

РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ГЛИОБЛАСТОМ ПОД ЭНДОСКОПИЧЕСКИМ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМ КОНТРОЛЕМ

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Ю.М. Забродская, Г.В. Папаян

Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) у пациентов с глиобластомой напрямую зависит от радикальности резекции опухоли. Согласно данным ряда авторов эндоскопические операции под флуоресцентным контролем увеличивают частоту тотальной резекции. Однако до сих пор имеется мало данных о влиянии эндоскопической резекции с флуоресцентным контролем на показатели БРВ и ОВ пациентов с глиобластомой. Целью нашего исследования было изучение влияния интраоперационного эндоскопического и флуоресцентного контроля на показатели ОВ и БРВ у пациентов с глиобластомой. Проведен ретроспективный одноцентровый анализ у 20 пациентов с глиобластомой. 10 пациентам выполнена резекция опухоли с использованием операционного микроскопа с эндоскопическим и флуоресцентным контролем. У 5 пациентов в качестве фотосенсибилизатора использовали 5-аминолевулиновую кислоту (5-АЛК) в дозе 20 мг/кг, у 5 пациентов хлорин е6 в дозе 1 мг/кг. 10 пациентам выполнена резекция под эндоскопическим контролем, но без флуоресцентного контроля. Обе когорты пациентов были сопоставимы по возрасту, функциональному состоянию, локализации опухоли, методам адъювантного лечения и молекулярному статусу. Критериями оценки эффективности проводимого исследования в группах были: радикальность проведенного оперативного вмешательства по данным послеоперационной магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением, а также медианы БРВ и ОВ. В группе комбинированного хирургического вмешательства под микроскопическим и флуоресцентным контролем с эндоскопом частота тотальной резекции опухоли была выше, чем в группе пациентов, перенесших только хирургическое вмешательство под микроскопом и эндоскопом без флуоресцентного контроля (100% против 60%; $p=0,002$). Медиана ОВ в первой группе составила 20,2 мес (95% ДИ 11,9-28,6) против 16,3 мес во второй группе (95% ДИ 11,0-20,9) ($p=0,003$), медиана БРВ 11,7 мес (95% ДИ 9,8-15,7) против 9,8 мес (95% ДИ 6,1-13,4) ($p=0,04$). Соответственно. Как показал наш опыт, использование флуоресцентного контроля во время резекции опухоли у пациентов с глиобластомой при эндоскопической ассистенции положительно отражается на результатах лечения пациентов с глиобластомой и может быть рекомендовано для широкого внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: глиобластома, эндоскопия, флуоресцентная резекция, результаты, выживаемость, 5-АЛК, хлорин е6.

Для цитирования: Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Папаян Г.В. Результаты микрохирургической резекции глиобластом под эндоскопическим и флуоресцентным контролем // Biomedical Photonics. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 20–30. doi: 10.24931/2413-9432-2024-13-3-20-30

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

RESULTS OF MICROSURGICAL RESECTION OF GLIOBLASTOMAS UNDER ENDOSCOPIC AND FLUORESCENT CONTROL

Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Yu.M., Papayan G.V.

Russian Neurosurgical Institute named after prof. A.L. Polenov – a branch of the National Medical Research Center named after V.A. Almazov Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

Abstract

Overall survival and recurrence-free survival (RFS) in patients with glioblastoma directly depend on the radicality of tumor resection. According to a number of literature sources, it is known that endoscopic surgeries under fluorescence control increase the rate of total resection. However, until now, there is little data on whether endoscopic resection with fluorescence control affects RFS and overall survival of patients with glioblastoma. The aim of our study was to investigate the effect of intraoperative endoscopic and fluorescence control on overall survival and RFS in patients with glioblastoma. A retrospective single-center analysis was performed in 20 patients with glioblastoma. Ten patients underwent tumor resection using an operating microscope with endoscopic and fluorescence control. In 5 patients, 5-aminolevulinic acid

(5-ALA) (alases) at a dose of 20 mg/kg was used as a photosensitizer, in 5 patients, chlorin e6 (photoditazine) at a dose of 1 mg/kg. Ten patients underwent resection under endoscopic control, but without fluorescence control. Both cohorts of patients were comparable in age, functional status, tumor localization, adjuvant treatment methods, and molecular status. The criteria for assessing the effectiveness of the study in the groups were: the radicality of the surgical intervention according to postoperative magnetic resonance imaging with contrast enhancement, as well as the median RFS and OS in patients. In the group of combined surgery under microscopic and fluorescence control with an endoscope, the rate of total tumor resection was higher than in the group of patients who underwent only surgery under a microscope and an endoscope without fluorescence control (100% versus 60%; $p = 0.002$). Median OS (20.2 months (95% CI 11.9-28.6) versus 16.3 months (95% CI 11.0-20.9); ($p = 0.003$)) and median RFS (11.7 months (95% CI 9.8-15.7) versus 9.8 months (95% CI 6.1-13.4) ($p = 0.04$)), were also statistically significantly higher compared to the group of patients who received treatment to the same extent, but without fluorescence control. As our experience has shown, the use of fluorescence control during tumor resection in patients with glioblastoma with endoscopic assistance is certainly necessary, given the technical capabilities available, as it has a positive effect on the treatment results for this category of patients.

Key words: glioblastoma, endoscopy, fluorescent resection, results, survival, 5-ALA, chlorin e6.

For citations: Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Yu.M., Papayan G.V. Results of microsurgical resection of glioblastomas under endoscopic and fluorescence control, *Biomedical Photonics*, 2024, vol. 13, no. 3, pp. 20–30. doi: 10.24931/2413–9432–2024–13–3 –20–30

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

Несмотря на последние достижения в области нейроонкологии и развитие новых методов лечения [1 – 5], выживаемость пациентов с глиобластомой остается на низком уровне [6, 7]. Медиана общей выживаемости (ОВ) у данной категории пациентов находится в интервале от 11 до 17 мес [6, 7]. Хирургическая резекция является важным этапом в лечении пациентов с глиобластомой [8]. Доказано, что применение флуоресцентного контроля при хирургическом вмешательстве у пациентов с глиобластомой увеличивает показатели ОВ и БРВ, что подтверждается убедительными результатами проспективных рандомизированных нейрохирургических исследований [9 – 15].

Основной целью хирургического лечения является полное удаление опухолевой ткани при максимальном сохранении неврологических функций у пациента. В ряде исследований показано, что тотальность резекции существенно увеличивает медиану БРВ и медиану ОВ по сравнению с субтотальной резекцией у пациентов с глиобластомой [15 – 20]. При этом визуализация флуоресценции может быть затруднена из-за спадания краев пострезекционной полости и уменьшения освещенности с увеличением глубины резекционной полости [10, 12, 14]. Это может приводить к ограничениям при микрохирургической резекции под контролем флуоресценции: видимая флуоресценция опухолевой ткани зависит от плотности клеток и клеточного метаболизма, а также от адекватного воздействия на опухолевую ткань синего света [16, 18 – 20].

В нескольких научных работах было продемонстрировано, что использование эндоскопа с флуоресцентным контролем позволяло увеличить степень радикальности резекции, а согласно данным единичных публикаций и показатели ОВ у пациентов со злокачественными опухолями головного мозга [21 – 26]. Информация об использовании комбинированного подхода (эндоскоп и флуоресценция) достаточно ограничена, что актуализирует значимость проводимого нами исследования.

Также мало литературных данных, в которых оценивается влияние резекции глиобластомы под флуоресцентным контролем и эндоскопом на показатели ОВ и БРВ у пациентов [22, 24 – 30].

Материалы и методы

Исследование носило характер ретроспективного одноцентрового анализа эффективности флуоресцентного эндоскопического контроля при удалении первичных глиобластом у пациентов [31], которым была проведена рутинная микрохирургическая резекция под эндоскопическим контролем в период с 2014 по 2016 гг. на базе Российского нейрохирургического научно-исследовательского института им. проф. А.Л. Поленова. У пациентов оценивали тотальность резекции, показатели БРВ и ОВ.

Из 20 пациентов обеих групп было 13 (65%) мужчин и 7 (35%) женщин. Средний возраст составил 56,0 лет, 4 (20%) пациентов были старше 65 лет.

Всем 20 пациентам проведена предоперационная МРТ с контрастным усилением гадолинием. Всем пациентам проведен предоперационный клинико-диагностический перечень обследований, включая осмотр специалистами (невролог, терапевт, онколог, офтальмолог), лабораторно-инструментальные методы исследования (анализы крови, мочи, электроэнцефалограмма, электрокардиограмма). Подробные клинические характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 1.

Протокол исследования был рассмотрен местным комитетом по этике (протокол №4 от 17.12.2013). Все пациенты были проинформированы о ходе операции, письменное согласие было получено в рамках стандартной процедуры информированного согласия на операцию от всех пациентов.

Критерии включения и исключения

В исследование были включены только пациенты с первичной глиобластомой, локализация которой была четко определена, чтобы гарантировать, что тоталь-

ность резекции может быть достигнута у всех пациентов. Возраст пациентов был старше 18 лет. Пациенты, перенесшие биопсию или нуждающиеся в интраоперационном нейромониторинге, были исключены. Также были исключены пациенты без послеоперационной МРТ головного мозга с контрастным усилением, пациенты в тяжелом состоянии, пациенты с наличие признаков почечно-печеночной недостаточности, хронических вирусных инфекций (гепатит С, В, ВИЧ-инфекции), паци-

енты с эндокринными заболеваниями или нарушениями метаболического обмена.

Хирургический этап

Из 10 пациентов основной группы 5 пациентов в качестве индуктора флуоресценции получали перорально препарат 5-АЛК (аласенс) производства ГНЦ «НИОПИК», ФГУП (Россия), в дозе 20 мг/кг, за 8 ч до интраоперационного этапа операции. Удаление опухоли производили с использованием интраоперационного микроскопа

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов
Table 1
Clinical characteristics of patients

Признак Sign	Эндоскопический контроль Endoscopic control	Эндоскопический и флуоресцентный контроль Endoscopic and fluorescent control	Значение p value
Количество пациентов Number of patients	10	10	
Возраст / Age			
Границы / Age limits	33-73	41-68	0,8
Медиана / Median age	55,6	56,5	
Пол / Gender			
мужчины / men	7 (70%)	6 (60%)	0,7
женщины / women	3 (30%)	4 (40%)	
Предоперационный индекс Карновского / Preoperative Karnofsky index			
Границы / Index boundaries	70-100	70-100	0,9
Медиана / Median	85	83	
Предоперационный размер опухоли, см³ / Preoperative tumor size, cm³			
Медиана / Median	25,4	27,8	0,7
Границы / Size limits	3,4-37	4,2-44,5	
Преимущественная локализация опухоли / Predominant tumor location			
лобная доля / frontal lobe	3 (30%)	2 (20%)	0,6
теменная доля / parietal lobe	2(20%)	4 (40%)	
височная доля / temporal lobe	4(40%)	4 (40%)	
затылочная доля / occipital lobe	1 (10%)	0 (0%)	
Полушарие / Hemisphere			
правое / right	7 (70%)	4 (40%)	0,01
левое / left	3 (30%)	6 (60%)	
Характер опухоли по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением гадолинием Character of the tumor according to MRI of the brain with gadolinium contrast enhancement			
кистозное / cystic	2 (20%)	1 (10%)	0,8
кистозно-солидное / cystic-solid	7 (70%)	8 (80%)	
солидное / solid	1 (10%)	1 (10%)	
MGMT метилирование после первой операции / MGMT methylation after first surgery			
положительный / positive	4 (40%)	3 (30%)	0,7
отрицательный / negative	6 (60%)	7 (70%)	

с флуоресцентным контролем (OPMI Pentero 800, Carl Zeiss, Германия).

5 пациентов основной группы получали в качестве индуктора флуоресценции внутривенно препарат хлорин е6 (фотодитазин), производства ООО «БЕТА-ГРАНД» (Россия), в дозе 1 мг/кг, растворенный в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, за 2 ч до предполагаемой этапа операции. Удаление опухоли производили с использованием операционного микроскопа (LEICA OHS-1) с установкой «D-Light AF System» Karl Storz (Германия) и флуоресцентной приставки производства Russia Science Seoul, Korean Electrotechnology Research Institute (KERI), (г. Сеул, Республика Корея) (разработка Г.В. Папаяна).

Удаление опухоли в группе без флуоресцентного контроля проводили под контролем интраоперационного микроскопа (OPMI Pentero, Carl Zeiss, Германия).

Для эндоскопического контроля у всех пациентов обеих групп использовали эндоскоп (Karl Storz, Германия) со специальным источником света (D-light C; Karl Storz), и систему камер (Karl Storz). Эндоскоп использо-

вали после полного микроскопического удаления всей визуализируемой ткани.

Для группы с флуоресцентным контролем в эндоскопе использовали режим D-light, который позволял переключаться между режимами источника белого и синего света с помощью соответствующего полосового фильтра на пути передачи света (рис. 1). Длиннопропускной фильтр на окуляре эндоскопа блокирует возбуждающий свет, что позволяет обнаруживать сигналы флуоресценции опухолевых клеток. Система фильтров возбуждения и обнаружения позволяет передавать достаточно синего света, чтобы красная флуоресценция эндогенных флуорофоров и неспецифическая флуоресценция подавлялась, в результате чего нормальная ткань визуализировалась как синяя. Микроскопическую флуоресцентную ткань и эндоскопическую флуоресцентную ткань, не визуализируемую под микроскопом, полностью удаляли и использовали отдельно для гистопатологического исследования (рис. 2).

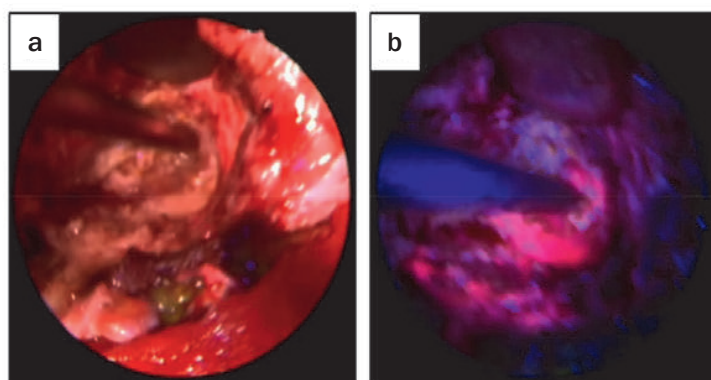


Рис. 1. Интраоперационная картина:
 а – изображение в эндоскопе при обычном освещении, без флуоресценции;
 б – изображение в эндоскопе в флуоресцентном режиме.
Fig. 1. Intraoperative picture:
 a – endoscope view under normal lighting, without fluorescence;
 b – endoscope view in fluorescent mode.

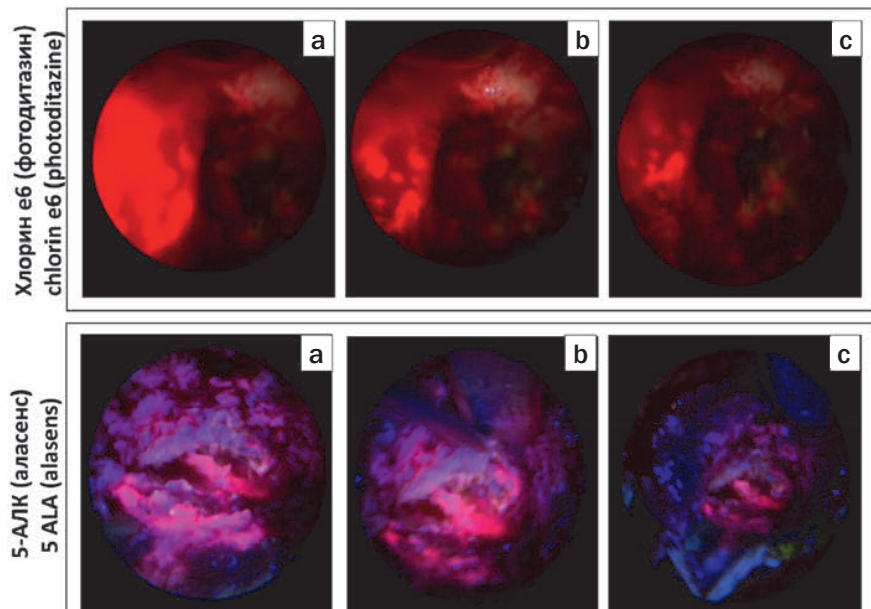


Рис. 2. Интраоперационная картина флуоресцентной диагностики в процессе резекции опухоли 5-АЛК и хлорином е6 (а, б, с – поэтапное удаление части опухолевой ткани накопившей флуоресцент).
Fig. 2. Intraoperative picture of fluorescent diagnostics during tumor resection with 5-ALA and chlorin e6 (a, b, c – step-by-step removal of part of the tumor tissue that has accumulated fluorescence).

Послеоперационная оценка

Всем пациентам было проведено МРТ в течение 24 ч после операции. Любое остаточное контрастирование более 0,2 см³ определяли как остаточную опухоль. Состояние работоспособности оценивали с использованием шкалы Карновского на момент выписки. Все включенные пациенты регулярно проходили клиническое обследование и МРТ с контрастированием каждые 3 мес. Наличие рецидива оценивали при последующем МРТ в соответствии с критериями оценки ответа по нейроонкологическим критериям (RANO) [8].

Послеоперационный период

Все пациенты в послеоперационном периоде получали стандартную адъювантную терапию (химиотерапия и лучевая терапия) по протоколу Stupp [32]. Лучевая терапия включала дистанционную фракционированную терапию на ложе удаленной опухоли с суммарной очаговой дозой 50-60 Гр за 25-30 фракций (по 1,8-2,0 Гр на фрак-

цию), в течение 5-6 нед. В качестве химиотерапии после первой операции пациенты получали темозоломид (в дозе 150-200 мг/м² с 1-го по 5-й день каждые 28 дней).

Пациентам в послеоперационном периоде проводили контрольное МРТ головного мозга каждые 3 мес в первые 12 мес или при появлении симптоматики, далее каждые 4 мес.

При выявлении рецидива по данным МРТ головного мозга при наличии показаний проводили повторное оперативное лечение или направляли пациента на повторную адъювантную терапию (химиотерапия и лучевую терапию). Схемы химиотерапии при рецидиве назначали онкологи по результатам гистологического исследования опухолевого материала, после повторных операций или по общепринятым схемам. Использовали следующие схемы химиотерапии: авастин + иринотекан; PCV (ломустин, винкристин, прокарбазин); ломустин + винкристин; темозоломид + авастин.

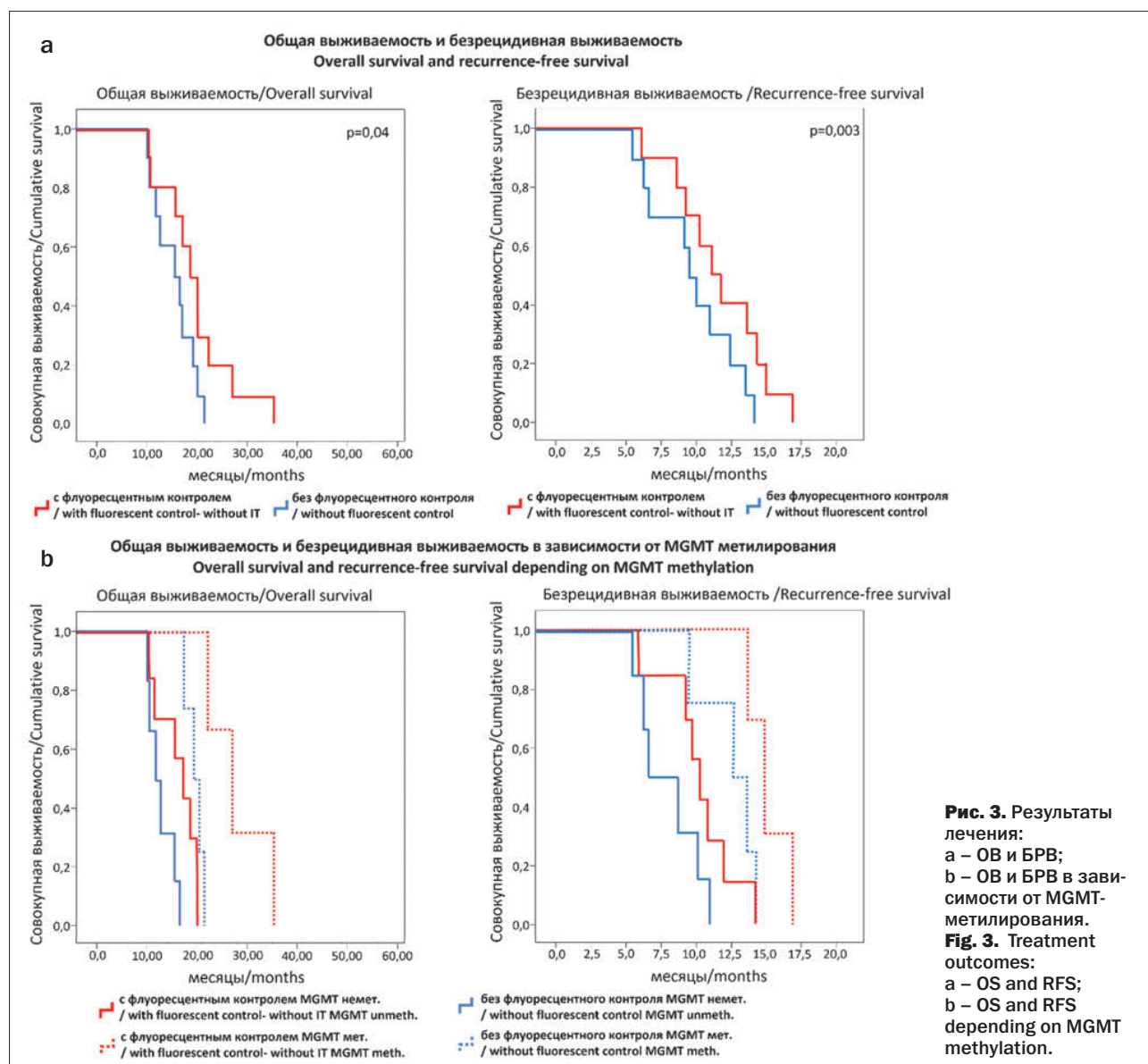


Рис. 3. Результаты лечения:
а – ОВ и БРВ;
б – ОВ и БРВ в зависимости от MGMT-метилирования.
Fig. 3. Treatment outcomes:
a – OS and RFS;
b – OS and RFS depending on MGMT methylation.

Критерии оценки эффективности проводимого исследования

Критериями оценки эффективности проводимого исследования в группах были: радикальность проведенного оперативного вмешательства по данным послеоперационной магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением, значения медианы БРВ и медианы ОВ.

Статистический анализ

Весь анализ проводили с использованием SPSS (версия 20, IBM Corp.). Непрерывные переменные измеряли как средние или медианные значения и стандартное отклонение. Различия между обеими когортами анализировали с использованием непарного t-критерия. Описательную выживаемость анализировали с использованием метода Каплана-Мейера, р-значения < 0,05 считались значимыми.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде ни у одного пациента не было выявлено осложнений, связанных с проведением эндоскопического или флуоресцентного контроля во время операции. Показатели индекса Кар-

новского у пациентов в каждой группе после операции было сопоставимо с дооперационными данными (p=0,9).

Тотальность резекции, БРВ и ОВ

По данным послеоперационной МРТ головного мозга с контрастным усилением гадолинием тотальной резекции удалось достичь у всех 10 (100%) пациентов, перенесших комбинированное хирургическое вмешательство под микроскопом и флуоресцентным контролем с эндоскопом, по сравнению с 6 (60%) пациентами, перенесших только хирургическое вмешательство под микроскопом и эндоскопом без флуоресцентного контроля (p=0,002). Медиана БРВ в когорте комбинированной резекции с применением флуоресцентного контроля с эндоскопом и микроскопа составила 11,7 мес (ДИ 95% 9,8–15,7) против 9,8 мес (ДИ 95% 6,1–13,4; p=0,04) в когорте резекций с применением микроскопа и эндоскопа, но без флуоресцентного контроля (рис. 3а).

Медиана ОВ в когорте комбинированной резекции с использованием флуоресцентного и эндоскопического контроля и микроскопа составила 20,2 мес (ДИ 95% 11,9–28,6) по сравнению с 16,3 месяца (ДИ 95% 11,0–20,9) в когорте резекции с использованием микроскопа и

Таблица 2
Результаты лечения пациентов в зависимости от клинических и гистологических данных
Table 2
Treatment results for patients depending on clinical and histological data

Пациент / Patient	Резекция с флуоресцентным контролем / Fluorescence-guided resection	Пол / Gender	Возраст / Age	Индекс Карновского / Karnofsky index KPS	Локализация опухоли (доля/сторона) / Tumor Location (lobe/side)	Характер опухоли по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением гадолинием / Character of the tumor according to MRI of the brain with gadolinium contrast enhancement	Размер опухоли (см³) / Tumor volume (cm³)	MGMT метилирование / MGMT methylation	IDH мутация / IDH mutation	Тотальность резекции по данным МРТ / Totality of resection according to MRI data	Повторная резекция / Repeated resection	Общая доза ЛТ (Гр) / Total dose of RT (Gr)	Количество циклов TMZ / Number of TMZ cycles	Безрецидивная выживаемость, мес. / Recurrence-free survival, months	Вторая/третья линия лечения после рецидива / Second/third line of treatment after relapse	Общая выживаемость, мес. / Overall survival, months
1	да/yes	ж/f	45	90	лобная правая/ frontal right	кистозно-солидное/ cystic-solid	33,1	мет/ meth	нет/no	да/yes	да/yes	60	8	17,1	TM3+авастин/ TMZ+avastin	36,5
2	да/yes	м/m	68	90	теменная левая/ parietal left	кистозно-солидное/ cystic-solid	4,2	мет/ meth	IDH1 (R132H)	да/yes	да/yes	60	6	13,5	TM3/TMZ	22,4
3	да/yes	ж/f	61	100	лобная левая/ frontal left	солидное/ solid	29,6	немет/ unmeth	нет/no	да/yes	нет/no	60	5	8,8	авастин+ иринотекан/ avastin+ irinotecan	11,5
4	да/yes	м/m	57	80	височная левая/ temporal left	кистозно-солидное/ cystic-solid	10,8	немет/ unmeth	IDH1/ IDH2	да/yes	да/yes	60	7	14,5	TM3/TMZ	20,3

5	да/ yes	ж/f	49	80	теменная правая/ parietal right	кистозно- солидное/ cystic-solid	37,1	нет/ unmeth	нет/no	да/yes	да/ yes	90	6	10,7	TM3+авастин/ TMZ+avastin	17,7
6	да/ yes	ж/f	58	80	теменная левая/ parietal left	кистозно- солидное/ cystic-solid	42	мет/ meth	нет/no	да/yes	да/ yes	60	6	15,3	TM3/TMZ	27,9
7	да/ yes	м/m	41	70	височная левая/ temporal left	кистозное/ cystic	38,7	нет/ unmeth	нет/no	да/yes	нет/ no	60	5	11,8	TM3/TMZ	20,3
8	да/ yes	ж/f	60	70	височная правая/ temporal right	кистозно- солидное/ cystic-solid	44,5	нет/ unmeth	нет/no	да/yes	нет/ no	60	3	9,3	ломустин + винкристин/ lomustine + vincristine	18,4
9	да/ yes	м/m	67	90	теменная правая/ parietal right	кистозно- солидное/ cystic-solid	20,6	нет/ unmeth	нет/no	да/yes	да/ yes	60	7	10,1	PCV (ломустин, винкристин, прокарбазин)/ PCV	16,6
10	да/ yes	ж/f	59	80	височная левая/ temporal left	кистозно- солидное/ cystic-solid	17,4	нет/ unmeth	нет/no	да/yes	да/ yes	90	5	5,8	ломустин + винкристин/ lomustine + vincristine	10,7
11	нет/ no	ж/f	58	70	лобная правая/ frontal right	кистозно- солидное/ cystic-solid	35,5	нет/ unmeth	нет/no	нет/no	нет/ no	60	3	6,4	TM3+авастин/ TMZ+avastin	11,9
12	нет/ no	ж/f	44	90	теменная правая/ parietal right	кистозно- солидное/ cystic-solid	29,7	мет/ meth	нет/no	нет/no	нет/ no	90	6	13,8	авастин+ иринотекан/ avastin+ irinotecan	22,3
13	нет/ no	м/m	46	90	височная правая/ temporal right	кистозно- солидное/ cystic-solid	37	нет/ unmeth	нет/no	да/yes	да/ yes	60	5	11,1	PCV (ломустин, винкристин, прокарбазин)/ PCV	17,6
14	нет/ no	м/m	69	90	теменная левая/ parietal left	солидное/ solid	18,8	нет/ unmeth	нет/no	да/yes	да/ yes	60	7	10,2	TM3/TMZ	16,9
15	нет/ no	ж/f	73	80	височная правая/ temporal right	кистозное/ cystic	28,5	нет/ unmeth	нет/no	нет/no	нет/ no	60	5	8,3	TM3+авастин/ TMZ+avastin	13,3
16	нет/ no	ж/f	61	90	лобная левая/ frontal left	кистозно- солидное/ cystic-solid	33,9	мет/ meth	нет/no	да/yes	нет/ no	60	7	9,8	TM3/TMZ	18,9
17	нет/ no	ж/f	55	70	височная правая/ temporal right	кистозно- солидное/ cystic-solid	29,8	нет/ unmeth	IDH1 (R132H)	нет/no	да/ yes	60	9	5,3	TM3/TMZ	11,1
18	нет/ no	ж/f	60	80	височная левая/ temporal left	кистозно- солидное/ cystic-solid	17,6	мет/ meth	нет/no	да/yes	да/ yes	60	5	14,6	авастин+ иринотекан/ avastin+ irinotecan	20,1
19	нет/ no	м/m	57	100	затыл- лочная правая/ occipital right	кистозное/ cystic	3,4	нет/ unmeth	нет/no	да/yes	да/ yes	45	6	6,1	TM3+авастин/ TMZ+avastin	10,5
20	нет/ no	ж/f	33	90	лобная правая/ frontal right	кистозно- солидное/ cystic-solid	19,4	мет/ meth	нет/no	да/yes	да/ yes	60	5	12,5	ломустин + винкристин/ lomustine + vincristine	17,7

эндоскопа, но без флуоресцентного контроля ($p=0,003$) (табл. 2, рис. 3а).

Показана прямая связь между обнаружением ряда молекулярных маркеров, в частности показателя MGMT метилирования, и показателями БРВ и ОВ. Так, по данным нашего исследования пациенты обеих

групп с метилированным промоутером MGMT, имели лучшие показатели ОВ и БРВ, в сравнении с пациентами с неметилированным промоутером MGMT (рис. 3б).

В нашей работе не было выявлено связи между показателями возраста, пола, предоперационного

индекса Карновского, расположением и размером опухоли до операции, объемом проводимой адъювантной терапии (химиотерапии и лучевой терапии), и величинами показателей БРВ и ОВ. Частично это объясняется тем, что пациенты, которые были отобраны в исследование, были максимально сопоставимы по этим характеристикам, частично за счет небольшой выборки пациентов.

Морфологический анализ

Морфологическое исследование участков опухоли в зависимости от интенсивности флуоресценции показало, что существует прямая зависимость между плотностью опухолевых клеток, степенью анаплазии опухоли и интенсивностью флуоресценции во время операции. Чем ярче была флуоресценция опухолевой ткани, тем выше плотность опухолевых клеток, более злокачественный участок опухоли по данным морфологии (индекса Ki-67 и TP 53, уровень экспрессии VEGF). При этом в зоне некроза опухоли была отмечена либо очень слабая флуоресценция, либо её отсутствие. Чувствительность метода флуоресцентного контроля во время операции (зависимость интенсивности флуоресценции от степени анаплазии опухоли) была 100%, а специфичность (при сравнении флуоресцирующих и нефлуоресцирующих участков опухолевой ткани) достигала 85% (рис. 4).

Сравнение между собой полученных во время операции морфологических данных биоптатов пациентов, у которых в качестве индуктора флуоресценции были использованы препарат 5-АЛК и препарат хлорин е6,

не показало значимого отличия в специфичности и чувствительности выявления участков опухолевой ткани.

Морфологический анализ участков опухолевой ткани у пациентов группы с эндоскопическим контролем, но без флуоресцентного контроля показал, что чувствительность методики для выявления участков опухолевой ткани была 60% (анализ возможных участков воспринимающихся как опухолевая ткань, взятых во время операции под визуальным эндоскопическим контролем), а специфичность – 40% (сравнительный анализ между участками ткани взятыми во время операции, которые воспринимались при эндоскопическом контроле, как опухолевая ткань, и участков, которые воспринимались в эндоскопической картине как нормальная ткань мозга).

Обсуждение

В этом исследовании мы оценили влияние флуоресцентного контроля при комбинированной микрохирургической и эндоскопической резекции на медиану БРВ и медиану ОВ у пациентов с глиобластомой. Также была оценена чувствительность и специфичность методик. Наши результаты свидетельствуют о том, что медианы БРВ и ОВ были выше у пациентов с глиобластомой, если эндоскопическую резекцию дополняли флуоресцентным контролем. При этом использование флуоресцентного контроля позволяло увеличить чувствительность методики с 60 до 100%, а специфичность с 40 до 85%.

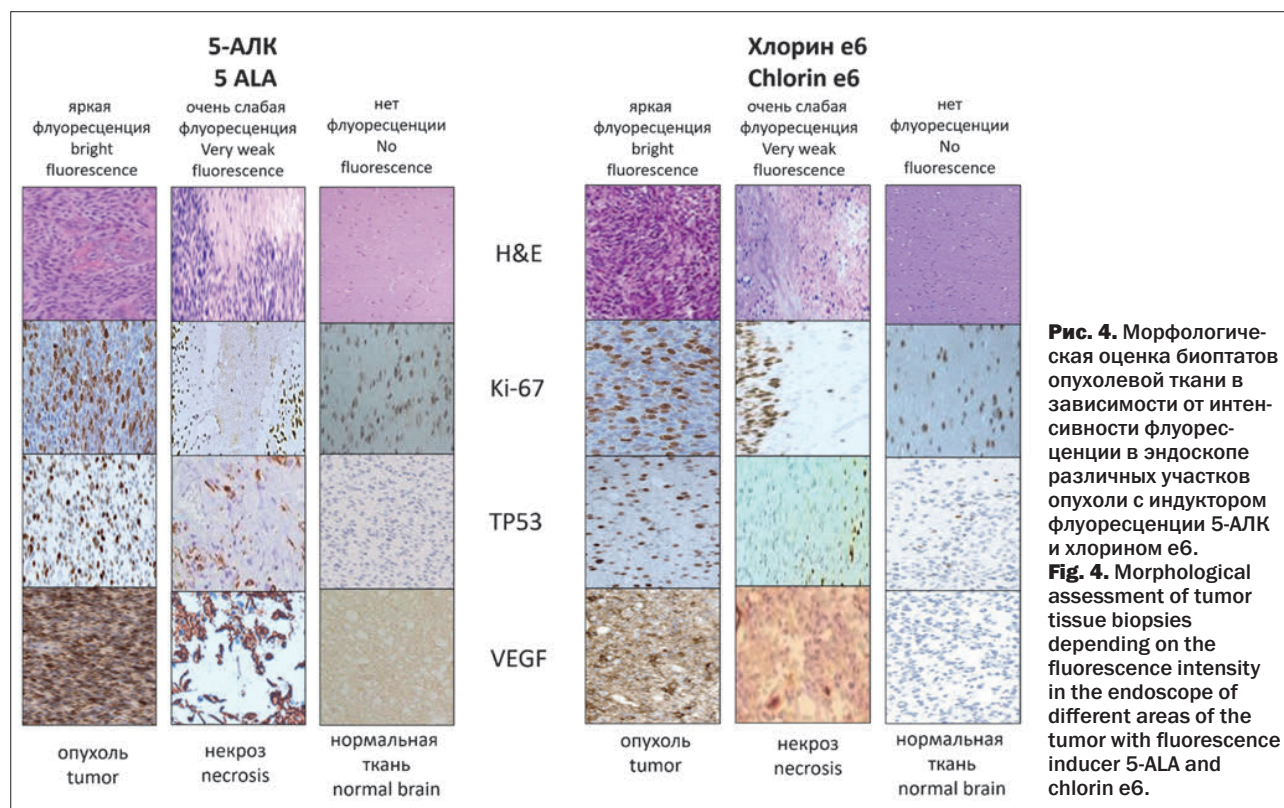


Рис. 4. Морфологическая оценка биоптатов опухолевой ткани в зависимости от интенсивности флуоресценции в эндоскопе различных участков опухоли с индуктором флуоресценции 5-АЛК и хлорином е6.
Fig. 4. Morphological assessment of tumor tissue biopsies depending on the fluorescence intensity in the endoscope of different areas of the tumor with fluorescence inducer 5-ALA and chlorin e6.

Влияние комбинированного подхода на радикальность резекции

Анализ литературных данных показывает, что использование эндоскопа во время операции позволяет хирургу значительно увеличить частоту тотальных резекций (95%) и достичь значительно большего удаления объема опухолевой ткани, не ограничиваясь контрастирующими частями опухоли по данным МРТ [18, 25]. А использование в дополнение к эндоскопу флуоресцентного контроля позволяет вывести радикальность резекции на более высокий уровень [26 – 28, 30, 33]. Кроме того, использование комбинации эндоскопа и флуоресцентного контроля при удалении глиобластомы представляется безопасной и осуществимой методикой, поскольку эндоскоп во флуоресцентном режиме позволяет идентифицировать опухолевую ткань с высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (85%) [27, 28]. За счет значительного уменьшения расстояния между источником света и опухолевой тканью эндоскопический контроль и флуоресцентный контроль позволяет выявить опухолевую ткань, микроскопически недостаточно визуализируемую (расположенную по краям опухоли, в слепых зонах вокруг области краниотомии и глубоко в операционном поле с более плохой освещенностью). Это, в свою очередь, приводит к увеличению частоты тотальных резекций и делает возможной проведение супратотальной резекции [26, 30].

Так, в работе А.А. Ротаров и соавт. [23] 17 пациентам была проведена микрохирургическая резекция с флуоресцентной эндоскопией с использованием 5-АЛК и использованием эндоскопического оборудования Karl Storz для определения остатков опухоли в полости резекции. Первичный диагноз опухоли включал злокачественные глиомы, метастазы и злокачественные опухоли основания черепа. В большинстве случаев подтверждена возможность контроля «заграничных» участков резекционной полости с помощью углового эндоскопа. Яркую флуоресценцию наблюдали не только в глиомах IV степени, но и в 3 из 4 метастазов. Авторы пришли к выводу, что использование эндоскопа для выполнения флуоресцентной навигации с 5-АЛК повышает эффективность диагностики для дифференциации нормальной ткани мозга и опухолевой ткани [23].

Наши результаты еще раз подчеркивают важность эндоскопического и флуоресцентного контроля при удалении глиобластом и показывают, что текущие ограничения стандартной хирургии под эндоскопическим контролем могут быть преодолены с помощью дополнения флуоресцентного контроля.

Влияние на общую выживаемость

В исследовании С. Bettag и соавт. [24] у 20 из 114 пациентов использовали дополнительный флуоресцентный и эндоскопический контроль во время операции, остальным пациентам выполняли удаление

опухоли под контролем операционного микроскопа и флуоресценции. Обе когорты были сопоставимы по возрасту, функциональному состоянию, локализации поражения, методам адъювантного лечения и молекулярному статусу. Полная тотальная резекция была достигнута у всех пациентов, у которых применяли эндоскопию, по сравнению примерно с 75,9% пациентов, у которых использовали только микроскоп ($p=0,003$). Медиана БРВ в когорте с применением эндоскопа составила 19,3 мес (ДИ 95% 10,8–27,7) по сравнению с 10,8 мес (ДИ 95% 8,2–13,4; $p=0,012$) в когорте с использованием только микроскопа. Медиана ОВ в группе с применением эндоскопа составила 28,9 мес (ДИ 95% 20,4–34,1) по сравнению с 16,8 мес (ДИ 95% 14,0–20,9) в группе с использованием только микроскопа ($p=0,001$) [24].

Наше исследование показало, что использование эндоскопического и флуоресцентного контроля способствовало увеличению частоты тотальности резекции и, тем самым, увеличило БРВ и ОВ у пациентов с глиобластомой.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, это было ретроспективное исследование, и для подтверждения наших результатов необходимы дополнительные проспективные исследования. Во-вторых, когорта, в которой был применен комбинированный подход, немногочисленна и избирательна. В-третьих, вся исследуемая популяция является выборочной, поскольку в исследование включали только пациентов с достаточно четко расположенными глиобластомами. Тем не менее, обе когорты сопоставимы в отношении возможных факторов, которые могут искажать результаты, что позволяет нам предположить, что комбинированный подход превосходит стандартный микроскопический подход с эндоскопом с точки зрения частоты радикальности проводимого оперативного лечения и выживаемости у пациентов с глиобластомой.

Заключение

Это одно из первых исследований в нашей стране, сравнивающее резекцию глиобластомы под флуоресцентным контролем с помощью эндоскопа со стандартной резекцией с применением дополнительно к микроскопической резекции эндоскопа. Использование флуоресцентного контроля во время резекции опухоли при помощи эндоскопа, как показал наш опыт, повышает радикальность резекции и медианы ОВ и БРВ у пациентов с глиобластомой. Вместе с тем следует указать, что наблюдаемый нами эффект контрастирует с ограничениями в дизайне исследования. Следовательно, есть необходимость продолжить проведение дальнейшего исследования на большей группе пациентов, чтобы подтвердить наши выводы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2023. – Т. 87, №1. – С. 25-34. doi: 10.17116/neiro20238701125
2. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Результаты использования интраоперационного флуоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85, №4. – С. 20-28. doi: 10.17116/neiro20218504120
3. Rynda A.Y., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Y.M. et al. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas – results. // J. Neurooncol. – 2024. – Vol.166. – P. 309-319. doi: 10.1007/s11060-023-04559-1
4. Rynda A.Y., Olyushin V., Rostovtsev D. Immunotherapy With Autologous Dendritic Cells in the Structure of Complex Treatment of Gliomas // Neurosurgery. – 2024. – Vol.70 (1). – P. 196. doi: 10.1227/neu.0000000000002809_1244
5. Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E. et al. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases) // Biomedical Photonics. – 2020. – Vol.9, №2. – P. 45-54. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54
6. Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K. et al. CBTRUS Statistical Report: primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. // Neuro Oncol. – 2021. – Vol. 23. – P. III1-III105. doi: 10.1093/NEUONC/NOAB200
7. Poon M.T.C., Sudlow C.L.M., Figueroa J.D., Brennan P.M. Longer-term (≥2 years) survival in patients with glioblastoma in population-based studies pre- and post-2005: A systematic review and meta-analysis // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – P. 11622. doi: 10.1038/s41598-020-68011-4
8. Karschnia P., Vogelbaum M.A., van den Bent M. et al. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma // Eur. J. Cancer. – 2021. – Vol.149. – P. 23-33. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.002
9. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорина Е6 // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – №1. – С. 5-14. doi: 10.17116/hirurgia20220115
10. Горайнов С.А., Потапов А.А., Охлопков В.А. и соавт. Метаболическая навигация в хирургии опухолей головного мозга: анализ серии 403 пациентов // Нейрохирургия. – 2022. – Т. 24, №4. – С. 46-58. doi: 10.17650/1683-3295-2022-24-4-46-58
11. Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Олюшин В.Е. и соавт. Морфологическая оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, №5. – С. 13-20. doi: 10.17116/patol20218305113
12. Goryaynov S.A., Buklina S.B., Khapov I.V. et al. 5-ALA-guided tumor resection during awake speech mapping in gliomas located in eloquent speech areas: Single-center experience // Front. Oncol. – 2022. – Vol.12. – P. 940951. doi: 10.3389/fonc.2022.940951
13. 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. X, №1. – С. 97-110.
14. Batalov A.I., Goryaynov S.A., Zakharova N.E. et al. Prediction of Intraoperative Fluorescence of Brain Gliomas: Correlation between Tumor Blood Flow and the Fluorescence // J. Clin. Med. – 2021. – Vol.10. – P. 2387. doi: 10.3390/jcm10112387
15. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. 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
16. Потапов А.А., Чобулов С.А., Никитин П.В. и соавт. Интраоперационная флуоресценция сосудов в структуре глиобластом головного мозга и их гистологическая характеристика // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83, №6. – С. 21-34. doi: 10.17116/neiro20198306121
17. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Флуоресцентно-контролируемая резекция глиальных опухолей с «Фотодитазин» // Вестник хирургии имени

REFERENCES

1. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Intraoperative photodynamic therapy in complex treatment of malignant gliomas. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*, 2023, vol. 87(1), pp.25-34. (In Russian) doi:10.17116/neiro20238701125
2. 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 Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*, 2021, vol.85, no.4, pp. 20-28. (In Russian). doi:10.17116/neiro20218504120
3. Rynda A.Y., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Y.M., et al. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas – results. *J. Neurooncol.*, 2024, vol.166, pp.309-319. doi: 10.1007/s11060-023-04559-1
4. Rynda A.Y., Olyushin V., Rostovtsev D. Immunotherapy With Autologous Dendritic Cells in the Structure of Complex Treatment of Gliomas. *Neurosurgery*, 2024, vol.70 (1), pp.196. doi: 10.1227/neu.0000000000002809_1244
5. Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Zabrodskaya Yu.M. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases). *Biomedical Photonics*, 2020, vol.9(2), pp.45-54. (In Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54
6. Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., et al. CBTRUS Statistical Report: primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol.*, 2021, vol.23, pp. III1-III105. doi: 10.1093/NEUONC/NOAB200
7. Poon M.T.C., Sudlow C.L.M., Figueroa J.D., Brennan P.M. Longer-term (≥2 years) survival in patients with glioblastoma in population-based studies pre- and post-2005: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.*, 2020, vol.10, pp.11622. doi: 10.1038/s41598-020-68011-4
8. Karschnia P., Vogelbaum M.A., van den Bent M., et al. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *Eur J Cancer.*, 2021, vol.149, pp.23-33. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.002
9. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Comparative analysis of 5-ALA and chlorin E6 fluorescence-guided navigation in malignant glioma surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2022, vol.1, pp.5-14. (In Russian) doi: 10.17116/hirurgia20220115
10. Goryaynov S.A., Potapov A.A., Okhlopov V.A., et al. Metabolic navigation during brain tumor surgery: analysis of a series of 403 patients. *Russian journal of neurosurgery*, 2022, vol.24(4), pp.46-58. doi:10.17650/1683-3295-2022-24-4-46-58
11. Rynda A.Yu., Zabrodskaya Yu.M., Olyushin V.E., et al. Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas. *Arkhiv Patologii*, 2021, vol.83(5), pp.13-20. (In Russian) doi: 10.17116/patol20218305113
12. Goryaynov S.A., Buklina S.B., Khapov I.V., et al. 5-ALA-guided tumor resection during awake speech mapping in gliomas located in eloquent speech areas: Single-center experience. *Front. Oncol.*, 2022, vol.12, pp.940951. doi: 10.3389/fonc.2022.940951
13. Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E. Fluorescence-Guided Resection of Glioma – literature review. *Russian Neurosurgical Journal named after professor A.L. Polenov*, 2018, vol.X(1), pp. 97-110. (In Russian)
14. Batalov A.I., Goryaynov S.A., Zakharova N.E., et al. Prediction of Intraoperative Fluorescence of Brain Gliomas: Correlation between Tumor Blood Flow and the Fluorescence. *J. Clin. Med.*, 2021, vol.10, pp. 2387. doi: 10.3390/jcm10112387
15. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. 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
16. Potapov A.A., Chobulov S.A., Nikitin P.V., et al. Intraoperative vascular fluorescence in cerebral glioblastomas and vascular histological features. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*, 2019, vol.83(6), pp.21-34. (In Russian). doi: 10.17116/neiro20198306121
17. Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Zabrodskaya Yu.M. Fluorescence-guided resection of glioma using «photoditazin».

- И.И. Грекова. – 2017. – Т.176, №5. – С.10-15. doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15
18. Goryaynov S.A., Okhlopov V.A., Golbin D.A. et al. Fluorescence Diagnosis in Neurooncology: Retrospective Analysis of 653 Cases // *Front. Oncol.* – 2019. – Vol.9. – P. 830. doi: 10.3389/fonc.2019.00830
19. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. et al. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol.7(5). – P.392-401. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
20. Горяйнов С.А., Потапов А.А., Пицхелаури Д.И. и соавт. 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.
21. Rynda A., Olyushin V., Rostovtsev D. Fluorescence navigation in glioma surgery using 5 ALA and chlorin E6 // *Neuro-Oncology.* – 2021. – Vol. 23, (2). – P. ii25. doi: 10.1093/neuonc/noab180.086
22. Rapp M., Kamp M., Steiger H.J., Sabel M. Endoscopic-assisted visualization of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery: a technical note. // *World Neurosurg.* – 2014. – Vol.82. – P.e277-e279. doi: 10.1016/j.wneu.2013.07.002
23. Potapov A.A., Usachev D.J., Loshakov V.A. et al. First experience in 5-ALA fluorescence-guided and endoscopically assisted microsurgery of brain tumors // *Medical Laser Application.* – 2008. – Vol.23(4). – P. 202-208. doi: 10.1016/j.mla.2008.07.006
24. Bettag C., Schatlo B., Abboud T. et al. Endoscope-enhanced fluorescence-guided microsurgery increases survival in patients with glioblastoma // *Acta Neurochir (Wien).* – 2023. – Vol.165(12). – P. 4221-4226. doi: 10.1007/s00701-023-05862-6
25. Bettag C., Schregel K., Langer P., et al. Endoscope-assisted fluorescence-guided resection allowing supratotal removal in glioblastoma surgery // *Neurosurg Focus.* – 2021. – Vol.50. – P. E3. doi: 10.3171/2020.10.FOCUS20560.
26. Strickland B.A., Zada G. 5-ALA Enhanced Fluorescence-Guided Microscopic to Endoscopic Resection of Deep Frontal Subcortical Glioblastoma Multiforme // *World Neurosurgery.* – 2021. – Vol.148. – P.65. doi: 10.1016/j.wneu.2020.12.168
27. Sakata T., Tanikawa M., Yamada H. Minimally invasive treatment for glioblastoma through endoscopic surgery including tumor embolization when necessary: a technical note // *Front Neurol.* – 2023. – Vol.14. – P. 1170045. doi: 10.3389/fneur.2023.1170045
28. Ma R., Livermore L.J., Taylor L. et al. Endoscopic 5-Aminolevulinic Acid-Induced Fluorescence-Guided Intraparenchymal Brain Tumor Resection – Can the Endoscope Detect More Fluorescence Than the Microscope? // *World Neurosurgery.* – 2024. – Vol. 185. – P. e1268-e1279. doi: 10.1016/j.wneu.2024.03.067
29. Takeda J., Nonaka M., Li Y. et al. 5-Aminolevulinic acid fluorescence-guided endoscopic surgery for intraventricular tumors // *Surg Neurol Int.* – 2022. – Vol.13. – P. 302. doi: 10.25259/SNI_488_2022
30. McKinnon C., Voets N., Livermore L. et al. Endoscopic ipsilateral interhemispheric approach for resection of selected deep medial brain tumors // *World Neurosurg.* – 2020. – Vol.144. – P. 162-169. doi: 10.1016/j.wneu.2020.08.147
31. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary // *Neuro Oncol.* – 2021. – Vol.23(8). – P. 1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
32. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* – 2005. Vol. 352(10). – P. 987-996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
33. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Пациенты с длительной выживаемостью при злокачественных глиомах после фотодинамической терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т.124, №6. – С.54-61. doi: 10.17116/jnevro202412406154
- Grekov's Bulletin of Surgery*, 2017, vol.176(5), pp.10-15. (In Russian). doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15
18. Goryaynov S.A., Okhlopov V.A., Golbin D.A., et al. Fluorescence Diagnosis in Neurooncology: Retrospective Analysis of 653 Cases. *Front. Oncol.*, 2019, vol.9, pp.830. doi: 10.3389/fonc.2019.00830
19. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., et al. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.*, 2006, vol.7(5), pp.392-401. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
20. Goriainov S.A., Potapov A.A., Pitskhelauri D.I., et al. Intraoperative fluorescence diagnostics upon recurrent operations for brain gliomas. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko*, 2014, vol.78(2), pp.22-31. (In Russian).
21. Rynda A., Olyushin V., Rostovtsev D. Fluorescence navigation in glioma surgery using 5 ALA and chlorin E6. *Neuro-Oncology*, 2021, vol.23(2), pp. ii25. doi: 10.1093/neuonc/noab180.086
22. Rapp M., Kamp M., Steiger H.J., Sabel M. Endoscopic-assisted visualization of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery: a technical note. *World Neurosurg.*, 2014, vol.82, ppe277–e279. doi: 10.1016/j.wneu.2013.07.002
23. Potapov A.A., Usachev D.J., Loshakov V.A., et al. First experience in 5-ALA fluorescence-guided and endoscopically assisted microsurgery of brain tumors. *Medical Laser Application*, 2008, vol.23(4), pp. 202-208. doi: 10.1016/j.mla.2008.07.006
24. Bettag C., Schatlo B., Abboud T. et al. Endoscope-enhanced fluorescence-guided microsurgery increases survival in patients with glioblastoma. *Acta Neurochir (Wien)*, 2023, vol.165(12), pp.4221-4226. doi: 10.1007/s00701-023-05862-6
25. Bettag C., Schregel K., Langer P., et al. Endoscope-assisted fluorescence-guided resection allowing supratotal removal in glioblastoma surgery. *Neurosurg Focus*, 2021, vol.50: pp. E3. doi: 10.3171/2020.10.FOCUS20560.
26. Strickland B.A., Zada G. 5-ALA Enhanced Fluorescence – Guided Microscopic to Endoscopic Resection of Deep Frontal Subcortical Glioblastoma Multiforme. *World Neurosurgery*, 2021, vol.148, pp. 65. doi: 10.1016/j.wneu.2020.12.168
27. Sakata T., Tanikawa M., Yamada H. Minimally invasive treatment for glioblastoma through endoscopic surgery including tumor embolization when necessary: a technical note. *Front Neurol.*, 2023, vol.14, pp.1170045. doi: 10.3389/fneur.2023.1170045
28. Ma R., Livermore L.J., Taylor L. et al. Endoscopic 5-Aminolevulinic Acid – Induced Fluorescence-Guided Intraparenchymal Brain Tumor Resection – Can the Endoscope Detect More Fluorescence Than the Microscope? *World Neurosurgery*, 2024, vol.185, pp. e1268-e1279. doi: 10.1016/j.wneu.2024.03.067
29. Takeda J., Nonaka M., Li Y., et al. 5-Aminolevulinic acid fluorescence-guided endoscopic surgery for intraventricular tumors. *Surg Neurol Int.*, 2022, vol.13, pp. 302. doi: 10.25259/SNI_488_2022
30. McKinnon C., Voets N., Livermore L., et al. Endoscopic ipsilateral interhemispheric approach for resection of selected deep medial brain tumors. *World Neurosurg.*, 2020, vol.144, pp.162-169. doi: 10.1016/j.wneu.2020.08.147
31. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.*, 2021, vol.23(8), pp.1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106
32. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.*, 2005, vol.352(10), pp. 987-996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
33. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.*, 2024, vol.124(6), pp. 54-61. (In Russian). doi: 10.17116/jnevro202412406154