мүмкіндігі туралы сұрақ туындайды [10-12].

Соңғы онжылдықта операциялық емдеудің нәтижелерін жақсарту үшін нейронавигация [13], интраоперациялық магнитті-резонансты томография [14, 15], интраоперациялық ультрадыбыстық навигация [16] және т.б. енгізілгендігіне қарамастан осы операцияларды қолдану кезінде хирургиялық емдеу тиімділігінің анализіне арналған рандомезирленген бақыланатын зерттеулер орындалған жоқ.

5-ALA гемоглобиннің табиғи түрдегі биохимиялық негізін қалаушы болып табылады және флуоресцентті порфириндердің синтезі мен қордалануын туындатады. Аталған қасиет қатерлі глиомаларды жоюға арналған метаболикалық маркер ретінде пайдаланылды [17-19]. Порфирин флуоресценциясына көк фильтрлі операциялық микроскопты қолданумен көзбен шолу жасауға болады. ҰНО-ның ОЖЖП бөлімшесінде Қазақстанда алғаш рет қатерлі глиомаларды операциялық емдеу кезінде флуоресцентті навигацияға арналған түрлі-түсті фильтрі бар операциялық микроскопты қолдану басталды. Бұл мақалада біз өз тәжірибемізді сипаттаймыз.

Материалдар мен әдістер. Флуоресцентті навигацияның көмегімен оперативті емдеу үшін қатерлі глиомалардың болуына күдік туындаған пациенттер іріктеліп алынды.

Магнитті-резонансты томография (МРТ) жүргізу кезінде контраст жинақталмайтын ортаңғы линияда орналасқан, базальді ганглияларда, мишықта, ми діңгегінде орналасқан ісік жағдайлары, сонымен қатар ісік тінінің биопсиясы қарастырылған жоқ.

Барлық пациенттер жазбаша ақпараттандырылған келісім берді және оларға операцияға дейін мидың МРТ зерттеуі және компьютерлік томография (КТ) жасалды.

Осы деректер бойынша ісіктің функциональды маңызды аумақтарға қатысты орналасуы бағаланды. Операциядан 2 сағат бұрын пациенттер 50 мл стерильді суда ерітілген 1500 мг 5-ALA қабылдады (ұсынылатын доза 20 мг/кг құрайды). Флуоресцентті навигация үшін кіріккен көк фильтрлі микроскоп: Zeiss-Pentero 900 (1-сурет) қолданылды. Операция уақытында гистопатологиялық зерттеулер үшін ісік тіндерінің үлгілері алынды.



1-сурет – Операция флуоресцирленуші тіннің айқын көрінуі үшін күңгірт операция жасау бөлмесінде орындалуда.
«ҰНО»АҚ Операция жасау бөлмесі

Операциядан кейінгі асқынуларды көзбен шолу және ісік қалдығының көлемін бағалау үшін пациенттерге операциядан кейінгі 72 сағат ішінде компьютерлік немесе магнитті-резонансты томография жасалды. Алып тастау деңгейі келесі өлшемдер бойынша бағаланды: түбегейлі жою (ісік тінінің қалдығы 2% төмен), барынша резекция (10% аз) және субтотальды алып тастау (10-нан 30%-ға дейін). Барлық деректер, соның ішінде гистологиялық зерттеулердің нәтижелері, операцияға дейінгі және кейінгі функциональды статус деректер базасына енгізілді.

Нәтижелері. Флуоресцентті навигацияны қолданумен ісіктерді алып тастау бойынша 9 операция жасалды. Барлық жағдайлар кестеге енгізілген. Пациенттердің орта жасы 47,2 жасты құрады. Көзбен шолу деректері бойынша алты жағдайда ісік функциональды маңызды аумақтарға тікелей жақын жерде орналасқан. Түбегейлі резекцияға 9 жағдайдың 5-де қол жеткізілді (55,6%). Ісіктің қалдық көлемін 5-ALA қолданумен жүргізілген бастапқы зерттеулерде алынған деректермен салыстыруға болады. Түбегейлі және барынша резекциялауға 77,8% жағдайда қол жеткізілді.

Пациенттердің функциональды жағдайы (Карновский индексі) операциядан кейін нашарлаған жоқ, ал кейбір жағдайларда жақсарғандығы байқалды. Сенсорлы афазия элементтері бар бір пациентте оперативті емдеуге дейін ісік Вернике орталығына тікелей жақын жерде орналасқан болатын. Операциядан кейінгі кезеңде сенсорлы афазия күшейе түсті, алайда ісікке қарсы терапия

Пациенттер туралы жалпы мәлімет

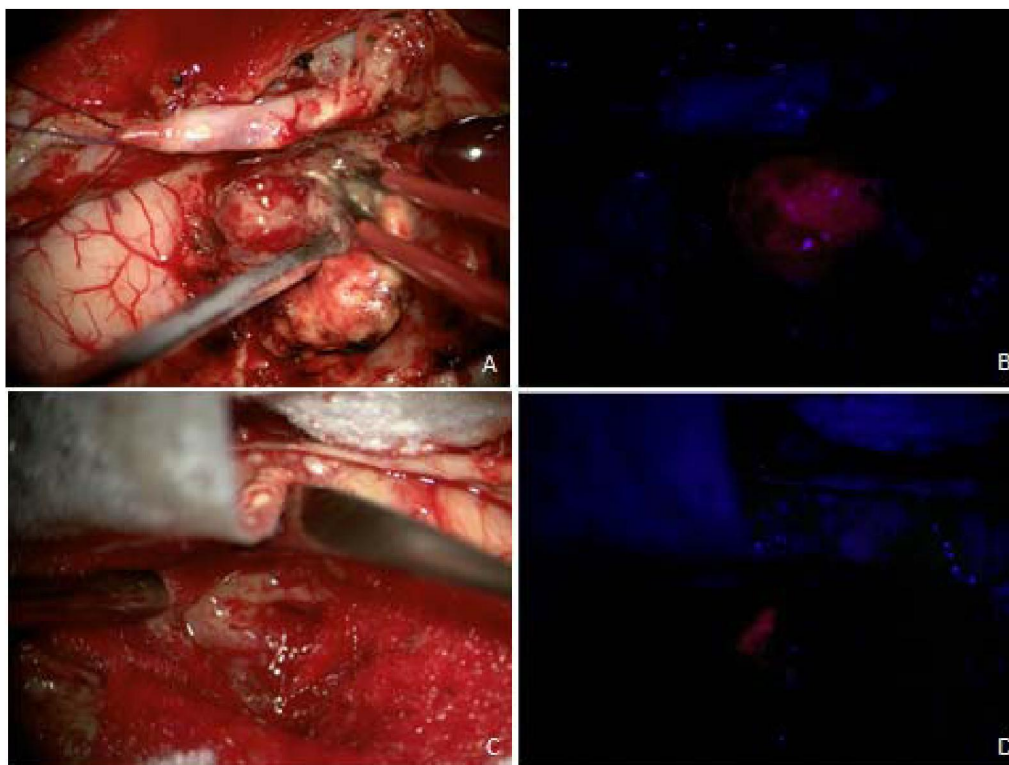
№	Ісіктерді оқшаулау	Пациент- тің жасы және жынысы	Жы- ны- сы	Операцияға дейінгі/н кейінгі Карновский шкаласы бойынша жағдайы	Флуорес- ценция	Алын- нып тасалған ісіктің көлемін бағалау	Операциядан кейінгі пайда болған неврологиялық дефицит	Гистологиялық зерттеулер нәтижесі
1	Сол жақ самай бөлігі	54	Ә	70/70	бозғылт қызғылт	субтотальдіа лып тастау	Моторлық афазия элементтері	АО
2	Оң жақ самай бөлігі	40	Е	70/70	ашық қызғылт	барынша алып тастау	жоқ	АОА
3	Оң жақ маңдай- төбе-самай бөлігі	54	Ә	50/50	ашық қызғылт	субтотальдіа лып тастау	жоқ	Глиобластома
4	Сол жақ маңдай бөлігі	38	Ә	70/70	бозғылт қызғылт	түбегейлі алып тастау	жоқ	АО
5	Сол жақ самай бөлігі	38	Ә	60/60	ашық қызғылт	барынша алып тастау	жоқ	АО
6	Оң жақ самай бөлігі	53	Ә	70/80	ашық қызғылт	түбегейлі алып тастау	жоқ	Глиобластома
7	Сол жақ маңдай- самай бөлігі	58	Ә	70/80	ашық қызғылт	түбегейлі алып тастау	жоқ	Глиобластома
8	Оң жақ төбе бөлігі	46	Ә	70/70	ашық қызғылт	барынша алып тастау	гемипарез	Глиобластома
9	Оң жақ самай бөлігі	44	Е	60/80	ашық қызғылт	түбегейлі алып тастау	жоқ	АА
АО = Анапластикалық олигодендроглиома. АОА = Анапластикалық олигоастроцитомы. АА = Анапластикалық астроцитомы.								

аясында симптоматика едәуір төмендеді. Бір пациентте метастаздалған ісіктің флуоресцентті агентінің қордаланғандығы байқалды, бұл жағдай біздің тарапымыздан қарастырылмады. Барлық пациентте ісік тіні операция кезінде флуоресцирленді. Екі жағдайда жарқырау айтарлықтай анық болмады (2- және 3-сурет). Бірде-бір пациентте жанама әсерлер байқалмады, мұны оперативті емдеуден кейінгі жасалған қанның биохимиялық талдауы растады.

Талқылау. Түбегейлі және барынша резекция 77,8% жағдайға жетті, бұл ертеректе алынған нәтижелерге жақындады. Алайда, операциялардың саны бірінші зерттеулермен 5-ALA В.Штуммердің [20] салыстыруды өткізу үшін жеткілікті емес, түбегейлі және барынша резекция бірінші ретте 88% пациентте болатын.

Жақында жасалған зерттеулер ІІ деңгейге жатады және қатерлі глиомаларды [20-22] операциялық емдеудің барынша циторедуктивті хирургиясының болжалды маңыздылығын растайды. Дегенмен, бүгінгі күні барлық зерттеулер хирургияның түбегейлі маңыздылық деңгейі туралы қорытындыларға келе бермейді. Соның ішінде контраст жинақтаған ісіктің қай бөлігі болжамға қаншалықты әсер беретіндігі және резецирленген болуы керектігі түсініксіз болып қалады. 2011 жылы Journal of Neurosurgery [23] глиобластомалар диагностикаланған 500 пациенттің зерттеулері жаңа маңызды қорытындыларға әкелді. Тірі қалудың барынша басымдылығы ісіктердің 78% резекциясы деңгейімен субтотальді резекцияларда байқалды, ал ал тірі қалудың сатылық жақсаруы 95–100% диапазонында көрінді. Бірінші рет В.Штуммердің 5-ALA зерттеуінде және басқа да ұқсас мәліметтердің келесі талдауларында ісіктерді флуоресцентті алып тастау қауіпсіз екендігі көрсетілді және сол уақытта неврологиялық бұзылыстардың [20, 23] уақытша ұлғайғандығы жоғары қауіп-қатерді алып жүреді. Әсіресе неврологиялық дефициттері бар пациенттер үшін. Әлдебір қорытындыларды жасау үшін бізбен жасалған операциялар өте аз, бірақ ол неврологиялық тапшылығы бар пациенттерге қарағанда жиірек, операциядан кейін неврологиялық нашарлаудың даму қаупін растайды.

Бұл ісіктерді алып тастау кезінде нақты визуальды нақтылану мүмкіндігі бар, түпкі нәтижесінде ісіктің түбегейлі резекциясын өткізуге мүмкіндік беретін операторлардың аса батыл іс-әрекеттері бойынша болуы ықтимал.



2-сурет – Флуоресцентті навигациямен ісіктерді микрохирургиялық алып тастау: А – түрлі-түсті фильтрсыз микроскоп арқылы ісіктердің интраоперациялық түрі; В – ісік тінінің ашық-қызылт флуоресценциясы; С – Алынып тасталған ісік ұясының түбінде қалдық ісіктері бар ми тінінің ісінуі; D – қалдық ісік тіндерінің флуоресценциясы

Рандомизирлік зерттеу көрсеткендей, 5-ALA флуоресцентті навигацияны қолданумен қатерлі глиомаларды алып тастау ісіктердің түбегейлі резекциясы бар науқастардың санын арттырады және 6 айға [20] дейін асқынусыз өміршеңдік көрсеткіштерін жақсартады. Дегенмен, қатерлі глиомаларды алып тастау кезінде флуоресценцияны кеңінен қолдануды шектейтін кейбір себептер бар. Соның ішінде препаратты анестезия басталғанға дейін 2–4 сағат бұрын ішуге беру қажет, келесі 24 сағат бойы терінің жоғары сезімталдығына [24] байланысты жарық бөлме сәулесімен немесе күн сәулесі бар пациенттермен тікелей қарым-қатынаста болудан қашық болу қажет, сондай ақ 5-ALA препараты әжептәуір қымбат.

Қатерлі глиомаларды флуоресцентті навигацияның көмегімен алып тастаудың тағы бір мүмкіндігі флуоресцеин бояғышын пайдалану болып табылады. Флуоресцеин натриясы едәуір арзан тұрады және аз жанама әсерімен [25–28] көздің ішкі тор қабығына ангиография кезінде венаішілік енгізудегі офтальмология саласының диагностикалық аспабы ретінде қолданылады. Гематоэнцефалиялық тосқауылы [29] бұзылған мидың патологиялық тініне ену қасиетінің арқасында миішілік ісіктердің ашық биопсиясы кезінде оны қолдану 1948 жылдан бастап зерттеле басталды. Бірнеше баяндамаларда флуоресцентті навигацияны қолданумен қатерлі глиомаларды [30] алып тастау кезінде флуоресцеинді пайдалану ұсынылған болатын. Алайда, гематоэнцефалиялық тосқауылы бұзылған мидың патологиялық тініне флуоресцеиннің ену қасиеті мүмкіндігіне байланысты ісіктерді бояп қана қоймайды, тіпті қалыпты тіндер де шамалы зақымдалғаннан кейін 5-ALA қарағанда порфториннің флуоресценциясын сол ісік жасушасынан [31] да тікелей бояйды.

Қорытынды. Түбегейлі және барынша резекция 77,8% пациентте жетті. Флуоресцентті навигациясы бар өткізілген операциялардың саны салыстырмалы талдау жасауға мүмкіндік бермейді, бірақ біздің қорытындыларымыздың ертеректе зерттеу институттарындағы алынған нәтижеге жақын екендігін көрсетеді. Соңғы басылымдарда қатерлі глиомалары бар пациенттерде агрессивті циторедуктивті хирургияның рөліне дәлелдер көп. Қатерлі глиомаларды алып тастау кезінде флуоресцентті навигация үшін флуоресцеин натриясын қолдану ісік тінінің дәл визуальді нақтылануына мүмкіндік бермейді.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Ohgaki H, Kleihues P. (2009) Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci*, 100:2235-2241. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01308.x
- [2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114:97-109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4
- [3] Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. (2012) Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*, 3:709-722. ISSN: 1949-2553
- [4] Grimm SA, Pfiffner TJ. (2013) Anaplastic astrocytoma. *Curr Treat Options Neurol*, 15:302-315. DOI: 10.1007/s11940-013-0228-7
- [5] Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. (2008) Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*, 26:1338-1345. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9337
- [6] Grier JT, Batchelor T. (2006) Low-grade gliomas in adults. *Oncologist*, 11:681-693. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-681
- [7] Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery*, 34:45-60; discussion 60-41. ISSN: 0148-396X
- [8] Vecht CJ, Avezaat CJ, van Putten WL, Eijkenboom WM, Stefanko SZ. (1990) The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53:466-471. doi: 10.1136/jnnp.53.6.466
- [9] Kowalczyk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G, Erickson RK, Hekmatpanah J, et al. (1997) Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery*, 41:1028-1036; discussion 1036-1028. DOI: 10.1097/00006123-199711000-00004
- [10] Johnson DR, Galanis E. (2013) Incorporation of prognostic and predictive factors into glioma clinical trials. *Curr Oncol Rep*, 15:56-63. DOI: 10.1007/s11912-012-0279-z
- [11] Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, et al. (2011) Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *Clinical article. J Neurosurg*, 114:587-594. DOI: 10.3171/2010.8.JNS1081
- [12] Dützmans S, Gefeller F, Bink A, Quick J, Franz K, Seifert V, et al. (2012) Risk of ischemia in glioma surgery: comparison of first and repeat procedures. *J Neurooncol* 2012, 107:599-607. DOI: 10.1007/s11060-011-0784-1
- [13] Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M, Heuer C, Staubert A, Tronnier VM, et al. (2000) The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurol Res*, 22:354-360. ISSN: 0161-6412
- [14] Kubben PL, terMeulen KJ, Schijns OE, terLaak-Poort MP, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. (2011) Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol*, 12:1062-1070. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70130-9
- [15] Nimsy C, Ganslandt O, Buchfelder M, Fahlbusch R. (2006) Intraoperative visualization for resection of gliomas: the role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI. *Neurol Res*, 28:482-487. DOI: 10.1179/016164106X115125
- [16] Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, Gronningsaeter A, NagelhusHernes TA. (2002) Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery*, 50:804-812; discussion 812. DOI: 10.1097/00006123-200204000-00022
- [17] Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. (2000) Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*, 93:1003-1013. DOI: 10.3171/jns.2000.93.6.1003
- [18] Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O, et al. (1998) In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *J PhotochemPhotobiol B*, 45:160-169. DOI: 10.1016/S1011-1344(98)00176-6
- [19] Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, et al. (1998) Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery*, 42:518-525; discussion 525-516. DOI: 10.1097/00006123-199803000-00017
- [20] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*, 7:392-401. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
- [21] Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. (2008) Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62:564-576; discussion 564-576. DOI: 10.1227/01.neu.0000317304.31579.17
- [22] Stummer W, Kamp MA. (2009) The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol*, 22:645-649. ISSN: 13507540
- [23] Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, et al. (2011) Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Clinical article. J Neurosurg*, 114:613-623. DOI: 10.3171/2010.3.JNS097
- [24] Tonn JC, Stummer W. (2008) Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. *Clin Neurosurg*, 55:20-26. ISSN: 0069-4827
- [25] Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. (2006) Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Experiment Ophthalmol*, 34:33-38. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2006.01136.x
- [26] Kwitrovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al. (1991) Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology*, 98:1139-1142. ISSN: 0161-6420

- [27] Novotny HR, Alvis DL. (1961) A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*,24:82-86. doi: 10.1161/01.CIR.24.1.82
- [28] Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. (1986) Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*,93:611-617.ISSN: 0161-6420
- [29] Moore GE, Peyton WT. (1948) The clinical use of fluorescein in neurosurgery; the localization of brain tumors. *J Neurosurg*,5:392-398. ISSN: 0022-3085
- [30] Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T. (1998) Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery: a technical note and preliminary report. *Surg Neurol*,50:41-48; discussion 48-49.ISSN: 0090-3019
- [31] Schwake M, Stummer W, Suero Molina EJ, Wölfer J. (2015) Simultaneous fluorescein sodium and 5-ALA in fluorescence-guided glioma surgery. *ActaNeurochir (Wien)*,157:877-879.DOI: 10.1007/s00701-015-2401-0

REFERENCES

- [1] Ohgaki H, Kleihues P. (2009) Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci*,100:2235-2241.DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01308.x
- [2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al.(2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*,114:97-109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4
- [3] Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. (2012) Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*,3:709-722.ISSN: 1949-2553
- [4] Grimm SA, Pfiffner TJ. (2013) Anaplastic astrocytoma. *Curr Treat Options Neurol*,15:302-315. DOI: 10.1007/s11940-013-0228-7
- [5] Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. (2008) Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*,26:1338-1345. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9337
- [6] Grier JT, Batchelor T. (2006) Low-grade gliomas in adults. *Oncologist*,11:681-693. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-681
- [7] Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery*,34:45-60; discussion 60-41.ISSN: 0148-396X
- [8] Veht CJ, Avezaat CJ, van Putten WL, Eijkenboom WM, Stefanko SZ. (1990) The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53:466-471doi:10.1136/jnnp.53.6.466.
- [9] Kowalczyk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G, Erickson RK, Hekmatpanah J, et al. (1997) Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery*,41:1028-1036; discussion 1036-1028.DOI: 10.1097/00006123-199711000-00004
- [10] Johnson DR, Galanis E. (2013) Incorporation of prognostic and predictive factors into glioma clinical trials. *CurrOncol Rep*, 15:56-63.DOI: 10.1007/s11912-012-0279-z
- [11] Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, et al. (2011) Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *Clinical article. J Neurosurg*, 114:587-594.DOI: 10.3171/2010.8.JNS1081
- [12] Dützmann S, Gefßler F, Bink A, Quick J, Franz K, Seifert V, et al. (2012) Risk of ischemia in glioma surgery: comparison of first and repeat procedures. *J Neurooncol* 2012,107:599-607.DOI: 10.1007/s11060-011-0784-1
- [13] Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M, Heuer C, Staubert A, Tronnier VM, et al. (2000) The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurol Res*,22:354-360.ISSN: 0161-6412
- [14] Kubben PL, terMeulen KJ, Schijns OE, terLaak-Poort MP, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. (2011) Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol*,12:1062-1070. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70130-9
- [15] Nimsy C, Ganslandt O, Buchfelder M, Fahlbusch R. (2006) Intraoperative visualization for resection of gliomas: the role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI. *Neurol Res*,28:482-487.DOI: 10.1179/016164106X115125
- [16] Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, Gronningsaeter A, NagelhusHernes TA. (2002) Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery*,50:804-812; discussion 812.DOI: 10.1097/00006123-200204000-00022
- [17] Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. (2000) Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*, 93:1003-1013.DOI: 10.3171/jns.2000.93.6.1003
- [18] Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O, et al. (1998) In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *J PhotochemPhotobiol B*,45:160-169.DOI: 10.1016/S1011-1344(98)00176-6
- [19] Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, et al. (1998) Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery*,42:518-525; discussion 525-516.DOI: 10.1097/00006123-199803000-00017
- [20] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*,7:392-401.DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
- [21] Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. (2008) Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*,62:564-576; discussion 564-576. DOI: 10.1227/01.neu.0000317304.31579.17

- [22] Stummer W, Kamp MA. (2009) The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol*, 22:645-649. ISSN: 13507540
- [23] Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, et al. (2011) Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Clinical article. J Neurosurg*, 114:613-623. DOI: 10.3171/2010.3.JNS097
- [24] Tonn JC, Stummer W. (2008) Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. *Clin Neurosurg*, 55:20-26. ISSN: 0069-4827
- [25] Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. (2006) Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Experiment Ophthalmol*, 34:33-38. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2006.01136.x
- [26] Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al. (1991) Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology*, 98:1139-1142. ISSN: 0161-6420
- [27] Novotny HR, Alvis DL. (1961) A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*, 24:82-86. doi: 10.1161/01.CIR.24.1.82
- [28] Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. (1986) Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*, 93:611-617. ISSN: 0161-6420
- [29] Moore GE, Peyton WT. (1948) The clinical use of fluorescein in neurosurgery; the localization of brain tumors. *J Neurosurg*, 5:392-398. ISSN: 0022-3085
- [30] Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T. (1998) Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery: a technical note and preliminary report. *Surg Neurol*, 50:41-48; discussion 48-49. ISSN: 0090-3019
- [31] Schwake M, Stummer W, Suero Molina EJ, Wölfer J. (2015) Simultaneous fluorescein sodium and 5-ALA in fluorescence-guided glioma surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 157:877-879. DOI: 10.1007/s00701-015-2401-0

**С. К. Акшулаков, Н. А. Рыскельдиев, А. Ж. Доскалпиев, Р. Ж. Ауэзова,
Д. К. Тельтаев, Х. А. Мустафин, М. А. Тлеубергенов,
А. Е. Молдабеков, Н. А. Сыгай, К. К. Ахметов, Н. С. Мустафина**

АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан

МЕТОД ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Аннотация. Современные достижения за последние десятилетия в нейрохирургии и химиолучевой терапии значительно улучшили понимание биологии и генетики опухолей, однако прогноз для пациентов со злокачественными глиомами остается неблагоприятным. По данным мировых исследований выявлено, что тотально опухоль удаляется менее чем у 20–30% пациентов. Флуоресценция опухолевой ткани повышает качество визуализации в ходе операции с использованием модифицированного микроскопа. 5-аминолевулиновая кислота (5-ALA) является препаратом, который приводит к накоплению люминесцентных протопорфиринов в клетках злокачественных глиом. Впервые интраоперационная флуоресцентная навигация в Казахстане была применена на базе отделения патологии центральной нервной системы (ПЦНС) Национального центра нейрохирургии. В статье мы представляем результаты 9 пролеченных случаев.

Материалы и методы. Микрохирургическое удаление опухолей с флуоресцентной визуализацией было проведено в тех случаях, когда подозревались злокачественные глиомы. За два часа до оперативного лечения пациенты получали 5-ALA (глиолан). Для того чтобы оценить остаточный объем опухоли, в течение 72 часов после операции была проведена компьютерная или магнитно-резонансная томография.

Результаты. При применении флуоресцентной навигации со злокачественными глиомами тотальная и максимальная резекция были достигнуты в 7 случаях (77,8%), субтотальная резекция в 2 случаях (22,2%).

Заключение. Применение интраоперационной флуоресцентной навигации увеличивает тотальность удаления глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности. Однако количество проведенных операций не позволяет провести сравнительный анализ с данными других исследований.

Ключевые слова: глиомы, резекция, нейронавигация, флуоресценция.