

А.С. Гайтан, А.Л. Кривошапкин, В.В. Каныгин*, А.В. Валентик, А.М. Караськов

Результаты резекции глиобластом головного мозга с применением комбинированной флуоресцентной навигации

ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, Новосибирск, ул. Речуновская, 15, journal@meshalkin.ru
* ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

УДК 616.831-006.484
БАК 14.01.18

Поступила в редакцию 20 мая 2014 г.

© А.С. Гайтан,
А.Л. Кривошапкин,
В.В. Каныгин,
А.В. Валентик,
А.М. Караськов, 2014

Показано, что резекция глиобластомы (ГБ) с использованием флуоресцентной навигации на основе 5-аминолевулиновой кислоты позволяет радикальнее удалять опухоль, что приводит к увеличению общей продолжительности жизни оперированных пациентов. Изучены ближайшие послеоперационные результаты резекции ГБ головного мозга с использованием разработанного авторами способа комбинированной флуоресцентной навигации, заключающегося в сочетании использования операционного микроскопа и эндоскопа в режиме фотодинамической диагностики. 80 пациентов, страдающих ГБ головного мозга, оперированы на базе двух независимых нейрохирургических центров. Группа контроля – 40 пациентов, оперированных с использованием МРТ-нейронавигации и операционного микроскопа в режиме стандартного белого освещения. Основная – 40 пациентов, оперированных с использованием комбинированной флуоресцентной навигации. МРТ головного мозга с контрастированием (1,5 Т) выполняли до операции и в пределах 72 ч после нее и проводили волюметрический анализ опухоли. Функциональный статус пациентов оценивали за сутки до операции и на десятые сутки после нее. Сравнительная оценка радикальности резекции ГБ с использованием МРТ-нейронавигации и комбинированной флуоресцентной навигации показала, что способ на основе комбинированной флуоресцентной навигации значительно повышает процент тотальной резекции ГБ (27,5 и 65,0%) и улучшает результаты функционального статуса в ближайшем послеоперационном периоде. Ключевые слова: глиобластома; 5-аминолевулиновая кислота; флуоресцентная навигация; тотальная (полная) резекция опухоли головного мозга.

Известно, что глиобластома является самой распространенной и в то же время агрессивной первичной опухолью головного мозга у взрослых, имеющей наиболее неблагоприятный прогноз [1]. Это обусловлено выраженным инфильтративным характером ее роста и множеством молекулярных механизмов защиты клеток новообразования от лечебного воздействия [2]. Стандартом лечения ГБ служит комбинация хирургического воздействия на опухоль с последующим применением химиолучевой терапии [3]. Резекция составляет первый этап в лечении опухоли и определяет эффективность последующей адъювантной терапии. Доказано, что общая выживаемость пациентов с ГБ напрямую зависит от степени радикальности и безопасности ее резекции [4]. При этом хирургическое лечение данного типа новообразований представляет собой весьма непростую задачу и сопоставимо по сложности с оперативными вмешательствами по поводу церебральных артериовенозных мальформаций и аневризм сосудов головного мозга [5]. Улучшение результатов хирургического лечения ГБ

в последнее десятилетие связано с внедрением в клиническую практику операционных микроскопов, позволяющих выполнять интраоперационную флуоресцентную навигацию на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) [6]. Флуоресцентная навигация позволяет более уверенно определять границу роста опухоли и, соответственно, проводить ее более полную резекцию. Однако накопленный опыт показывает, что эффективная резекция ГБ, особенно глубинно расположенных и имеющих сложную конфигурацию ложа, с использованием только операционного микроскопа в качестве источника, активирующего флуоресценцию, бывает затруднительной. Это связано с рассеиванием активирующего флуоресценцию пучка света в глубине операционной раны и падением уровня флуоресценции ткани опухоли [7, 8]. В качестве возможного пути совершенствования результатов резекции ГБ на основе флуоресцентных технологий рассматривается применение эндоскопической техники [9]. Нами разработан «Способ радикального удаления глубинно расположенных глиальных внутримозговых опухолей» (патент РФ №

2457794 от 12.01.2011), лежащий в основе комбинированной флуоресцентной навигации (КФН). В настоящей статье представлены ближайшие послеоперационные результаты резекции ГБ головного мозга на основе КФН.

Материал и методы

Исследование носило проспективный когортный характер и проходило на базе двух независимых центров: нейрохирургического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск Главный ОАО «РЖД» (НХЦ) и центра ангионеврологии и нейрохирургии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (ЦАиН). Исследованы результаты лечения 80 больных с ГБ головного мозга, удовлетворявших следующим критериям включения: наличие документированного диагноза «глиобластома головного мозга» (как впервые выявленные опухоли, так и рецидив опухоли после предшествовавшего комбинированного лечения), супратенториальная локализация опухоли, возможность полной резекции контраст-накапливающей части опухоли по предоперационной оценке, возраст пациента старше 18 лет. Критерии исключения: декомпенсированное общее состояние (индекс Карновского ≤ 50 баллов).

Все пациенты разделены на две клинические группы. В контрольную группу вошли 40 пациентов, которым на базе НХЦ НУЗ ДКБ выполнялась резекция ГБ головного мозга с применением микрохирургической техники и МРТ-нейронавигации. В основную группу вошли 40 пациентов, которым на базе ЦАиН выполнена резекция ГБ головного мозга с применением КФН.

Всем пациентам выполняли МРТ головного мозга с контрастированием (1,5 Тл) перед операцией и в пределах 72 ч после нее. С целью объективной оценки степени резекции опухоли цифровую информацию, полученную на МРТ, обрабатывали на станции обработки Advantageworkstation AW4.4. (General Electric Signa Infinity 1,5 Тл). Постконтрастные T1-взвешенные изображения, полученные по стандартному протоколу 3D SPGR с толщиной среза и шагом сканирования 1,4/0 мм, подвергали автоматической обработке с отделением трехмерной модели по заданному пороговому значению сохраняемых вокселей и автоматическим подсчетом объема трехмерной модели.

Удаление опухоли считали тотальным, если по результатам послеоперационной МРТ отсутствовала контраст-накапливающая часть опухоли. Удаление опухоли считали неполным, подсчитывали объем остатка опухоли в см³ и вычисляли процент остаточного объема ГБ.

Оценку общего состояния пациента по шкале Карновского, а также неврологическое обследование (выраженность афатических расстройств и парезов мышц конечностей) проводили исходно за сутки до операции и в раннем послеоперационном периоде (на 10-е сутки после операции). Афатические расстройства оценивали по четырехбалльной шкале: 0 баллов – нарушений речи нет, 1 балл – нерезко выраженные (нарушения произношения и/или

понимания отдельных слов), 2 балла – умеренные (нарушения произношения и/или понимания отдельных предложений), 3 балла – выраженные (речь неразборчива и/или пациент полностью не понимает обращенную к нему речь). Выраженность парезов мышц конечностей оценивали по шестибальной шкале: 0 – парезов нет, 1 – едва заметные сокращения мышц, без движений в суставах, 2 – объем движений в суставе значительно снижен, движения возможны без преодоления силы тяжести по плоскости, 3 – значительное сокращение объема движений в суставе, мышцы способны преодолеть силу тяжести, трения (возможность отрыва конечности от поверхности), 4 – легкое снижение силы мышц при полном объеме движения, 5 – нормальная сила мышц, полный объем движений.

С целью индукции видимой флуоресценции опухоли все пациенты основной группы за 3 ч до оперативного вмешательства перорально получали отечественный препарат «АЛАСЕНС» 5-АЛК (регистрационный номер ЛП-001848 от 21.09.12) в дозе 25 мг/кг массы тела. Непосредственно перед приемом препарат растворяли в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

После краниотомии и обнаружения новообразования под контролем нейронавигации в режиме белого освещения операционного микроскопа OPMI Pentero (Zeiss, Germany) активировали флуоресцентный режим (Blue 400) для определения флуоресценции опухоли.

Для визуальной оценки интенсивности флуоресцентного эффекта использована модифицированная трехбалльная шкала [8]: 1 – слабая флуоресценция (слабо-розовое свечение); 2 – умеренное (малиновое); 3 – интенсивное (ярко-красное свечение).

Микрохирургическое удаление основного объема ГБ выполняли до появления визуально неизменной ткани головного мозга по всей площади ложа опухоли. Ложе новообразования на предмет остаточных фрагментов ГБ обследовали, сочетая одновременное использование операционного микроскопа и нейроэндоскопа. В качестве источника возбуждения флуоресценции опухоли использован нейроэндоскоп (Karl Storz, Германия) в режиме фотодинамической диагностики (PDD). Тем самым удавалось избежать рассеивания активирующего светового пучка и падения флуоресценции остаточной ткани опухоли. Ложе удаленной опухоли обследовали при помощи операционного микроскопа с выключенным осветителем, что позволяет получить удобный для резекции стереоскопический обзор (патент «Способ радикального удаления глубинно расположенных глиальных внутримозговых опухолей» № 2457794 от 12.01.2011). Операцию заканчивали в стандартном порядке.

Результаты исследования изучали с помощью программ IBMSPSS и MS Excel методами описательной статистики (средние значения показателей и их стандартное отклонение), U-критерия Манна – Уитни (сравнение показателей между группами пациентов), W-критерия Вилкоксона (описание динамики показателей состояния пациентов) и χ^2 -критерия Пирсона (сравнение количества пациентов в группах с определенными признаками).

Таблица 1

Состояние пациентов контрольной группы, * $p < 0,05$ изменение по сравнению с дооперационными показателями; здесь и далее в табл. 2-3: ↓ – уменьшение, ↑ – увеличение

Показатель	До операции	Изменение после операции, Δ
Общее состояние пациента, по шкале Карновского, баллы	73,0±9,9	↓ 4,3±7,5*
Объем опухоли		
до операции, см ³	54,8±17,0	
остаток после операции, %		9,1±6,9*
Расстройства, баллы		
афатические	0,4±0,5	↑ 0,1±0,4
двигательные		
рук	4,1±0,8	↓ 0,4±0,7*
ног	4,3±0,7	↓ 0,4±0,5*
Кол-во пациентов, оперированных впервые, %	62,5	–
Кол-во пациентов, которым выполнена тотальная резекция, %	–	27,5

Таблица 2

Состояние пациентов основной группы, * $p < 0,05$ изменение по сравнению с дооперационными показателями; # отличие от показателей контрольной группы

Показатель	До операции	Изменение после операции, Δ
Общее состояние пациента, по шкале Карновского, баллы	69,8±13,9#	↑ 1,3±7,2#
Объем опухоли		
до операции, см ³	58,8±41,6	
остаток после операции, %		5,1±8,8*#
Расстройства, баллы		
афатические	0,4±0,7	0,0±0,2
двигательные		
рук	4,1±0,8	↓ 0,2±0,6#
ног	4,3±0,8	0,0±0,5#
Кол-во пациентов, оперированных впервые, %	57,5	–
Кол-во пациентов, которым выполнена тотальная резекция, %	–	65,0#

Результаты

У пациентов контрольной группы (табл. 1) размер опухоли составил в среднем 54,8±17,0 см³. Большинство пациентов имели умеренно выраженные расстройства жизнедеятельности, вызванные опухолью головного мозга. Показатели по шкале Карновского в этой группе 70–80 баллов. Афатические расстройства выражены нерезко (0–1 балла). Центральный контрлатеральный гемипарез также выражен нерезко: для пареза руки и ноги в среднем 4–5 баллов. У пациентов контрольной группы процент тотальной резекции ГБ был небольшим (27,5%). При этом отмечено значимое нарастание степени тяжести двигательных расстройств конечностей, противоположных стороне поражения, которое от состояния в 4–5 баллов привело к состоянию в 3–4 балла.

По результатам волюметрических измерений данных МРТ головного мозга с контрастированием в пределах 72 ч у пациентов контрольной группы после хирургического вмешательства остаточный объем опухоли составил в среднем 9,1±6,9% от первоначального объема.

Анализ результатов лечения в послеоперационном периоде показал, что на десятые сутки после операции степень тяжесть афатического расстройства не претерпела значимых изменений по сравнению с состоянием до операции (возросла на 0,1±0,4 балла), но отмечено значимое

нарастание степени тяжести центрального контрлатерального гемипареза, в среднем 3–4 балла.

У пациентов основной группы (табл. 2) опухоль имела средний объем и локализовалась преимущественно в пределах одной доли, ее объем составил 58,8±41,6 см³. Общее состояние пациентов основной группы по шкале Карновского было средней степени тяжести, тогда как в контрольной группе оно было в основном удовлетворительным. Неврологический дефицит нерезко выражен и сопоставим с таковым у пациентов контрольной группы. Большинство пациентов имели выраженные расстройства жизнедеятельности, вызванные опухолью головного мозга. Показатели по шкале Карновского в этой группе составили 60–80 баллов. Афатические расстройства в этой группе выражены нерезко, среднее значение такое же, как и в контрольной группе – от 0 и до 1 балла. Центральный контрлатеральный гемипарез в основной группе также выражен нерезко: для пареза руки и ноги среднее значение составило 4–5 баллов.

У пациентов основной группы более половины опухолей (65,0%) резецированы тотально. Значимого нарастания тяжести двигательных расстройств конечностей не отмечено. По результатам волюметрических измерений данных МРТ головного мозга с контрастированием в пределах 72 ч у пациентов основной группы после хирургического вмешательства остаточный объем опухоли соста-

Таблица 3

Состояние пациентов до хирургического лечения с применением КФН и изменение показателей после лечения с учетом уровня флуоресценции, * изменение показателей по сравнению с состоянием до операции значимо на уровне $p < 0,05$ (W-критерий Вилкоксона, 2-сторонний); ** отличие показателя данной группы пациентов от соответствующего показателя в других группах (U-критерий Манна – Уитни для средних величин или χ^2 -критерий Пирсона для числа пациентов, 2-сторонний $p < 0,05$); # отличие показателя данной группы пациентов от соответствующего показателя в группе с уровнем флуоресценции 1 балл (U-критерий Манна – Уитни для средних величин или χ^2 -критерий Пирсона для числа пациентов, 2-сторонний $p < 0,05$)

Показатель	До операции	Изменение после операции, Δ
Слабая флуоресценция, n = 6		
Общее состояние пациента, по шкале Карновского, баллы	70,0±6,3	↓ 3,3±5,2*
Объем опухоли		
до операции, см ³	89,0±74,6	
остаток после операции, %		5,1±10,1*
Расстройства, баллы		
афатические	0,3±0,5	0,0±0,0
двигательные		
рука	4,2±0,4	↓ 0,7±0,8*
нога	4,3±0,5	↓ 0,5±0,8*
Кол-во пациентов, оперированных впервые, %	83,3	–
Кол-во пациентов, которым выполнена тотальная резекция, %	–	16,7
Умеренная флуоресценция, n = 11		
Общее состояние пациента, по шкале Карновского, баллы	65,5±14,4	↑ 0,9±8,3
Объем опухоли		
до операции, см ³	51,0±19,3	
остаток после операции, %		3,9±6,0*
Расстройства, баллы		
афатические	0,4±0,7	0,0±0,0
двигательные		
рука	4,1±1,0	0,0±0,6
нога	4,2±1,0	↓ 0,2±0,4
Кол-во пациентов, оперированных впервые, %	65,2	–
Кол-во пациентов, которым выполнена тотальная резекция, %	–	54,5#
Интенсивная флуоресценция, n = 23		
Общее состояние пациента, по шкале Карновского, баллы	71,7±15,0	↑ 2,6±6,9* **
Объем опухоли		
до операции, см ³	54,6±36,6	
остаток после операции, %		5,7±9,9*
Расстройства, баллы		
афатические	0,4±0,7	↑ 0,1±0,3*
двигательные		
рука	4,2±0,8	↓ 0,1±0,5
нога	4,3±0,9	0,0±0,5
Кол-во пациентов, оперированных впервые, %	56,5	–
Кол-во пациентов, которым выполнена тотальная резекция, %	–	78,3**

вил 5,1±8,8% от первоначального объема. На десятые сутки после операции тяжесть афатических расстройств не претерпела значимых изменений по сравнению с состоянием до операции (0,0±0,5 балла).

Как видно из таблиц, у пациентов основной группы, в которой использована КФН, количество случаев тотальной резекции возросло более чем вдвое, при сопоставлении с контрольной группой. Кроме того, в случаях, когда резекция опухоли была неполной, процент остатка ГБ был в среднем в два раза меньше, чем в контрольной группе. При этом в основной группе после операции появления значимого дополнительного неврологического дефицита не отмечено.

В зависимости от интенсивности флуоресценции ГБ пациенты были разделены на 3 подгруппы (табл. 3).

В первую подгруппу вошли пациенты, у которых флуоресценция ГБ мозга во время оперативного вмешательства была слабо выраженной. В эту подгруппу вошли пациенты в основном с большим объемом опухоли: 89,0±74,6 см³. Большинство из них имели выраженные расстройства жизнедеятельности, вызванные опухолью головного мозга. Средний балл по шкале Карновского 65,5±14,4. Афатические расстройства нерезко выражены: 0,3±0,5 балла. Наблюдались умеренно выраженные двигательные расстройства конечностей со средней выраженностью пареза мышц руки (4,2±0,4 балла) и ноги (4,3±0,5 балла). В рассматриваемой подгруппе опухоль удалось удалить только в 16,7% случаев. В 83,3% случаев резекция опухоли была неполной. Остаточный объем опухоли составил 5,1±10,1%.

На десятые сутки после хирургического вмешательства в первой подгруппе выраженность афатических расстройств не отличалась от исходных значений. Однако отмечено значимое нарастание степени выраженности пареза мышц руки ($0,7 \pm 0,8$ балла) и ноги ($0,5 \pm 0,8$ балла).

Во вторую подгруппу вошли пациенты, у которых флуоресценция ГБ мозга во время оперативного вмешательства была умеренно выраженной. Опухоль в основном среднего объема: $51,0 \pm 19,3$ см³. Большинство пациентов имели умеренно выраженные расстройства жизнедеятельности, вызванные опухолью головного мозга. Средний балл по шкале Карновского в этой группе $70,0 \pm 6,3$. Афатические расстройства нерезко выражены: $0,3 \pm 0,5$ балла. Наблюдался умеренно выраженный парез мышц руки ($4,2 \pm 0,4$ балла) и ноги ($4,3 \pm 0,5$ балла).

Во второй подгруппе опухоль удалось удалить тотально в 54,5% случаев. В 45,5% случаев резекция опухоли была неполной. Остаточный объем опухоли составил $3,9 \pm 6,0\%$. На десятые сутки после хирургического вмешательства в этой подгруппе выраженность афатических и двигательных расстройств конечностей значимо не отличалась от дооперационного состояния.

В третью подгруппу вошли пациенты, у которых флуоресценция ГБ во время оперативного вмешательства была интенсивной. Опухоль среднего объема: $54,6 \pm 36,6$ см³. Большинство пациентов имели умеренно выраженные расстройства жизнедеятельности, вызванные опухолью головного мозга. Средний балл по шкале Карновского $71,7 \pm 15,0$. Афатические расстройства нерезко выражены: $0,4 \pm 0,7$ балла. В этой подгруппе наблюдался умеренно выраженный парез мышц руки ($4,2 \pm 0,8$ балла) и ноги ($4,3 \pm 0,9$ балла).

В третьей подгруппе опухоль удалось удалить тотально в 78,3% случаев. В 21,7% случаев резекция опухоли была неполной. Остаточный объем опухоли составил $5,7 \pm 9,9\%$. На десятые сутки после хирургического вмешательства афатические расстройства изменились незначительно в сравнении с дооперационным состоянием. Значимого нарастания выраженности центрального контралатерального гемипареза не отмечалось.

Как видно из табл. 3, по характеристикам предоперационного состояния подгруппы пациентов были сопоставимы. В подгруппе пациентов со слабо выраженной флуоресценцией ГБ количество случаев тотальной резекции опухоли было достоверно наименьшим (16,7%). В подгруппе пациентов с интенсивной флуоресценцией ГБ количество случаев тотальной резекции опухоли было достоверно наибольшим (78,3%). Результаты изменения общего состояния и неврологического статуса у пациентов подгруппы с интенсивной флуоресценцией опухоли оказались наилучшими.

Обсуждение

О важной роли флуоресцентной навигации в достижении благоприятных результатов хирургического лечения ГБ головного мозга сообщалось и ранее [10, 11]. Полу-

ченные в нашей работе сведения об интраоперационном эндоскопическом контроле радикальности удаления ГБ подтверждают данные немногочисленных ранее выполненных исследований [12, 13].

В настоящей статье впервые сообщено об использовании для флуоресцентной навигации оригинального сочетания операционного микроскопа и нейроэндоскопа для повышения радикальности резекции ГБ головного мозга, что позволяет выявить глубокие остаточные фрагменты опухоли и удалить их. Сравнительный анализ безопасности микрохирургической резекции ГБ головного мозга на основе МРТ-нейронавигации и комбинированной флуоресцентной навигации представлен впервые. Проведенный нами анализ показал, что в раннем послеоперационном периоде общее и функциональное состояние лучше у пациентов, оперированных с применением комбинированной флуоресцентной навигации.

Также впервые показано, что с увеличением выраженности флуоресценции опухоли возрастает безопасность резекции ГБ. Сведения об этом в доступной нам литературе отсутствуют, что позволяет отнести этот феномен к новым научным данным.

Выводы

1. Сравнительная оценка радикальности резекции ГБ с использованием МРТ-нейронавигации и комбинированной флуоресцентной навигации показала, что способ на основе КФН значительно повышает процент тотальной резекции ГБ (27,5 и 65,0%) и позволяет получить более благоприятные результаты функционального статуса в ближайшем послеоперационном периоде.

2. При использовании КФН у пациентов с интенсивной флуоресценцией ГБ показатели безопасности и радикальности резекции опухоли достоверно лучше, чем у пациентов с менее выраженной флуоресценцией.

Список литературы

1. Adamson C., Kanu O., Mehta A. et al. // *Expert Opin Investig Drugs*. 2009. V. 18 (8). P. 1061–1083.
2. Ramirez Y. et al. // *Pharmaceuticals*. 2013. V. 6 (12). P. 1475–1506.
3. Смолин А.В. и др. // *Фарматека (Онкология)*. 2011. № 7. С. 41–49.
4. Sanai N., Berger M. // *Neurosurgery*. 2008. V. 62. P. 753–766.
5. Панарин В. А. и др. // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012. № 3. С. 35–38.
6. Stummer W. et al. // *Lancet Oncol*. 2006. V. 7 (5). P. 392–401.
7. Utsuki S. et al. *Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors*. 2011.
8. Горяинов С.А., Потапов А.А. и др. *Флуоресцентная навигация и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга*. М., 2014.
9. Potapov A. et al. // *Medical Laser Application*. 2008. V. 23. Issue 4. P. 202–208.
10. Ritz R. et al. // *J. neurosurgery*. 2011. V. 114. P. 1410–1413.
11. Schucht P. et al. // *Neurosurgery*. 2012. V. 71. P. 927–936.
12. Rapp M. et al. // *World Neurosurg*. 2013. Jul. 16.
13. Tamura Y. et al. // *J. neurosurgery*. 2007. V. 106. P. 507–510.