ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА С ХЛОРИНОМ е6 В ХИРУРГИИ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Ю.М. Забродская, Г.В. Папаян
Российский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Применение интраоперационной флуоресцентной диагностики для глиом высокой степени злокачественности широко используется в нейрохирургической практике. В работе проанализированы возможности флуоресцентной диагностики для глиом низкой степени злокачественности с использованием хлорина е6. В исследование были включены пациенты с впервые диагностированной глиомой низкой степени злокачественности (low-grade glioma, LGG), у которых с целью интраоперационного флуоресцентного контроля применен препарат хлорин е6 в дозе 1 мг/кг массы тела. В процессе операции анализировали интенсивность флуоресценции различных участков предполагаемой опухолевой ткани с использованием программного обеспечения RSS Cam – Endo 1.4.313. Образцы тканей различной степени интенсивности флуоресценции сопоставляли с результатами их гистопатологического анализа (диагностика опухоли ВОЗ, индекс Ki-67, P53, VEGF). Флуоресценция выявлена в более чем половине случаев, но в большинстве случаев имела очаговый характер и низкую интенсивность флуоресценции. Интенсивность флуоресценции напрямую коррелировала с данными гистопатологического исследования тканей опухоли: индекс Ki-67 (p=0,002), экспрессия P53 (p=0,0015), VEGF (p=0,001). Чувствительность метода для хирургии LGG составила 72%, специфичность 56,7%. Проведенное исследование подтвердило, что технология интраоперационной флуоресцентной диагностики с применением хлорина е6 может применяться в хирургии LGG, особенно для визуализации внутриопухолевых участков с более высокой степенью анаплазии.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности, хлорин е6, интраоперационная флуоресцентная диагностика, нейроонкология.

Для цитирования: Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Папаян Г.В. Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 35–43. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-35-43

Контакты: Рында А.Ю., e-mail: artemii.rynda@mail.ru.

FLUORESCENT DIAGNOSTICS WITH CHLORIN e6 IN SURGERY OF LOW-GRADE GLIOMA

Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Y.M., Papayan G.V.
Polenov Neurosurgical Institute – a branch of Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Intraoperative fluorescence diagnostics of high-grade gliomas is widely used in neurosurgical practice. This work analyzes the possibilities of fluorescence diagnostics for low-grade gliomas (LGG) using chlorin e6 photosensitizer. The study included patients with newly diagnosed LGG, for whom chlorin e6 was used for intraoperative fluorescence control at a dose of 1 mg/kg. During the operation, the fluorescence intensity of various areas of the putative tumor tissue was analyzed using the RSS Cam – Endo 1.4.313 software. Tissue samples with various degrees of fluorescence intensity were compared with the results of their histopathological analysis (WHO tumor diagnosis, Ki-67 index, P53, VEGF). Fluorescence was detected in more than half of the cases, but in most cases had a focal character and low fluorescence intensity. The fluorescence intensity directly correlated with the data of histopathological examination of tumor tissues (Ki-67 index (p=0.002), expression of P53 (p=0.0015) and VEGF (p=0.001)). The sensitivity of the method for LGG surgery was 72%, the specificity was 56,7%. Intraoperative fluorescence diagnostics with chlorin e6 can be used in LGG surgery, especially to visualize intratumoral areas with a higher degree of anaplasia.

Key words: low-grade gliomas, chlorin e6, intraoperative fluorescence diagnostics, neurooncology.

For citations: Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Yu.M., Papayan G.V. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 35-43 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10-4-35-43

Contacts: Rynda A.Yu., e-mail: artemii.rynda@mail.ru.

Введение

Глиомы низкой степени злокачественности (low-grade glioma, LGG) представляют собой гетерогенную группу астроцитарных и олигодендроглиальных опухолей и составляют около 20% от всех впервые выявленных опухолей головного мозга, частота заболевания 5,2 случая на 100 тыс. человек в год. Средняя выживаемость пациентов с LGG колеблется от 5 до 13 лет. Такой широкий диапазон показателей выживаемости при LGG, скорее всего, связан с различиями в клинических, гистопатологических и молекулярно-генетических факторах. Возраст и клинический статус, гистопатологические, молекулярно-генетические (ко-делеция 1p19q, мутационный статус изоцитратдегидрогеназы (IDH), статус метилирования промотора O^6-метилгуанин-метилтрансферазы (MGMT)) и другие факторы играют важную роль в прогнозе течения заболевания у пациентов [1–4].

LGG представляют собой особую проблему для нейрохирурга во время операции из-за гистопатологической гетерогенности опухоли и отсутствия четкой границы края опухоли. Целью хирургического вмешательства при LGG является выполнение резекции новообразования в максимальном объеме, но позволяющем сохранить неврологические функции и сформировать условия для оптимального прогноза течения заболевания. Поэтому необходимы новые методы для преодоления этой хирургической проблемы [1, 3, 4]. Интраоперационная визуализация опухолей головного мозга с помощью флуоресценции является одним из основных достижений в области нейрохирургии за последние десятилетия. Первоначально этот метод применяли исключительно для хирургии глиом высокой степени злокачественности (HGG) [5–8]. В последние годы использование флуоресценции было расширено и для других случаев, таких как, нейровизуализационное подозрение на LGG по данным МРТ (КТ) или ПЭТ [3, 7, 9, 10].

Обычно применяемым современным системам нейронавигации (МРТ-спектроскопия, диффузионно-взвешенная МРТ, перфузионно-взвешенная МРТ, ПЭТ с использованием аминокислот) не хватает точности при выполнении резекции глиомы из-за так называемого «сдвига мозга», приводящего к значительной неточности в управлении изображением, поскольку нейронавигация основана на данных предоперационного изображения. Возникновение сдвига мозга во время операции с подозрением на LGG может препятствовать точному обнаружению края опухоли и анапластического очага. Недостаточная интраоперационная идентификация ткани LGG, как и недостаточная дифференциация внутриопухолевой очаговой ткани HGG, которая представляет собой анапластический очаг в ткани LGG, являются серьезной проблемой для нейрохирурга. Как следствие, – неполная резекция наблюдается в 88% случаев при хирургическом вмешательстве при LGG, а гистопатологическая неточность послеоперационного диагноза не редкость в рутинной нейрохирургической практике [4, 6, 7, 9, 11].

Интраоперационная визуализация опухолевой ткани головного мозга с помощью флуоресценции представляет собой один из самых эффективных методов визуализации опухолевой ткани во время операции [5, 6, 8, 13]. Анализ современных литературных источников показал, что работ, в которых опубликованы результаты применения флуоресценции в хирургии LGG, крайне мало [6, 7, 11, 14, 15].

В этом исследовании мы представляем свой опыт использования флуоресцентной навигации в хирургии LGG с применением в качестве фотосенсибилизатора препарата группы хлоринов е6.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 7 пациентов с LGG, оперированных в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова. Всем пациентам выполнена флуоресцентная навигация с хлорином е6 в ходе резекции опухоли при подозрении на впервые диагностированную LGG. Согласно данным послеоперационного патогистологического исследования диагностированы две пилоцитарные астроцитомы (ПА), две фибриллярно-протоплазматические астроцитомы (ФПА), две олигоастроцитомы (ОА), одна олигодендроглиома (ОДГ). Мужчин в исследовании было 4, женщин 3 (см. табл.).

Предоперационную нейровизуализационную оценку у всех пациентов проводили по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением гадолинием на аппарате Siemens (1,5 Тл) и ПЭТ с метионином. Обязательным критерием включения пациента в исследование была возможность удаления более 90% ткани опухоли по предполагаемым данным МРТ с контрастированием. Для вычисления объема опухоли по данным МРТ измеряли находящиеся под прямым углом диаметры в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Расчет вели по модифицированному эллипсоидному объему согласно формуле МЭО=A+B+C/2, где A, B и C – это ортогональные величины опухоли.

Перед операцией все пациенты дали информированное письменное согласие на введение препарата хлорина е6. Побочных эффектов, связанных с применением хлорина е6 2-го поколения (фотодитазин, производства ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия), в исследовании не отмечено.

За 2 ч до предполагаемой дуротомии пациенту внутривенно капельно вводили препарат хло-

Таблица
Клиническая характеристика пациентов
Table
Clinical characteristics of the patients

№п\п Sequential number	Пол Sex	Возраст Age	Доля мозга Lobe of the brain	Предоперационный индекс Карновского Preoperative Karnofsky index	Размеры опухоли (по данным МРТ), см^3 Tumor size (according to MRI data), cm^3	ПЭТ с метионином (индекс накопления РФП) PET with methionine (RP accumulation index)	Гистология Histology	Стадия Grade
1	М M	41	левая височная left temporal	80	5,5	0,15	пилоцитарная астроцитома pilocytic astrocytoma	I
2	Ж F	55	правая лобная right frontal	80	4,3	0,11	пилоцитарная астроцитома pilocytic astrocytoma	I
3	М M	45	левая височная и теменная left temporal and parietal	90	6,1	0,7	фибриллярно-протоплазматическая астроцитома fibrillar-protoplasmic astrocytoma	II
4	Ж F	60	правая лобная right frontal	70	3,7	0,91	фибриллярно-протоплазматическая астроцитома fibrillar-protoplasmic astrocytoma	II
5	М M	33	правая височная right temporal	80	6,3	0,78	олигоастроцитома oligoastrocytoma	II
6	Ж F	29	левая височная left temporal	80	4,9	0,93	олигоастроцитома oligoastrocytoma	II
7	М M	47	правая лобная и височная right frontal and temporal	90	6,7	0,55	олигодендроглиома oligodendroglioma	II

рин е6 из расчета 1 мг/кг массы тела, растворенный в 200 мл изотонического раствора. Флакон с 0,9% раствором натрия хлорида предварительно снаружи закрывали светонепроницаемым материалом. Во время операции использовали модифицированный нейрохирургический микроскоп (Leica OHS-1) Karl Storz (Германия) с встроенным флуоресцентным модулем производства ЛОМО (г. Санкт-Петербург, Россия). В ходе операции для визуализации флуоресцирующих участков ткани микроскоп постоянно переключали во флуоресцентный режим.

Интенсивность флуоресценции оценивали с помощью специального программного обеспечения RSS Cam – Endo 1.4.313, позволяющего в режиме реального времени в численном выражении измерять интенсивность флуоресценции в заданном месте (рис. 1А). Интенсивность флуоресценции распределяли по шкале от 0 до 9 баллов в зависимости от числового показателя в программном обеспечении, где 0 – полное отсутствие флуоресценции, 9 – ярко-красное интенсивное свечение. Во время операции выполняли биопсию из флуоресцирующих и не флуоресцирующих участков опухоли. Всего было исследовано 80 биоптатов с разной интенсивностью флуоресценции.

Биопсийный материал, полученный во время операции, фиксировался в 10% забуференном формалине, обезвоживался и заливался в парафин. Далее

срезы толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Детектировали и маркеры иммуногистохимического (ИГХ) исследования, в частности Ki-67 (MIB-1), p53 (TP53), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) (рис. 1Д). Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм, депарафинировали с использованием ксилола и повторно гидратировали раствором этанола различных концентраций. Срезы высушивали в термостате при 45 °С. Применялся стандартный протокол ИГХ исследования с демаскировкой антигена в водяной бане (GFL, 1002), с использованием первичных антител фирмы Dako (Ki-67, Clone Mib-1, кат. номер M7240; P53, Clone DO-7, кат. номер M7001; VEGF, Clone VC1, кат. номер M7273) и системы визуализации фирмы Diagnostic BioSystems (UMR1000PD-BMS).

Индекс пролиферации по Ki-67 определяли по процентному отношению клеток с иммунореактивными ядрами к общему числу клеток. По данным ВОЗ (2016), эти параметры выглядят следующим образом: G I – 1–3%, G II – 4–5%, G III – 5–10%, G IV – в среднем 15–20% и выше.

Для ИГХ исследования P53 использовали моноклональные антитела DO-7, выявляющие как wtP53, так и mtP53. Считается, что ИГХ реакция зависит главным образом от наличия в ткани mtP53, так как wtP53 – короткоживущий протеин с периодом полураспада не превышающем 20 мин, и его содержание может быть ниже чувствительности ИГХ исследрвания. Период полураспада mtP53 длится до 24 ч, поэтому уровень его накопления в ткани достаточен для визуализации. Для количественной оценки пролиферативной активности, а также экспрессии белка P53 проводили подсчет соотношения окрашенных ядер на 300 клеток при увеличении 400 крат. Условно была принята следующая градация: отсутствие экспрессии (0 баллов); слабая экспрессия (1 балл) – окрашены менее 10% ядер клеток; умеренная экспрессия (2 балла) – окрашены более 10% ядер, но менее 33%; сильная экспрессия (3 балла) – более 33% ядер клеток в ткани положительны. Контрольным уровнем считали окраску более 5% ядер клеток.

Уровень экспрессии VEGF оценивали в % от контрольного уровня (0,4 нг/мл), измерение проводили в нг/мг.

В дальнейшем проводили сопоставление данных интраоперационной флуоресценции с данными, полученным по результатам патогистологического исследования.

Статистический анализ выполняли с использованием программного пакета «STATISTICA 13.0» (StatSoft, США). При корреляции небинарных переменных, таких как индекс Ki-67 (MIB-1), p53 (TP53), VEGF, гистологический подтип с категориальными переменными интенсивность флуоресценции, применяли U-критерий Манна-Уитни. Статистический анализ других данных осуществляли с помощью непараметрических методов с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия признаны статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Визуальная флуоресценция получена у 4 из 7 пациентов. В 2 наблюдениях флуоресценция имела очаговый характер, в 2 – гомогенный. Дальнейшее изучение флуоресценции проходило с использованием программного обеспечения RSS Cam – Endo 1.4.313 (рис. 1 А). Из 50 биоптатов с различной интенсивностью флуоресценции по данным программного обеспечения около 26% были ложноположительными, что подтвердило гистопатологическое исследование. Но, несмотря на это, чувствительность методики в обнаружении опухолевых участков была высока (рис. 1Б) ($p=0,002$).

При изучении распределения интенсивности флуоресценции в участках опухолевой ткани в зависимости от гистологической классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2016) выявлено, что для ОДГ (Grade II) было характерно большее количество интенсивных участков флуоресценции и более развитая сосудистая сеть. Наименьшее количество участков флуоресценции было характерно для ПА (Grade I), кроме этого, их характеризовало наибольшее количество ложноположительных участков флуоресценции при анализе биопсийного материала (рис. 1В). Выраженное развитие сосудистой сети была характерно для ФПА.

При исследовании связи между интенсивностью флуоресценции участков опухолевой ткани LGG и данными их гистопатологического исследования (Ki-67, P53, VEGF) получена прямая корреляционная связь. Чем выше интенсивность флуоресценции, тем выше индекс ядерной экспрессии Ki-67 ($p=0,002$), выше уровень транскрипционного фактора клеточного цикла белка P53 ($p=0,002$), выше уровень экспрессии VEGF ($p=0,001$) (рис. 2). Более сильная корреляционная связь была между интенсивностью флуоресценции и экспрессией VEGF ($p=0,001$) (рис. 2С).

Исследование чувствительности и специфичности метода флуоресцентной навигации для хирургии LGG, основанное на оценке данных гистопатологического исследования флуоресцирующих и не флуоресцирующих биоптатов, показало, что чувствительность метода составила 72% (36/50), специфичность 56,7% (13/30) ($p=0,003$).

Клинический пример

Пациент 45 лет, поступил с диагнозом объемное образование левой височной и теменной долей головного мозга. Из анамнеза известно, что болен

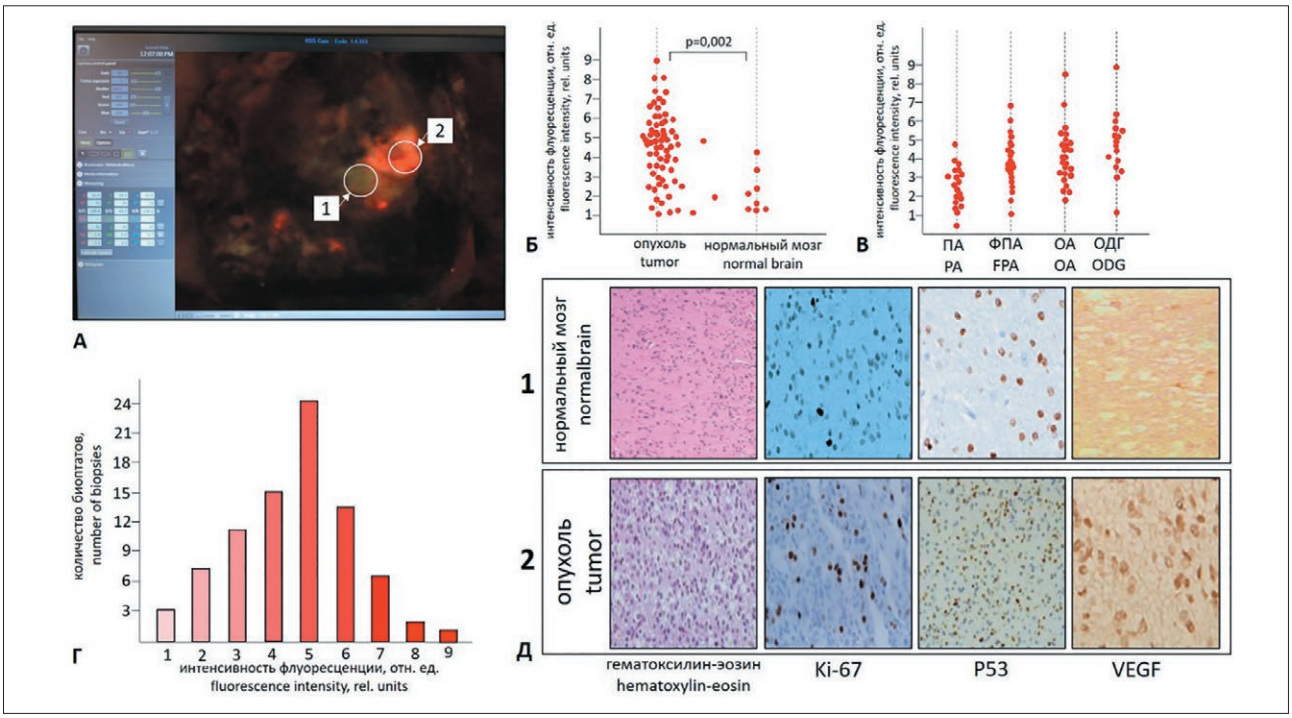

Рис. 1. Анализ интенсивности флуоресценции участков опухолевой ткани. А – анализ флуоресценции участков ткани с использованием программного обеспечения RSS Cam – Endo 1.4.313; Б – зависимость между интенсивностью флуоресценции биоптата и результата гистологического исследования (опухоль – неизмененная мозговая ткань) (p=0,002); В – распределение интенсивности флуоресценции в участках опухолевой ткани в зависимости от гистологической классификации опухоли по данным ВОЗ (ПА – пилоцитарная астроцитома, ФПА – фибриллярно-протоплазматическая астроцитома, ОА – олигоастроцитома, ОДГ – олигодендроглиома); Г – график распределения интенсивности флуоресценции в отобранных биоптатах; Д – гистопатологическое исследование участков опухоли в зависимости от интенсивности флуоресценции.
Fig. 1. Analysis of the intensity of fluorescence of areas of tumor tissue. A – analysis of the fluorescence of tissue sites using the RSS Cam Endo 1.4.313 software; Б – the relationship between the fluorescence intensity of the biopsy specimen and the result of histological examination (tumor – unchanged brain tissue (normal brain)) (p=0,002); B – distribution of fluorescence intensity in areas of tumor tissue depending on the histological classification of the tumor according to WHO data (PA – pilocytic astrocytoma, FPA – fibrillar-protoplasmic astrocytoma, OA – oligoastrocytoma, ODG – oligodendroglioma); Г – graph of the distribution of fluorescence intensity in the selected biopsy specimens; Д – histopathological examination of tumor sites depending on the intensity of fluorescence.

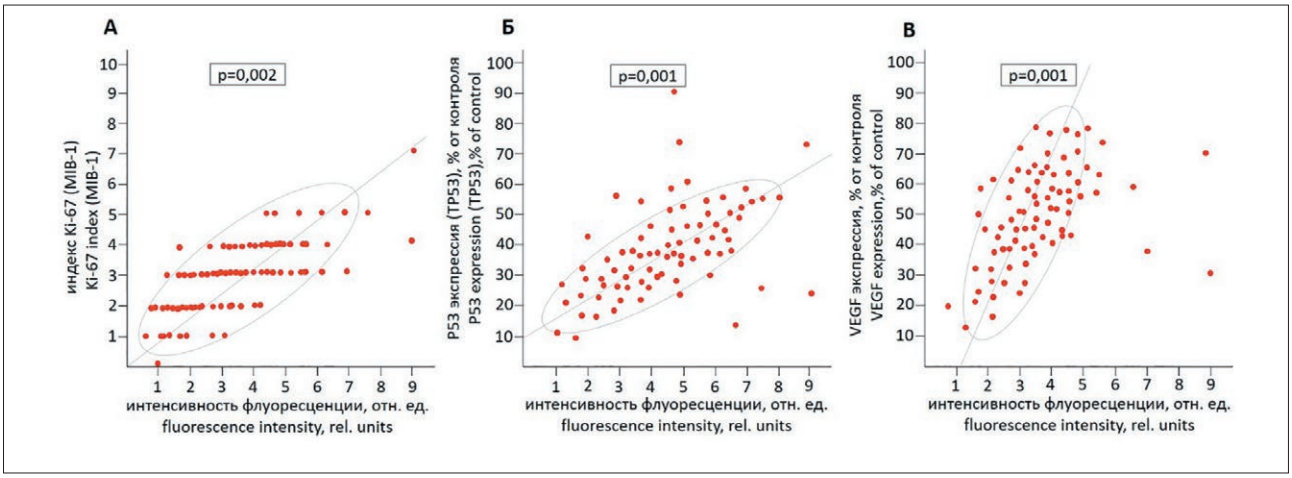

Рис. 2. Зависимость между интенсивностью флуоресценции участков опухолевой ткани и индексом ядерной экспрессии Ki-67 (MIB-1) (А); экспрессией транскрипционного фактора клеточного цикла P53 (TP53) (Б) и VEGF (В).
Fig. 2. Dependence between the intensity of fluorescence of tumor tissue sites and the index of Ki-67 nuclear expression (MIB-1) (A); cell cycle transcription factor P53 (TP53) expression (Б) and VEGF expression (B).

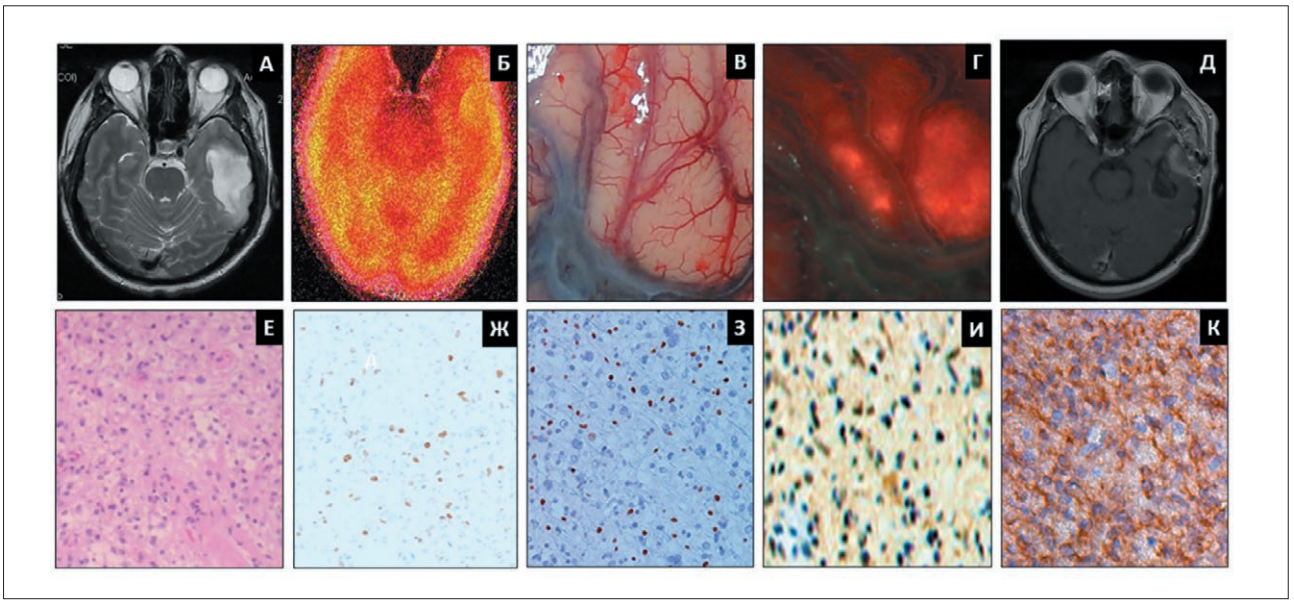

Рис. 3. Фибриллярно-протоплазматическая астроцитома левой теменной и височной долей головного мозга.
А – предоперационное МРТ головного мозга с контрастом (Т2-режим);
Б – ПЭТ с метионином (индекс накопления РФП – 0,7);
В – интраоперационная картина без флуоресцентного режима;
Г – интраоперационная картина, полученная во флуоресцентном режиме с хлорином е6;
Д – послеоперационное МРТ,
Е – фибриллярно-протоплазматическая астроцитома. Окрашивание гематоксилин-эозином. Иммуногистохимия. Ув. 200;
Ж – экспрессия белка пролиферативной активности Ki-67= 9. Иммуногистохимия. Ув. 200;
З – экспрессия транскрипционного фактора клеточного цикла P53 (+). Иммуногистохимия. Ув. 200;
И – экспрессия транскрипционного фактора Olig 2. Иммуногистохимия. Ув. 200;
К – экспрессия VEGF (+). Иммуногистохимия. Ув. 400.

Fig. 3. Fibrillar-protoplasmic astrocytoma of the left parietal and temporal lobes.
A – preoperative MRI of the brain with contrast (T2-mode);
Б – PET with methionine (index of RP accumulation – 0.7);
B – intraoperative picture without fluorescence mode;
Г – intraoperative picture in fluorescent mode with chlorin e6;
Д – postoperative MRI;
E – hematoxylin-eosin (magnification 200);
Ж – Ki-67 protein expression (index of proliferative activity – 9). Immunohistochemistry. (magnification 200);
З – cell cycle transcription factor P53 (+) expression. Immunohistochemistry. (magnification 200);
И – transcription factor Olig 2 expression. Immunohistochemistry. (magnification 200);
К – VEGF (+) expression. Immunohistochemistry. (magnification 400).

в течение года, когда стал отмечать следующие симптомы: головная боль, трудность при произношении слов, судороги. Неврологом направлен на МРТ головного мозга с контрастным усилением. Выявлено объемное образование левой височной и теменной долей равномерно накапливающее контрастное вещество с умеренным изменением архитектоники извилин. По данным ПЭТ-КТ головного мозга с метионином индекс накопления радиофармпрепарата (РФП) равен 0,7.

Во время операции применен метод флуоресцентной диагностики с препаратом группы хлорина е6 (фотодитазин). Использовали микроскоп Leica – OHS1 с флуоресцентным модулем разработки ЛОМО (г. Санкт-Петербург). В ходе удаления опухоли во флуоресцентном режиме отмечено красное свечение (5–6 баллов), гомогенное во всех участках измененной ткани. По данным патогистологического исследования установлена фибриллярно-протоплазматическая астроцитома (Grade II) (рис. 3).

Обсуждение

В исследовании Горяйнова С.А. и соавт. [3], включавшем 27 пациентов с морфологически подтвержденной LGG, из них у 14 диагностирована диффузная астроцитома, у 6 – ОДГ, у 4 – ПА, у 2 – гемистоцитарная астроцитома, у 1 – десмопластическая ганглиоглиома, видимая флуоресценция 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) выявлена у 14 (52%) пациентов. По однородности флуоресценции 7 опухолей показали диффузную флуоресценцию, 7 глиом – очаговую флуоресценцию. Плотность клеток и скорость пролиферации была значительно выше в образцах с положительной флуоресценцией, чем в образцах с отрицательной флуоресценцией.

Jaber M. с соавт. [9] обнаружили флуоресценцию у 16 (21,6%) больных LGG из 74. Флуоресценция была частично связана со слабым усилением на МРТ и повышенным поглощением радиофармпрепарата по данным ПЭТ-КТ, не имела связи со шкалой Карновского, размером опухоли или возрастом пациентов. Что касается молекулярных маркеров, незначительно отличалась только повышенная экспрессия EGFR (в 19% в флуоресцирующих опухолях, против 5% в не флуоресцирующих (p=0,057). Медиана безрецидивного периода была короче у флуоресцирующих опухолей и составила 46,4 мес (95%. ДИ 41,8–51,1 мес). При этом IDH статус и наличие флуоресценции находились в прямой зависимости от длительности периода до злокачественной трансформации опухоли и общей выживаемости.

При работе с 5-АЛК Ji S.Y. с соавт. [4] также фиксировали флуоресценцию при глиомах Grade I – II. Флуоресценция была выявлена у 5 из 9 пациентов с ПА, в 3 случаях сильной интенсивности, в 2 – слабой. Все ПА можно было полностью удалить независимо от положительности флуоресценции. Из 87 пациентов с глиомами Grade II, преобладали ОДГ (57,5%, n=50). Большинство ОДГ не показало флуоресценции (82,0%). Однако отмечено 9 случаев флуоресценции с положительным результатом (18,0%), в том числе 2 случая с высокой интенсивностью (4,0%). Из 20 пациентов с диффузными астроцитомами и ОА в 18 случаях флуоресценция отсутствовала, в 2 случаях наблюдалась фокальная флуоресценция. Тотальная резекция была достигнута у 15 пациентов, включая случаи с положительной флуоресценцией.

В дополнительном исследовании, опубликованном в 2017 г., Saito K. с соавт. [16] оценили связь между флуоресценцией 5-АЛК и скоростью пролиферации, а также молекулярными маркерами, включая мутационный статус IDH1 и ко-делецию 1p19q в серии глиом II степени анаплазии. Одномерный анализ показал, что флуоресценция 5-АЛК в значительной степени была связана со скоростью пролиферации, а также с мутационным статусом IDH1 и ко-делецией 1p19q. Согласно многофакторному анализу, только статус IDH1 оставался статистически значимым фактором. Глиомы с видимой флуоресценцией 5-АЛК показали значительно более высокую частоту опухолей с диким типом IDH1.

T. Tsurubuchi с соавт. [17] использовали хлорин е6 (талапорфин натрия) в хирургии LGG. Ученые наблюдали сильную флуоресценцию у пациента с ПА, хотя был исследован только 1 случай. У пациентов с ОДГ с большим объемом сосудистого русла опухоли при морфологическом исследовании им также удалось достоверно зафиксировать флуоресценцию.

В работе J. Akimoto с соавт. [18] по изучению интраоперационной флуоресценции с применением фотосенсибилизатора хлорина е6 (талапорфина натрия) была выявлена слабая интенсивность флуоресценции у всех пациентов с глиомами Grade II. Средняя концентрация хлорина е6 в тканях составляла 1,62 мкг/г в областях с сильной флуоресценцией, 0,67 мкг/г – со слабой флуоресценцией и 0,19 мкг/г – без флуоресценции.

В целом в хирургии глиом Grade I – II флуоресцентная диагностика имеет ограниченное применение и в большей степени может быть использована для визуализации анапластических участков опухоли. Чувствительность метода, по данным разных авторов, варьирует от 20 до 58% [3, 5, 14, 15, 19, 20]. Флуоресценция может служить маркером начала злокачественной трансформации и является независимым маркером в отличие от известных прогностических факторов. Флуоресценцию LGG можно принимать во внимание при выборе адъювантной терапии [3, 19].

В нашем исследовании мы получили высокую чувствительность методики флуоресцентной навигации в хирургии LGG (72%), что скорее всего связано с малой выборкой пациентов, и создает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса. Однако специфичность методики (56,7%) сопоставима с данными, полученными рядом других авторов [3, 9, 12, 17, 18].

Заключение

Использование интраоперационной флуоресцентной навигации с хлорином е6 при лечении пациентов с глиомами низкой степени злокачественности дает врачу дополнительные сведения о структурности опухоли у конкретного больного, что позволяет индивидуализировать подход к хирургической тактике для нейрохирурга во время операции. Дальнейшие исследования в этом направлении представляются перспективными в плане определения объема резецируемых тканей, позволяющего соблюсти абластичность вмешательства и негативно не влияющего на качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Diwanji T.P., Engelman A., Snider J.W., Mohindra P. Epidemiology, Diagnosis, and Optimal Management of Glioma in Adolescents and Young Adults//Adolescent Health, Medicine and Therapeutics.– 2017.– Vol.8.– P.99–113. https://doi.org/10.2147/AHMT.S53391

REFERENCES

1. Diwanji T.P., Engelman A., Snider J.W., Mohindra P. Epidemiology, Diagnosis, and Optimal Management of Glioma in Adolescents and Young Adults, *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 2017, no. 8, pp. 99–113. https://doi.org/10.2147/AHMT.S53391

2. Lombardi G., Barresi V., Castellano A., Tabouret E., Pasqualetti F., Salvalaggio A., Cerretti G., Caccese M., Padovan M., Zagonel V., Ius T. Clinical Management of Diffuse Low-Grade Gliomas//Cancers. – 2020. – Vol.12 (10). – P.3008. https://doi.org/10.3390/cancers12103008
3. Goryaynov S.A., Widhalm G., Goldberg M.F., Chelushkin D., Spallone A., Chernyshov K.A., Ryzhova M., Pavlova G., Revischin A., Shishkina L., Jukov V., Savelieva T., Loschenov V., Potapov A. The Role of 5-ALA in Low-Grade Gliomas and the Influence of Antiepileptic Drugs on Intraoperative Fluorescence//Frontiers in Oncology. – 2019. – Vol.9. – P.423. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00423
4. Ji S.Y., Kim J.W., Park C.K. Experience Profiling of Fluorescence-Guided Surgery I: Gliomas//Brain Tumor Research and Treatment. – 2019. –Vol.7 (2). – P.98–104. https://doi.org/10.14791/btrt.2019.7.e38
5. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е. Флуоресцентно-контролируемая резекция астроцитарных опухолей головного мозга – обзор литературы//Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 97–110.
6. Горяйнов С.А., Потапов А.А., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Охлопков В.А., Гаврилов А.Г., Шурхай В.А., Жуков В.Ю., Шишкина Л.В., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Кузьмин С.Г., Чумакова А.П., Spallone A. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия при повторных операциях по поводу глиом головного мозга//Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78, № 2. – С. 22–31. https://doi.org/zhurnal-voprosy-nejrokhirurgii-imeni-n-n-burdenko/2014/2/030042–8817201423
7. Opoku-Darko M., Lang S.T., Artindale J., Cairncross J.G., Sevick R.J., Kelly J.J.P. Surgical management of incidentally discovered diffusely infiltrating low-grade glioma//Journal of Neurosurgery. – 2018. – Vol.129. – P.19–26. https://doi.org/10.3171/2017.3.JNS17159
8. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Тастанбеков М.М., Папаян Г.В. Результаты использования интраоперационного флюоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга//Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85, № 4. – С. 20–28. https://doi.org/10.17116/neiro20218504120
9. Jaber M., Wölfer J., Ewelt C., Holling M., Hasselblatt M.., Niederstadt T., Zoubi T., Weckesser M., Stummer W. The value of 5-aminolevulinic acid in low-grade gliomas and high-grade gliomas lacking glioblastoma imaging features: an analysis based on fluorescence, magnetic resonance imaging, 18F-fluoroethyl tyrosine positron emission tomography, and tumor molecular factors//Neurosurgery. – 2016. – Vol.78. – P.401–411. https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001020.
10. Shaver M.M., Kohanteb P.A., Chiou C., Bardis M.D., Chantaduly C., Bota D., Filippi C.G., Weinberg B., Grinband J., Chow D.S., Chang P.D. Optimizing Neuro-Oncology Imaging: A Review of Deep Learning Approaches for Glioma Imaging//Cancers. – 2019. – Vol.11 (6). – P.829. https://doi.org/10.3390/cancers11060829
11. Mert A., Kiesel B., Wohrer A., Martinez-Moreno M., Minchev G., Furtner J., Knosp E., Wolfsberger S., Widhalm G. Introduction of a Standardized Multimodality Image Protocol for Navigation-Guided Surgery of Suspected Low-Grade Gliomas//Neurosurgical Focus. – 2015. – Vol.38 (1). – P.E4. https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS14597
12. Hendricks B.K., Sanai N., Stummer W. Fluorescence-guided surgery with aminolevulinic acid for low-grade gliomas//Journal of Neuro-Oncology. – 2019. – Vol.141. – P.13–18. https://doi.org/10.1007/s11060–018–03026–6
13. Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Соколова Т.В., Папаян Г.В. Морфологическая оценка эффек-

2. Lombardi G., Barresi V., Castellano A. et al. Clinical Management of Diffuse Low-Grade Gliomas, *Cancers*, 2020, vol. 12, no. 10, pp. 3008. https://doi.org/10.3390/cancers12103008
3. Goryaynov S.A., Widhalm G., Goldberg M.F. et al. The Role of 5-ALA in Low-Grade Gliomas and the Influence of Antiepileptic Drugs on Intraoperative Fluorescence, *Frontiers in Oncology*, 2019, no. 9, pp.423. https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00423
4. Ji S.Y., Kim J.W., Park C.K. Experience Profiling of Fluorescence-Guided Surgery I: Gliomas, *Brain Tumor Research and Treatment*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 98–104. https://doi.org/10.14791/btrt.2019.7.e38
5. Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E. Fluorescence-Guided Resection of Glioma – literature review, *Rossijskij nejroxirurgicheskij zhurnal imeni professora A.L. Polenova*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 97–110. (In Russ.)
6. Goryaynov S.A., Potapov A.A., Pitskhelauri D.I. et al. Intraoperative Fluorescence Diagnosis and Laser Spectroscopy in Repeated Operations for Brain Gliomas, *Zhurnal Voprosy Neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko*, 2014, vol. 78, no. 2, pp. 22–31. (In Russ.). https://doi.org/zhurnal-voprosy-nejrokhirurgii-imeni-n-n-burdenko/2014/2/030042–8817201423
7. Opoku-Darko M., Lang S.T., Artindale J., Cairncross J.G., Sevick R.J, Kelly J.J.P. Surgical management of incidentally discovered diffusely infiltrating low-grade glioma, *Journal of Neurosurgery*, 2018, no. 129, pp.19–26. https://doi.org/10.3171/2017.3.JNS17159
8. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Intraoperative fluorescence control with chlorin E6 in resection of glial brain tumors, *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*, 2021, vol. 85, no. 4, pp. 20–28. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/neiro20218504120
9. Jaber M., Wölfer J., Ewelt C. et al. The value of 5-aminolevulinic acid in low-grade gliomas and high-grade gliomas lacking glioblastoma imaging features: an analysis based on fluorescence, magnetic resonance imaging, 18F-fluoroethyl tyrosine positron emission tomography, and tumor molecular factors, *Neurosurgery*, 2016, no. 78, pp.401–411. https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001020.
10. Shaver M.M., Kohanteb P.A., Chiou C. et al. Optimizing Neuro-Oncology Imaging: A Review of Deep Learning Approaches for Glioma Imaging, *Cancers*, 2019, vol. 11, no. 6, pp. 829. https://doi.org/10.3390/cancers11060829
11. Mert A., Kiesel B., Wohrer A. et al. Introduction of a Standardized Multimodality Image Protocol for Navigation-Guided Surgery of Suspected Low-Grade Gliomas, *Neurosurgical Focus*, 2015, vol. 38, no. 1, pp. E4. https://doi.org/10.3171/2014.10.FOCUS14597
12. Hendricks B.K., Sanai N., Stummer W. Fluorescence-guided surgery with aminolevulinic acid for low-grade gliomas, *Journal of Neuro-Oncology*, 2019, no. 141, pp. 13–18. https://doi.org/10.1007/s11060–018–03026–6
13. Rynda A.Yu., Zabrodskaya Yu.M. et al. Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas, *Arkhiv Patologii*, 2021, vol. 83, no. 5, pp. 13–20. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20218305113
14. Widhalm G., Olson J., Weller J., Bravo J. et al. The value of visible 5-ALA fluorescence and quantitative protoporphyrin IX analysis for improved surgery of suspected low-grade gliomas, *Journal of Neurosurgery*, 2019, no. 10, pp. 1–10. https://doi.org/10.3171/2019.1.JNS182614
15. Sanai N., Snyder L.A., Honea N.J. et al. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas, *Journal of Neurosurgery*, 2011, no. 115, pp. 740–748. https://doi.org/10.3171/2011.6.JNS11252
16. Saito K., Hirai T., Takeshima H. et al. Genetic Factors Affecting Intraoperative 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence of Diffuse Gliomas, *Radiology and Oncology*, 2017, vol. 51, no. 2, pp. 142–150. https://doi.org/10.1515/raon-2017–0019

тивности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом//Архив патологии. – 2021. – Vol. 83 (5). – С.13–20. https://doi.org/10.17116/patol20218305113
14. Widhalm G., Olson J., Weller J., Bravo J., Han S. J., Phillips J., Hervey-Jumper S. L., Chang S. M., Roberts D. W., Berger M. S. The value of visible 5-ALA fluorescence and quantitative protoporphyrin IX analysis for improved surgery of suspected low-grade gliomas//Journal of Neurosurgery. – 2019. – Vol. 10. – P. 1–10. https://doi.org/10.3171/2019.1.JNS182614
15. Sanai N., Snyder L. A., Honea N. J., Coons S. W., Eschbacher J. M., Smith K. A., Robert F., Spetzler M. D. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas//Journal of Neurosurgery. – 2011. – Vol.115. – P.740–748. https://doi.org/10.3171/2011.6.JNS11252
16. Saito K., Hirai T., Takeshima H., Kadota Y., Yamashita S., Ivanova A., Yokogami K. Genetic Factors Affecting Intraoperative 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence of Diffuse Gliomas//Radiology and Oncology. – 2017. – Vol. 51 (2). – P. 142–150. https://doi.org/10.1515/raon-2017–0019
17. Tsurubuchi T., Zaboronok A., Yamamoto T., Nakai K., Yoshida F., Shirakawa M., Matsuda M., Matsumura A. The optimization of fluorescence imaging of brain tumor tissue differentiated from brain edema – in vivo kinetic study of 5-aminolevulinic acid and talaporfin sodium//Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2009. – Vol. 6 (1). – P.19–27. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2009.03.005
18. Akimoto J., Fukami S., Ichikawa M., Mohamed A., Kohno M. Intraoperative Photodiagnosis for Malignant Glioma Using Photosensitizer Talaporfin Sodium//Frontiers in Surgery. – 2019. – Vol.21 (6). – P. 12. https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00012
19. Jaber M., Ewelt C., Wölfer J., Brokinkel B., Thomas C., Hasselblatt M., Grauer O., Stummer W. Is Visible Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence an Independent Biomarker for Prognosis in Histologically Confirmed (World Health Organization 2016) Low-Grade Gliomas?//Neurosurgery. – 2019. – Vol. 84 (6). – P. 1214–1224. https://doi.org/10.1093/neuros/nyy365.
20. Kiesel B., Freund J., Reichert D., Wadiura L., Erkkilae M.T., Woehrer A., Hervey-Jumper S., Berger M. S., Widhalm G. 5-ALA in Suspected Low-Grade Gliomas: Current Role, Limitations, and New Approaches//Frontiers Oncology. – 2021. – Vol.11. – P. 699301. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.699301

17. Tsurubuchi T., Zaboronok A., Yamamoto T. et al. The optimization of fluorescence imaging of brain tumor tissue differentiated from brain edema – in vivo kinetic study of 5-aminolevulinic acid and talaporfin sodium, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2009, vol. 6, no. 1, pp.19–27. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2009.03.005
18. Akimoto J., Fukami S., Ichikawa M., Mohamed A., Kohno M. Intraoperative Photodiagnosis for Malignant Glioma Using Photosensitizer Talaporfin Sodium, *Frontiers in Surgery*, 2019, vol. 21, no. 6, pp. 12. https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00012
19. Jaber M., Ewelt C., Wölfer J., Brokinkel B., Thomas C., Hasselblatt M., Grauer O., Stummer W. Is Visible Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence an Independent Biomarker for Prognosis in Histologically Confirmed (World Health Organization 2016) Low-Grade Gliomas? *Neurosurgery*, 2019, vol. 81, no. 6, pp.1214–1224. https://doi.org/10.1093/neuros/nyy365.
20. Kiesel B., Freund J., Reichert D., Wadiura L., Erkkilae M.T., Woehrer A., Hervey-Jumper S., Berger M. S., Widhalm G. 5-ALA in Suspected Low-Grade Gliomas: Current Role, Limitations, and New Approaches, *Frontiers Oncology*, 2021, vol. 11, pp. 699301. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.699301