

Оглядова стаття = Review article = Обзорная статья

УДК 616.831-006-089.12

Інтраопераційна флуоресценція: погляд на хірургію гліом у світлі інноваційних технологій

Розуменко В.Д., Розуменко А.В.

Відділення внутрішньомозкових пухлин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 20.08.15.
Прийнята до публікації 07.10.15.

Адреса для листування:

Розуменко Артем Володимирович,
Відділення внутрішньомозкових пухлин, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова,
вул. Платона Майбороди, 32,
Київ, Україна, 04050, e-mail:
dr.rozumenko@gmail.com

Проаналізовані результати застосування інтраопераційної флуоресценції в хірургії гліом головного мозку (ГМ). Наведені дані про результати використання методу для інтраопераційної візуалізації пухлин у порівнянні з іншими методами інтраопераційної діагностики. Визначені аспекти клінічного застосування найпоширеніших флуорофорів, забезпечення достовірності та шляхи покращення інформативності інтраопераційної флуоресценції.

Ключові слова: гліоми головного мозку; інтраопераційна флуоресценція; 5-АЛК; флуоресцеїн; спектроскопія.

Український нейрохірургічний журнал. — 2016. — №1. — С.25-30.

Intraoperative fluorescence. The view at the surgery of gliomas in the light of innovative technologies

Volodymyr Rozumenko, Artem Rozumenko

Department of Intracerebral Tumors,
Romodanov Neurosurgery Institute,
Kiev, Ukraine

Received, August 20, 2015.
Accepted, October 07, 2015.

Address for correspondence:

Artem Rozumenko, Department of
Intracerebral Tumors, Romodanov
Neurosurgery Institute, 32 Platona
Mayborody St, Kiev, Ukraine, 04050,
e-mail: dr.rozumenko@gmail.com

The paper discusses the application of intraoperative fluorescence technique in surgery of cerebral gliomas. The results of clinical studies on the use of the intraoperative fluorescence compared with other intraoperative diagnostic techniques. Also the aspects of the clinical application of the most common fluorophores, the reliability and the ways of improving of intraoperative fluorescence technique were identified.

Key words: brain glioma; intraoperative fluorescence; 5-ALA; fluorescein; spectroscopy.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(1):25-30.

Интраоперационная флуоресценция: взгляд на хирургию глиом в свете инновационных технологий

Розуменко В.Д., Розуменко А.В.

Отделение внутримозговых опухолей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

Поступила в редакцию 20.08.15.
Принята к публикации 07.10.15.

Адрес для переписки:

Розуменко Артем Владимирович,
Отделение внутримозговых опухолей, Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова,
ул. Платона Майбороды, 32,
Киев, Украина, 04050, e-mail:
dr.rozumenko@gmail.com

Проанализированы результаты применения методики интраоперационной флуоресценции в хирургии глиом головного мозга. Приведены данные о результатах использования метода флуоресценции для интраоперационной визуализации опухолей по сравнению с другими методами интраоперационной диагностики. Определены аспекты клинического применения наиболее распространенных флуорофоров, обеспечения достоверности и пути улучшения информативности интраоперационной флуоресценции.

Ключевые слова: глиомы головного мозга; интраоперационная флуоресценция; 5-АЛК; флуоресцеин; спектроскопия.

Украинский нейрохирургический журнал. — 2016. — №1. — С.25-30.

Первинні пухлини ГМ виявляють з частотою від 10,9 до 14,8 на 100 тис. населення, при цьому майже 60% гліальних пухлин є злоякісними. Інфільтративний ріст, здатність до глибокої інвазії, притаманні гліомам, ускладнюють радикальне видалення цих новоутворень та зумовлюють високу частоту продовженого росту після хірургічного лікування [1–4].

Мікрохірургічне видалення гліом ГМ є ключовим методом лікування хворих, дозволяє встановити гістологічний діагноз та забезпечити внутрішню декомпресію з збереженням анатомо-функціональної цілісності структур, що є основною передумовою покращення неврологічного стану та попередження швидкого рецидиву захворювання. Встановлений

позитивний вплив збільшення радикальності операцій при появі ознак злоякісної трансформації пухлин на тривалість безрецидивного періоду та показники виживання хворих. Так, за наявності високодиференційованих гліом (WHO Grade II) при обсягу видалення пухлини понад 90% показники 5- та 8-річного виживання збільшувалися на 33%. Відзначений також позитивний вплив тотального видалення гліобластом на середню тривалість життя оперованих хворих [3–6].

Тотальна резекція гліальних пухлин є відносно умовним визначенням радикальності хірургічного втручання через складність чіткого диференціювання росту пухлини у речовині ГМ. При використанні стандартних методів видалення гліом мікроскопія у білому світлі дозволяє провести тотальну резекцію не більше ніж у 50% спостережень, при цьому верифікована залишена частина пухлини може становити 30% загального об'єму пухлини, що зумовлене, насамперед, інфільтрацією пухлиною суміжної речовини ГМ. Прагнути до збільшення радикальності операцій та розширення меж резекції пухлини слід з огляду на локалізацію функціонально важливих структур ГМ та їх співвідношення з зоною росту новоутворення. Тому максимальну увагу сьогодні приділяють технологіям інтраопераційної нейровізуалізації, спрямованим на оптимізацію обсягу резекції, що забезпечують мінімізацію ризику появи після операції неврологічного дефіциту. З сучасних технологій інтраопераційної візуалізації пухлин ГМ найбільш поширені мультимодальна нейронавігація, інтраопераційна МРТ та інтраопераційна флуоресценція [4, 7–9].

Інтраопераційну флуоресценцію використовують при хірургічному лікуванні гліом, епендимом, атипичних менингіом, метастатичному ураженні ГМ, її вважають перспективною методикою щодо досягнення тотальної резекції пухлин. Крім того, застосування інтраопераційної флуоресценції дає унікальну можливість для вивчення впливу обсягу резекції пухлин на показники виживання пацієнтів [1, 9, 10].

У клінічній практиці найбільш поширена інтраопераційна флуоресценція пухлин ГМ з використанням натрію флуоресцеїну та 5-амінолевулінової кислоти (5-АЛК).

Натрію флуоресцеїн є синтетичною органічною сполукою з основним піком збудження в діапазоні 465–490 нм і основним піком емісії в діапазоні зеленого світла від 510 до 530 нм. Накопичення натрію флуоресцеїну у тканині пухлин зумовлене екстраваскулярним виходом препарату крізь порушений гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) у ділянках росту пухлини. Патологічні зміни в тканинах при застосуванні натрію флуоресцеїну виявляють без спеціального опромінення у вигляді спонтанної флуоресценції жовто-зеленого забарвлення, помітної неозброєним оком (за високих доз) або при використанні модифікованого хірургічного мікроскопа.

Вперше використання натрію флуоресцеїну у нейрохірургії описане G.E. Moore у 1947 р. Дослідження включало 46 хворих з паренхіматозними пухлинами ГМ, яким внутрішньовенно вводили 1 г натрію флуоресцеїну з подальшою вентрикулографією. У більшості хворих пухлина візуалізувалася у білому та ультрафіолетовому світлі, також можливим було

диференціювання тканини пухлини від речовини ГМ, що підтверджене результатами гістологічних досліджень. У 1982 р. K.J. Murray повідомив про результати дослідження, в якому проведені 186 біопсій у 23 пацієнтів з використанням натрію флуоресцеїну для інтраопераційної флуоресценції. За даними гістологічного аналізу відібраних під час операції зразків тканин відзначено високу специфічність методики: у 84,7% зразків, що накопичували натрію флуоресцеїн, виявлені клітини пухлини, у 94,7% зразків за відсутності флуоресценції ознак пухлинної інвазії не було. З того часу натрію флуоресцеїн використовують як ефективний препарат для інтраопераційної флуоресценції, зокрема, флуоресцентної ангіографії, в діагностиці злоякісних новоутворень та уражень судин [1, 10, 11].

П'ять-амінолевулінова кислота (5-АЛК) належить до непрямих флуорофорів, при введенні яких у клітинах організму накопичуються флуоресцюючі порфірини. Синтез 5-АЛК відбувається у мітохондріях усіх клітин організму, її молекули залучаються до циклу синтезу гем. Екзогенне збільшення концентрації 5-АЛК зумовлює відносно зниження активності ферменту феррохолоатази, що відповідає за перетворення протопорфірину IX (PpIX) у гем. Внаслідок цього збільшується концентрація PpIX, який має флуоресцентні властивості та зумовлює флуоресценцію тканин. Максимум поглинання світла у PpIX перебуває у синьому діапазоні 380–420 нм, випромінювання у червоній частині спектру — 635 та 704 нм. Підвищений рівень PpIX зберігається протягом 12 год, з піком через 6 год після введення. Максимальний рівень PpIX виявляють у пухлинах, що дозволяє візуалізувати їх при опроміненні відповідним світлом. З факторів, що забезпечують специфічність поглинання 5-АЛК клітинами пухлин, крім порушення цілісності ГЕБ, відзначають порушення експресії мембранних трансферинів та внутрішньоклітинних ензимів [1, 10, 11].

При гліомах ГМ співвідношення концентрацій PpIX в пухлині та речовині ГМ становить від 6:1 до 10:1, при цьому концентрація PpIX залежить від ступеня анаплазії гліом [12].

Перші публікації, присвячені застосуванню 5-АЛК для візуалізації епітеліальних пухлин ротової порожнини, бронхів, жовчовивідних шляхів, з'явилися у 1979 р. Результати використання 5-АЛК при гліомах ГМ опубліковані у 1998 р., проведені мультицентрові клінічні дослідження, зокрема, у Німеччині. На підставі аналізу результатів цих досліджень в ЄС дозволений до використання при хірургічному лікуванні злоякісних гліом препарат на основі 5-АЛК Gliolan® [9, 13]. Препарат Гліолан (Медак ГмБХ, Німеччина) зареєстрований в Україні у 2014 р. як засіб для фотодинамічної терапії та візуалізації злоякісних пухлин при операціях на ГМ.

У першому мультицентровому рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному у хворих з первинно діагностованими злоякісними гліомами, препарат вводили в дозі 20 мг/кг маси тіла у вигляді 50 мл водного розчину за 3 год до операції. За молодого віку хворих та розташування пухлин поза межами функціонально важливих зон (ФВЗ) ГМ радикальність операцій збільшувалася. Пацієнти

після тотального видалення пухлин жили довше — відповідно 16,7 та 11,8 міс ($p < 0,0001$, рівень доказовості 2b). Використання 5-АЛК забезпечило тотальне видалення пухлини у 65% пацієнтів, за стандартного лікування — у 36%. Досягнуте статистично значуще збільшення тривалості безрецидивного періоду при використанні 5-АЛК (5,1 міс) у порівнянні з такою в групі контролю (3,6 міс). Проте, значна різниця показників виживання (відповідно 15,2 і 13,5 міс) не виявлена. Слід зазначити, що у дослідження не включали пухлини середньої лінії, базальних гангліїв, мозочка, стовбура ГМ та з мультифокальним ростом. В іншому дослідженні використання 5-АЛК сприяло збільшенню тривалості безрецидивного періоду на 1,5 міс (відповідно 5,1 і 3,6 міс), а у хворих старше 55 років — на 6 міс, завдяки високій чутливості методики щодо виявлення резидуальних ділянок пухлини, що, на думку авторів, відповідало чутливості МРТ з контрастуванням [9, 13].

Видалення пухлин з використанням 5-АЛК зумовило появу терміну "5-ALA complete resection". Резекції такого ступеня забезпечило збільшення показників безрецидивного виживання протягом 6 міс удвічі без погіршення неврологічного стану оперованих хворих [6, 13-15].

За даними дослідження [16], встановлений вплив натрію флуоресцеїну на обсяг резекції пухлини та загальний прогноз, а також проаналізовано частоту побічних реакцій. Натрію флуоресцеїн вводили внутрішньовенно у високих дозах (20 мг/кг маси тіла) після трепанації черепа до розрізу твердої оболонки ГМ. Використання високих доз препарату дозволило виконувати операції під звичайним операційним мікроскопом без застосування спеціальних фільтрів і камер. Значний вплив інтраопераційної флуоресценції на показники виживання хворих не виявлений: 44 тиж — при використанні натрію флуоресцеїну, 42 тиж — у групі порівняння, проте, значно збільшилася частота тотального видалення пухлин (відповідно 83 і 55%). Подібні результати отримані іншими дослідниками [17] — 84,4 і 30,1%. Незважаючи на ці обнадійливі результати щодо значного впливу застосування натрію флуоресцеїну на радикальність видалення пухлин, значну різницю щодо загального прогнозу та показників виживання хворих не встановлено. Обидва дослідження не були рандомізовані, не виявлені істотні побічні реакції.

З 2011 р. розпочато проспективне дослідження FLUOGLIO для визначення ефективності використання натрію флуоресцеїну. Перші проміжні результати, опубліковані у 2013 р., свідчили про досягнення тотального видалення пухлин у 75% спостережень за чутливості методики щодо ідентифікації тканини пухлини у 91%. За результатами подальших досліджень встановлений позитивний вплив щодо візуалізації пухлин при використанні натрію флуоресцеїну на середні показники виживання, що становили 10 міс, та відсутність рецидиву у 71,4% хворих протягом 6 міс після операції [18].

У теперішній час розробляються нові препарати на основі натрію флуоресцеїну, що дозволяють уникнути екстравазального виходу препарату та забарвлення ділянок поза зонами інвазії пухлини. Препарат на основі натрію флуоресцеїну, кон'югований з альбуміном,

апробований у невеликій групі хворих, відзначено покращення візуалізації меж росту пухлини завдяки збільшенню градієнта концентрації на межі пухлини та інтактної тканини ГМ [1, 18].

У літературі немає досліджень щодо порівняння ефективності використання натрію флуоресцеїну та 5-АЛК. Незважаючи на це, в хірургії гліом ГМ інтраопераційна флуоресценція саме на основі 5-АЛК значно більш поширена. Визначені особливості та недоліки методики, а також проведено порівняння результатів інтраопераційної флуоресценції на основі 5-АЛК з іншими технологіями інтраопераційної візуалізації.

У 2013 р. опубліковані перші результати проспективного дослідження з визначення ефективності використання інтраопераційної флуоресценції на основі 5-АЛК та нейронавігації при злоякісних пухлинах ГМ. Застосування інтраопераційної флуоресценції при гліобlastомах ГМ дозволило візуалізувати ділянки поширення пухлини поза межами, визначеними за допомогою нейронавігації (різниця сягала 10 мм на користь інтраопераційної флуоресценції), що сприяло тотальному видаленню пухлин. Проте, статистична значущість результатів дослідження не доведена через малу кількість спостережень (15 хворих з гліомами) та відсутність даних щодо поширення пухлин по відношенню до ФВЗ ГМ [19, 20].

В аналогічному дослідженні основним завданням було здійснення резекції пухлин у функціонально безпечних межах, що зумовило залучення, крім інтраопераційної флуоресценції, інтраопераційного нейромоніторингу та функціональної нейронавігації [21]. Мультимодальний підхід, використаний авторами, забезпечив інтраопераційну верифікацію ФВЗ, візуалізацію резидуальних ділянок пухлини та можливість здійснення тотальної резекції у 76% хворих. При цьому у решти хворих, незважаючи на достовірне виявлення меж росту пухлини, резекція виконана в обмеженому обсязі з метою запобігання виникнення неврологічного дефіциту внаслідок можливого ушкодження ФВЗ ГМ.

У ретроспективному дослідженні здійснений порівняльний аналіз результатів лікування 117 хворих з приводу гліобlastоми з використанням інтраопераційної флуоресценції на основі 5-АЛК та інтраопераційної МРТ. Особливістю дослідження була наявність контрольної групи хворих, оперованих за стандартними хірургічними методиками, та оцінка результатів лікування у найближчому та віддаленому періоді. Встановлений статистично значущий вплив методик інтраопераційної візуалізації на радикальність операції та тривалість безрецидивного періоду. При виконанні операцій з використанням звичайної мікроскопії тотальне видалення гліобlastом досягнуте лише у 13% спостережень за середнього об'єму резидуальної пухлини 4,7 см³; 5-АЛК — у 46%, за середнього об'єму резидуальної тканини 1,9 см³; інтраопераційної МРТ — у 72%, за середнього об'єму резидуальної тканини 1 см³. Тотальна резекція гліобlastом забезпечила відсутність рецидиву протягом 6 міс після операції відповідно у 32 та 45% хворих [22].

Результати дослідження переконливо свідчили про високу ефективність використання методик інтраопераційної візуалізації. І хоча при цьому виявлені суттєві відмінності при застосуванні 5-АЛК та інтраопераційної

MPT, вартість технологічного забезпечення інтраопераційної MPT та значне збільшення тривалості операції свідчать про доцільність використання інтраопераційної флуоресценції на основі 5-АЛК як статистично значущого способу покращення результатів лікування хворих з приводу гліобластом.

Основними чинниками, що обмежують широке використання 5-АЛК, є тривалий час, потрібний для досягнення «дієвої» концентрації препарату у тканинах пухлин (натрію флуоресцеїн забезпечує візуально помітну флуоресценцію одразу після внутрішньовенного введення), а також висока ціна оригінального препарату.

За умови використання 5-АЛК при гліомах ГМ встановлено високу специфічність забарвлення тканини пухлини та відсутність флуоресценції у ділянках перифокального набряку й некрозу, проте, вираженість флуоресцентної візуалізації гліом залежить від здатності клітин пухлини до синтезу РrIX з 5-АЛК. Тому через гістобіологічну гетерогенність пухлин концентрація РrIX та зумовлена ним флуоресценція неоднорідні. Також фактором зменшення інтенсивності флуоресценції є деградація РrIX під дією опромінення. При опроміненні специфічним світлом за довжини хвилі 405 нм інтенсивність флуоресценції зменшується на 36% за 25 хв внаслідок розпаду РrIX, в той час як при опроміненні білим світлом таке зменшення флуоресценції відзначали через 87 хв. Оскільки глибина проникнення променів «збуджувального» світла лежить у межах 500 мкм, на інтенсивність флуоресценції значно впливає накопичення рідини, зокрема крові, на поверхні пухлини або «перекривання» зон інвазії пухлиною неураженої тканини ГМ [9, 20].

Вираженість флуоресценції також залежить від відстані до джерела світла, кута падіння променів, кутів огляду та ступеня затінення операційного поля, а також інтенсивності світла, що залежить від якості та тривалості функціонування лампи мікроскопа, ендоскопа чи екзоскопа [12].

Хірургічний мікроскоп є ключовим інструментом, що використовують у нейрохірургії для покращення анатомічного доступу та візуалізації операційного поля. Сучасні конфокальні мікроскопи забезпечують високу роздільну здатність зображення та чіткість контурів структур в операційному полі завдяки відсіюванню світла, що надходить з позафокусної площини. Додаткове оснащення конфокального мікроскопа дихроматичним дзеркалом дозволяє проводити селективну візуалізацію флуорофорів, пропускаючи світло з заданою довжиною хвилі. Технологія інтраопераційної флуоресценції з використанням 5-АЛК реалізована за допомогою хірургічних мікроскопів, оснащених джерелом світла 400 нм — Leica M720 OH5 та Leica M525 OH4 з модулем FL400 (Leica Microsystems) та OPMI Pentero з модулем BLUE 400 (Carl Zeiss). Новітній модуль Yellow 560 для OPMI Pentero (Carl Zeiss) дозволяє виконувати хірургічні втручання з використанням натрію флуоресцеїну.

Екзоскопи під час виконання операцій з приводу пухлин ГМ дають можливість візуалізувати операційне поле з використанням функції флуоресценції, не поступаючись за якістю зображення сучасним операційним мікроскопам. Перевагами екзоскопів

є більш широке поле зору та значний діапазон вибору фокусної відстані, що забезпечує простір для хірургічних маніпуляцій і дозволяє уникнути перекривання операційного поля, як при застосуванні нейроендоскопів. На відміну від хірургічних мікроскопів, екзоскопи значно дешевші та легші, що дає можливість легкого перемикання мікроскопічного та макроскопічного зображення. Опція інтраопераційної флуоресценції реалізована в екзоскопах Carl Storz. Екзоскопи застосовують як у спінальній, так і церебральній нейрохірургії, вони корисні при візуалізації глибоко розташованих утворень. Розроблені та проходять клінічну апробацію прототипи гнучких екзоскопів, що дають можливість передавати стереозображення, вони мають високу роздільну здатність, широкий діапазон глибини різкості, довільний вибір розташування та високу мобільність, а також інтеграцію з нейронавігацією [23, 24].

Подальше впровадження у клінічну практику інтраопераційної флуоресценції пов'язане з технологіями створення нових флуорофорів на основі наночасточок оксидів заліза, полімерів та напівпровідникових нанокристалів. У цих речовинах поєднуються властивості ефективних флуорофорів з селективним тропізмом до клітин пухлини завдяки кон'югації з специфічними білками, зокрема, антитілами, жирними кислотами, гадоліній-вмісними контрастними сполуками тощо [9, 25, 26].

Розробку та апробацію нових екзогенних флуорофорів пов'язують з можливістю встановлення меж мікроінвазії пухлин та високодиференційованих гліом. Ідеальний флуорофор повинен мати такі властивості: 1) високий рівень специфічного накопичення у тканині пухлини; 2) висока фотохімічна стабільність; 3) висока інтенсивність флуоресценції завдяки високому квантовому виходу; 4) адекватне співвідношення довжини хвиль збуджувального світла і випромінювання, що забезпечить низьке поглинання і розсіювання навколишніми тканинами; 5) нетоксичність.

Одними з флуорофорів для перспективного використання є сполуки на основі алкілфосфохоліну та гіперіцину. Гіперіцин є фотосенсибілізатором та флуоресцентним барвником, який накопичується переважно у тканинах злоякісних пухлин. Перші фази клінічних досліджень продемонстрували потенційні переваги використання гіперіцину при резекції рецидивуючих гліом. Введення водних розчинів (0,1 мг / кг маси тіла) за 6 год до операції дозволило інтраопераційно диференціювати тканину пухлини від інтактної тканини ГМ за допомогою червоної флуоресценції, індукованої гіперіцином. За даними гістологічного дослідження отриманих зразків тканини відзначено високу специфічність та чутливість препарату. Побічні реакції при внутрішньовенному введенні гіперіцину не виявлені, що зумовлює перспективи подальшої клінічної апробації препарату [27].

Оскільки візуальна інтенсивність флуоресценції може не відповідати дійсній концентрації флуорофора у тканині, покращення результатів хірургічного лікування гліом ГМ з використанням інтраопераційної флуоресценції потребує достовірної інтерпретації результатів.

З метою поліпшення візуалізації тканини пухлин створюються системи спектрального аналізу, що дозволяє визначати також проліферативну активність різних ділянок пухлини за інтенсивністю флуоресценції. Подібні системи аналізу складаються з лазера (405 нм), спектрометра (300–850 нм) та дихроматичних дзеркал. За допомогою спеціального програмного забезпечення система аналізує спектри емісії. Нові розробки кількісного аналізу інтенсивності флуоресценції дозволяють покращити можливості виявлення гліом ГМ низького ступеня злоскісності, у порівнянні з точністю їх виявлення, з використанням операційного мікроскопа. Розробка нових технологій, спрямованих на підвищення чутливості та кількісне визначення рівня РрІХ дозволить розширити можливості ідентифікації пухлин з використанням інтраопераційної флуоресценції. Застосування спеціального обладнання дозволило збільшити ідентифікацію тканини пухлин до 87% (при звичайному способі візуального спостереження флуоресценції — 66%). Флуоресцентна спектроскопія дозволила ідентифікувати тканину пухлини на відстані до 6 мм поза контурами пухлини, встановленими за допомогою нейронавігації, на основі даних МРТ з внутрішньовенним підсиленням. Впровадження технології спектроскопічної флуоресцентної детекції дозволило збільшити контрастність внаслідок корекції нерівномірностей просторового розподілу та впливу навколишніх тканин. Також ефективність застосування методу інтраопераційної флуоресценції мають покращити подальші розробки більш чутливих камер ендоскопів та екзоскопів, удосконалення джерел випромінювання та оптичних фільтрів [1, 9, 19, 28, 29].

Завдяки появі нових фільтрів для операційних мікроскопів, зокрема, Yellow 560 (Carl Zeiss, Німеччина) ідентифікацію флуоресценції натрію флуоресцеїну можна здійснювати при введенні значно менших доз флуорофору — 5 мг/кг замість 20 мг/кг. Зменшення доз препарату, відповідно, забезпечує зниження супутнього ризику, пов'язаного з необхідністю внутрішньовенного введення великих доз барвника. Крім того, особливості функціонування фільтра дозволяють під час операції доволіно переводити мікроскоп у режим флуоресцентного спостереження та видаляти пухлину, не відриваючи очей від окулярів мікроскопа. Розробка мультиспектральних мікроскопів дозволить застосовувати кілька флуорофорів з різним спектром випромінювання, так само, як можливість клінічної апробації нових флуорофорів [30].

Методика інтраопераційної флуоресценції відкриває новий шлях до вирішення питання щодо підвищення радикальності хірургічних втручань з приводу гліом ГМ. Клінічно підтвержене покращення ідентифікації та відмежування тканини пухлини в операційному полі при застосуванні флуорофорів різної хімічної будови. Розвиток технології інтраопераційної флуоресценції залежить від розробки пристроїв для реєстрації та аналізу ефекту флуоресценції за пухлинного ураження ГМ. Подальші дослідження з клінічного використання інтраопераційної флуоресценції спрямовані на вивчення механізмів селективного накопичення існуючих та створення нових флуорофорів, що забезпечить широке впровадження методу інтраопераційної флуоресценції з приводу пухлин ГМ.

References

- Li Y, Rey-Dios R, Roberts D, Valdes PA, Cohen-Gadol AA. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: a comparison of the present techniques and evolution of future strategies. *World Neurosurg*. 2014;82(1-2):175-85. doi:10.1016/j.wneu.2013.06.014. PMID:23851210.
- Siegel R, Miller K, Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. CA: a Cancer J Clin. 2015;65(1):5-29. doi:10.3322/caac.21254. PMID:25559415.
- Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro-Oncol*. 2011;13(12):1339-48. doi:10.1093/neuonc/nor133. PMID:21914639.
- Wolbers JG. Novel strategies in glioblastoma surgery aim at safe, supra-maximum resection in conjunction with local therapies. *Chin J Cancer*. 2014;33(1):8-15. doi:10.5732/cjc.013.10219. PMID:24384236.
- Senft C, Forster M, Bink A, Mittelbronn M, Franz K, Seifert V, Szelenyi A. Optimizing the extent of resection in eloquently located gliomas by combining intraoperative MRI guidance with intraoperative neurophysiological monitoring. *J Neuro-Oncol*. 2012;109(1):81-90. doi:10.1007/s11060-012-0864-x. PMID:22528791.
- Hervey-Jumper S, Berger M. Role of Surgical Resection in Low- and high-grade gliomas. *Current Treatment Options in Neurology*. 2014;16(4):284. doi:10.1007/s11940-014-0284-7. PMID:24595756.
- Duffau H. A new philosophy in surgery for diffuse low-grade glioma (DLGG): oncological and functional outcomes. *Neurochirurgie*. 2013;59(1):2-8. doi:10.1016/j.neuchi.2012.11.001. PMID:23410764.
- Duffau H. Is Supratotal Resection of Glioblastoma in Noneloquent Areas Possible?. *World Neurosurgery*. 2014;82(1-2):e101-e103. doi:10.1016/j.wneu.2014.02.015. PMID:24534058.
- Eyupoglu I, Hore N, Savaskan N, Grummich P, Roessler K, Buchfelder M, Ganslandt O. Improving the Extent of Malignant Glioma Resection by Dual Intraoperative Visualization Approach. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e44885. doi:10.1371/journal.pone.0044885. PMID:23049761.
- Behbahani M, Martirosyan N, Georges J, Udovich JA, Kalani MY, Feuerstein BG, Nakaji P, Spetzler RF, Preul MC. Intraoperative fluorescent imaging of intracranial tumors: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(5):517-28. doi:10.1016/j.clineuro.2013.02.019. PMID:23523009.
- Valdes PA, Leblond F, Jacobs VL, Wilson BC, Paulsen KD, Roberts DW. In vivo fluorescence detection in surgery: a review of principles, methods, and clinical applications. *Curr Med Imag Rev*. 2012;8(3):211-32. doi:10.2174/157340512803759866.
- Hefti M, Mehdorn HM, Albert I, Dorner L. Fluorescence-guided surgery for malignant glioma: a review on aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX photodynamic diagnostic in brain tumors. *Curr Med Imag Rev*. 2010;6(4):254-8. doi:10.2174/157340510793205503.
- Stummer W, Reulen H, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Opperl F, Turowski B, Woiciechowski C, Franz K, Pietsch T. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008;62(3):564-76. doi:10.1227/01.neu.0000317304.31579.17. PMID:18425006.
- Feigl G, Ritz R, Moraes M, Klein J, Ramina K, Gharabaghi A, Krischek B, Danz S, Bornemann A, Liebsch M, Tatagiba MS. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg*. 2010;113(2):352-7. doi:10.3171/2009.10.jns09447. PMID:19911888.
- Acerbi F, Broggi M, Eoli M, Anghileri E, Cavallo C, Boffano C, Cordella R, Cuppini L, Pollo B, Schiariti M, Visintini S, Orsi C, La Corte E, Broggi G, Ferrolli P. Is fluorescein-guided technique able to help in resection of high-grade gliomas? *Neurosurg Focus*. 2014;36(2):E5. doi:10.3171/2013.11.focus13487. PMID:24484258.
- Koc K, Anik I, Cabuk B, Ceylan S. Fluorescein sodium-guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation.

- Br J Neurosurg. 2008;22(1):99-103. doi:10.1080/02688690701765524. PMID:18224529.
17. Shinoda J, Yano H, Yoshimura S, Okumura A, Kaku Y, Iwama T, Sakai N. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. *J Neurosurg.* 2003;99(3):597-603. doi:10.3171/jns.2003.99.3.0597. PMID:12959452.
 18. Acerbi F, Cavallo C, Broggi M, Cordella R, Anghileri E, Eoli M, Schiariti M, Broggi G, Ferroli P. Fluorescein-guided surgery for malignant gliomas: a review. *Neurosurg Rev.* 2014;37(4):547-57. doi:10.1007/s10143-014-0546-6. PMID:24756415.
 19. Eljamel S, Petersen M, Valentine R, Buist R, Goodman C, Moseley H, Eljamel S. Comparison of intraoperative fluorescence and MRI image guided neuronavigation in malignant brain tumours, a prospective controlled study. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2013;10(4):356-61. doi:10.1016/j.pdpdt.2013.03.006. PMID:24284085.
 20. Panciani P, Fontanella M, Garbossa D, Agnoletti A, Ducati A, Lanotte M. 5-aminolevulinic acid and neuronavigation in high-grade glioma surgery: results of a combined approach. *Neurocirugía.* 2012;23(1):23-8. doi:10.1016/j.neucir.2012.04.003. PMID:22520100.
 21. Della Puppa A, De Pellegrin S, d'Avella E, Gioffre G, Rossetto M, Gerardi A, Lombardi G, Manara R, Munari M, Saladini M, Scienza R. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. *Acta Neurochir.* 2013;155(6):965-72. doi:10.1007/s00701-013-1660-x. PMID:23468036.
 22. Roder C, Bisdas S, Ebner F, Honegger J, Naegle T, Ernemann U, Tatagiba M. Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: High-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(3):297-304. doi:10.1016/j.ejso.2013.11.022. PMID:24411704.
 23. Nishiyama K, Natori Y, Oka K. A novel three-dimensional and high-definition flexible scope. *Acta Neurochir.* 2014;156(6):1245-9. doi:10.1007/s00701-013-1922-7. PMID:24849269.
 24. Belloch J, Rovira V, Llácer J, Riesgo P, Cremades A. Fluorescence-guided surgery in high grade gliomas using an exoscope system. *Acta Neurochir.* 2014;156(4):653-60. doi:10.1007/s00701-013-1976-6. PMID:24468884.
 25. Swanson K, Clark P, Zhang R, Kandela IK, Farhoud M, Weichert JP, Kuo JS. Fluorescent cancer-selective alkylphosphocholine analogs for intraoperative glioma detection. *Neurosurgery.* 2015;76(2):115-24. doi:10.1227/neu.0000000000000622. PMID:25549194.
 26. Valdes P, Kim A, Brantsch M, Niu C, Moses ZB, Tosteson TD, Wilson BC, Paulsen KD, Roberts DW, Harris BT. Delta-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX concentration correlates with histopathologic markers of malignancy in human gliomas: the need for quantitative fluorescence-guided resection to identify regions of increasing malignancy. *Neuro-Oncology.* 2011;13(8):846-856. doi:10.1093/neuonc/nor086. PMID:21798847.
 27. Ritz R, Daniels R, Noell S, Feigl GC, Schmidt V, Bornemann A, Ramina K, Mayer D, Dietz K, Strauss WS, Tatagiba M. Hypericin for visualization of high grade gliomas: first clinical experience. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(4):352-60. doi:10.1016/j.ejso.2011.12.021. PMID:22284346.
 28. Valdes P, Leblond F, Kim A, Harris BT, Wilson BC, Fan X, Tosteson TD, Hartov A, Ji S, Erkmen K, Simmons NE, Paulsen KD, Roberts DW. Quantitative fluorescence in intracranial tumor: implications for ALA-induced PpIX as an intraoperative biomarker. *J Neurosurg.* 2011;115(1):11-7. doi:10.3171/2011.2.jns101451. PMID:21438658.
 29. Ando T, Kobayashi E, Liao H, Maruyama T, Muragaki Y, Iseki H, Kubo O, Sakuma I. Precise comparison of protoporphyrin IX fluorescence spectra with pathological results for brain tumor tissue identification. *Brain Tumor Pathol.* 2010;28(1):43-51. doi:10.1007/s10014-010-0002-4. PMID:21188542.
 30. Schebesch K, Proescholdt M, Höhne J, Hohenberger C, Hansen E, Riemenschneider MJ, Ullrich W, Doenitz C, Schlaier J, Lange M, Brawanski A. Sodium fluorescein-guided resection under the YELLOW 560 nm surgical microscope filter in malignant brain tumor surgery — a feasibility study. *Acta Neurochir.* 2013;155(4):693-9. doi:10.1007/s00701-013-1643-y. PMID:23430234.