

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ. МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

Гальковский Б.Э.¹, Митрофанова Л.Б.¹, Рыжкова Д.В.¹, Митрофанов Н.А.², Гуляев Д.А.¹

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, 197341, 8(812) 702-37-03

<http://www.almazovcentre.ru>

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,

Санкт-Петербург, Россия, 197022, 8 (812) 338-66-00, <https://www.1spbgbmu.ru/ru/>

Контактная информация: Митрофанова Л.Б. тел.: 8-921-646-62-59, эл. адрес:

lubamitr@yandex.ru

Резюме: Глиобластома — опухоль центральной нервной системы из подгруппы глиом, относится к 4 степени злокачественности по классификации ВОЗ. Несмотря на огромное количество научных исследований за последние 20 лет, не удалось добиться значительного увеличения продолжительности жизни пациентов после постановки диагноза. Одним из компонентов комплексного лечения глиобластомы является её хирургическая резекция. Однако, из-за обширного инфильтративного роста даже опытные нейрохирурги не могут четко визуализировать границу между опухолью и здоровой тканью. Кроме того, за кадром остается вопрос об удалении зоны перифокального роста глиобластомы, которая является источником её рецидива. Обзор составлен в целях систематизации имеющихся в российской и англоязычной литературе данных о методах до-и интраоперационной морфологической визуализации глиобластомы и зоны её перифокального роста.

ключевые слова: глиобластома, перифокальная зона, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография, нейронавигация с 5-аминолевулиновой кислотой

METHODS FOR GLIOBLASTOMA'S VISUALIZATION. MYTHS AND REALITY

Galkovsky B.E.¹, Mitrofanova L.B.¹, Ryzhkova D.V.¹, Mitrofanov N.A.², Gulyaev D.A.¹

¹The Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia, 197341, 8 (812) 702-37-03

<http://www.almazovcentre.ru>

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, 197022, 8 (812) 338-

66-00, <https://www.1spbgbmu.ru/ru/> 8-921-646-62-59, e-mail: lubamitr@yandex.ru

Abstract: Glioblastoma is a tumor of the central nervous system from the subgroup of gliomas; it belongs to grade 4 according to the WHO classification. Despite a huge amount of scientific research over the past 20 years, it has not been possible to achieve a significant increase in the life expectancy of patients after the diagnosis of glioblastoma. One of the components of the complex treatment of

glioblastoma is its surgical resection. However, due to its extensive infiltrative growth, even experienced neurosurgeons cannot clearly visualize the border between the tumor and healthy tissue. In addition, the question of removing the perifocal growth zone of glioblastoma, which is the source of its recurrence, remains behind the scenes. The review was compiled in order to systematize the data available in the Russian and English-language literature on the methods of pre- and intraoperative morphological visualization of glioblastoma and the zone of its perifocal growth.

Key words: glioblastoma, perifocal zone, positron emission tomography, magnetic resonance imaging, neuronavigation with 5-aminolevulinic acid

Глиобластома (ГБМ) является злокачественной опухолью центральной нервной системы и обладает крайне неблагоприятным биологическим потенциалом. По данным зарубежной литературы пациенты без лечения имеют среднюю продолжительность жизни 3 месяца [1], пациенты после хирургического и химиотерапевтического лечения — от 8 до 15 месяцев в среднем, менее 5% пациентов выживают в течение 5 лет после постановки диагноза [2]. В России средняя продолжительность жизни пациентов составляет 12 месяцев [3]. Текущие стандарты современного лечения ГБМ основаны на исследованиях Stupp R. et al., они включают в себя как можно более полную радикальную хирургическую резекцию опухоли и комPLEMENTАРНУЮ терапию темозоломидом с радиотерапевтическим воздействием [4, 5].

Одним из главных принципов хирургического лечения в онкологии является радикальная резекция опухоли. ГБМ обладает крайне высокой инвазивностью, кроме того, даже опытным нейрохирургам очень трудно определить границы опухоли во время операции. Для того, чтобы облегчить навигацию во время операции в XX веке практически параллельно разрабатывались два подхода — нейрохирургия с флуоресцентной навигацией и нейровизуализационные методы — компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Позднее стали использовать ПЭТ-КТ.

Современная история методов визуализации начинается с начала 1970-х годов, когда резекция опухолей мозга стала возможной в связи с разработкой КТ и применением контрастных веществ, что ознаменовало значительные перемены в диагностике и принципах лечения глиом. Корреляция между данными КТ, гистологического исследования и клиническими данными, демонстрирующая местный рецидив опухоли в пределах 2 см от исходной локализации в 80% случаев, заложила основу для успешной резекции новообразований головного мозга [6].

Почти одновременно с введением КТ (1971 г.) была разработана МРТ (1973 г.), которая быстро стала важным инструментом для нейровизуализации и до сих пор является базовым

диагностическим методом для диагностики наличия и распространенности опухолевых процессов головного мозга [7]. В то время как T2 взвешенные изображения (ВИ) и T1 ВИ с использованием контрастных веществ на МРТ позволяют достаточно точно определять границы опухолевого узла, последовательность FLAIR при аннулировании сигнала от жидкости и уменьшении контраста между серым и белым веществом улучшила визуализацию поражений в перивентрикулярной и периферической подкорковых областях [8], дифференцировку жидкостных и солидных образований и выявление перитуморальных изменений. МРТ с использованием контрастного вещества, имеющая высокое пространственное разрешение и превосходную тканевую чувствительность, является методом выбора для обнаружения и дифференциального диагноза опухолей головного мозга, но ограничена в определении гистоструктуры и биологической агрессивности диффузных церебральных глиом, оценки их распространенности и гистологической неоднородности [9, 10, 11]. Опухоли головного мозга, как правило, сопровождаются перифокальным (перитуморальным) отеком, что обусловлено нарушением синтеза водных каналов. Вазогенный перитуморальный отек представляет собой реактивное увеличение внеклеточной воды из-за утечки плазменной жидкости из измененных опухолью капилляров при отсутствии опухолевых клеток. Инфильтративный перитуморальный отек, сопровождающий глиомы, представляет собой смесь вазогенного отека и инфильтрирующих опухолевых клеток, необязательно разрушающих тракты белого вещества. Эта зона, как правило, не накапливает контрастное вещество на постконтрастных T1 ВИ вследствие сохраняющейся целостности гематоэнцефалического барьера [12]. На T2 и FLAIR ВИ оба вида перитуморального отека проявляются одинаково - в виде зоны с высокоинтенсивным сигналом, окружающей опухоль. Гистологически в зоне перитуморального отека может быть обнаружена биологически активная опухоль [13]. Для дифференцировки вазогенного (при солитарных метастазах) и инфильтративного (при ГБМ) перитуморального отека некоторые исследователи оценивали коэффициент диффузии на диффузно-взвешенных изображениях и пришли к выводу, что измерение коэффициента диффузии перитуморального отека представляется перспективным инструментом, хотя говорить об окончательном решении проблемы данной методикой еще рано [14]. Перфузионная МРТ хорошо зарекомендовала себя для дифференциальной диагностики инсульта и опухолей головного мозга [15], но не используется для оценки распространенности опухолевого процесса за пределы первичного узла.

Таким образом, МРТ с использованием различных последовательностей и контрастного вещества является методом выбора для визуализации первичного узла опухоли. Однозначно определить наличие злокачественного распространения ее в пределах перитуморального отека при помощи МРТ не представляется возможным. Поэтому рекомендуется считать его при ГБМ

а ргіогі інвазірованым опухолевымі клеткамі. Зона перитуморальнага отека бывае настолька вяліка, што поўнае ўдаленне яе можа прывесці да лішняй інвалідызацыі пацыента, што застаўляе іскаць альтэрнатыўныя метады прыжыццёвай візуалізацыі планіруемага аб'ёму рэзекцыі опухолі.

Ісцользаванне ретраспектывных даных, атрычаных ад бескаркасных і каркасных стереатаксічных, нейронавігацыйных сістэм не ўлічваюць змяненне топографічнай анатоміі галаўнога мозгу ў час аперацыі, прыводзячае да ўзнікнення неточнасцей ў навігацыйнай сістэме з-за страты церебраспінальнай жідкасці, отека мозгу і рэзекцыі опухолі, што прыводзіць да недостовернай інфармацыі для ацэнкі радыкальнасці рэзекцыі опухолі. Інтраоперацыйная нізкопольная МРТ дае адекватную інфармацыю для прыняцця рашэнняў, звязаных з выяўленнем астаточнай опухолі і ўмяншэння колькасці ускладненняў [16]

Молекулярная візуалізацыя з ісцользаваннем пазітронна-эмісійнай тамографіі (ПЭТ) ўсе чаща ісцользуецца ў нейраонкалогіі як дапаўненне да МРТ [17-19]. Асновнымі радыофармацэўтычнымі прэпаратамі (РФП), нашэдшымі шырокае клінічнае прымяненне ў дыягностыцы і маніторынгу лечэння опухоль ЦНС, з'яўляюцца [18F]-фтордэзоксіглюкоза ([18F]-ФДГ), адражаюча метабалізм гліюкозы ў опухолі, а такжа РФП, уключаючыся ў працэс ўнутрыклеточнага транспарта амінакіслот [11C] – метанін, [18F]-фторэтыл-L-тірозін ([18F]-ФЭТ) і 3 [18F]-фтордідгідрокісфінілаланін ([18F]-ДОФА).

Асновныя паказанні да ПЭТ-візуалізацыі пры опухоль ЦНС уключаюць у сябя дыферэнцыяльную дыягностыку опухольных пры падозрэнні на гліомы высокай ступені анаплазіі і неопухольных паражэнняў галаўнога мозгу пры неаднозначных рэзультатах МРТ, адредленне аптымальнага ўчастка для стереатаксічнай біопсіі, адредленне ісцінных граніц опухолі пры планіраванні хірургічнага і лучевага лечэння, ідэнтыфікацыя злокачэснай трансфармацыі ў гліомах I і II ступені анаплазіі [20]. ПЭТ з меченымі амінакіслотамі іграе важную ролю ў дыферэнцыяльнай дыягностыцы рэцыдыва опухолі ад паталогічных змяненняў вэчаства мозгу, вызваных лечэннем, напрыклад, радыанекроза. Харашо вядомы феномен «псевдапрагрэсіі» опухолі, узнікаючы ў працэсе лечэння імунапрапаратамі, па даным МРТ неадлічым ад рэцыдыва новоабазавання. [21]. С дапамогай ПЭТ дыферэнцыяльная дыягностыка данага становішча больш ўспешна.

ПЭТ з [18F]-ФДГ для візуалізацыі гліом ісцользуецца рэжа, чым ПЭТ з амінакіслотамі, ўследствіе высокага фізіялагічнага наапаўнення РФП ў серым вэчасстве галаўнога мозгу. Асновным паказаннем да ўваўненню ПЭТ з [18F]-ФДГ з'яўляецца дыферэнцыяльная дыягностыка гліальнай опухолі ад лімфомы цэнтральнай нерваой сістэмы, пры каторай аакумуляцыя з [18F]-ФДГ ў опухольным узле будзе найбольш высокай. Уровень

накопления [18F]-ФДГ в глиомах коррелирует со степенью их анаплазии и неблагоприятным прогнозом [22-26]. Глиомы I/II степени анаплазии обычно на ПЭТ изображениях с [18F]-ФДГ не визуализируются, за исключением пилоцитарных астроцитом, в которых наблюдается высокое накопление РФП. Захват с [18F]-ФДГ в злокачественных глиомах III/IV степени анаплазии обычно выше, чем в белом веществе. Дифференциальная диагностика между глиомами I/II и III/IV степени затруднительна, т.к. оптимальные количественные критерии для визуального анализа ПЭТ-изображения не разработаны [27]. Следует помнить, что высокое накопление [18F]-ФДГ может наблюдаться после лучевой терапии, включая лучевой некроз, в то время как рецидивные опухоли могут иметь относительно низкую аккумуляцию РФП.

Меченые аминокислоты проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому в отличие от МРТ, позволяют объективно оценить истинные границы опухоли. Тем не менее, в ряде случаев возникают ошибки при дифференциации глиом III/IV и I/II степени анаплазии с помощью меченных аминокислот из-за высокой метаболической активности доброкачественных глиом, особенно олигодендроглиом. При подозрении на рецидив опухоли повышенное накопление меченых аминокислот свидетельствует в пользу рецидива образования в отличие от псевдопрогрессии и радионекроза. Повышение аккумуляции меченых аминокислот в опухоли в ходе различных видов противоопухолевого лечения указывает на неэффективность терапии, в то время как регресс захвата РФП указывает на противоопухолевый эффект. Однако, снижение кровотока в опухоли при антиангиогенной терапии препаратом бевацизумаб приводит к появлению феномена «псевдоответа», который, в свою очередь, может быть причиной ложноотрицательных результатов ПЭТ с мечеными аминокислотами.

К появлению ложных результатов ПЭТ с [18F]-ФДГ и мечеными аминокислотами могут также привести следующие патологические состояния: вирусные энцефалиты, гранулематозное воспаление, эпилепсия, травмы, ишемические инсульты, сосудистые аномалии и демиелинизирующие заболевания [28-39].

История развития флуоресцентной визуализации новообразований головного мозга начинается еще в первой половине XX века. В 1900 году О. Raab [40] изучал влияние акридинового и некоторых других красителей на инфузории туфельки: в его работе было показано что микроорганизмы погибают в присутствии красителей при освещении солнечным светом. Таким образом был открыт фотодинамический эффект. Позднее von Tappeiner H. (1907) для описания фотохимических реакций, приводящих к гибели биологических систем в присутствии красителя, поглощающего световое излучение и кислорода, был предложен термин «фотодинамическая реакция» [41]. Истоки практического использования фотодинамического эффекта можно обнаружить в работе Policard A. и Leulier A. 1924 года. Авторами было доказано, что ультрафиолетовое излучение вызывает флуоресценцию некоторых злокачественных

опухолей человека [42]. Данное наблюдение было объяснено свойствами порфирина. В 1948 году Moor G.E. et al. сообщили об использовании флуоресцеина для визуализации опухолей головного мозга у 46 пациентов [43]. Авторами был описан эффект накопления флуоресцеина в ткани опухоли и перифокальной области, что объяснялось нарушением проницаемости сосудистого русла в этих зонах. В 1979 году Z. Malik и M. Djaldetti обнаружили, что 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) увеличивает синтез порфиринов в эритролейкемических клетках [44]. В дальнейшем Hebeda K.M. et al. в экспериментальном исследовании показали индукцию синтеза и накопление эндогенных порфиринов при воздействии 5-АЛК на культуры клеток глиом, сами глиомы и нормальную ткань головного мозга крыс [45]. Аминолевулиновая кислота (АЛК) – молекула, естественным образом присутствующая во всех живых клетках млекопитающих, превращается в протопорфирин IX (ПрпIX) при синтезе гема [46]. АЛК образуется в митохондриях с участием фермента АЛК-синтетазы из сукцинил-КоА и глицина из цикла Кребса. Затем АЛК транспортируется в цитоплазму, где она подвергается ферментативным модификациям через промежуточные порфирины (порфобилиноген, уропорфириноген III, копропорфириноген III), а дальше транспортируется обратно в митохондрии переносчиками адениннуклеотидов. Копропорфириноген III превращается копропорфириноген-оксидазой в ПрпIX, который, в свою очередь, подвергается окислению протопорфириноген-IX-оксидазой, в результате чего образуется последний предшественник гема – флуоресцентная молекула ПрпIX [47].

Способность синтезировать гем присутствует во всех нормальных тканях, но значительно варьирует в разных органах [48]. Трансформация АЛК в молекуле гема ингибируется обратной связью, обусловленной высокими концентрациями последнего, что снижает активность АЛК-синтетазы. Однако, этот контроль может быть обойден при помощи экзогенной АЛК, которая, попадая в цитозоль, приводит к повышению уровня промежуточных звеньев синтеза гема, особенно флуоресцентной молекулы ПрпIX [49]. Системное введение экзогенной АЛК вызывает сильную флуоресценцию ПрпIX в эпителиальных и железистых структурах, включая эпидермис, слизистую оболочку, конъюнктиву, эндометрий, уротелий, печень, почку, желчный пузырь и молочную железу. С другой стороны, чрезвычайно ограниченная флуоресценция наблюдается в тканях мезодермального происхождения, таких как мышцы, соединительная ткань и кости [50]. В нормальной ткани головного мозга накопление ПрпIX практически невозможно обнаружить, за исключением ограниченных количеств в сосудистом сплетении, вентрикулярной эпендиме, *pia mater* и некоторых областях белого вещества [51, 52]. Неспецифическое накопление ПрпIX в нормальном мозге может происходить в эндотелиальных клетках. Было продемонстрировано, что временное и локализованное открытие гематоэнцефалического барьера может быть достигнуто в нормальном мозге крысы

или мышцы после доставки 5-АЛК с последующей умеренной дозой света [53, 54]. Это указывает на возможность накопления по крайней мере некоторого количества ПрпІХ в эндотелиальных клетках.

Опухолевая ткань продуцирует более высокие уровни ПрпІХ, чем нормальные ткани организма, что позволяет использовать 5-АЛК для интраоперационной навигации [55]. Однако, уровень продукции ПрпІХ варьирует в зависимости от типа опухолевых клеток и местного клеточного окружения. Причем, опухоли кожи, мочевого пузыря, матки, желудочно-кишечного тракта, бронхов и ЛОР-органов демонстрируют более высокий уровень продукции ПрпІХ [56-58]. Опухоли головного мозга, особенно глиомы высокой степени злокачественности, также проявляют сильную флуоресценцию ПрпІХ после введения АЛК с соотношениями от 20:1 до 50:1 по сравнению с нормальной тканью мозга [59-61].

Тем не менее, эффект опухолевых клеток селективно синтезировать и продуцировать высокие уровни флуоресцентного ПрпІХ после экзогенного введения АЛК до сих пор полностью не изучен [62]. В отличие от других флуорохромов, таких как флуоресцеин и фотофрин (порфимер натрия), которые в основном синтезируются в печени и попадают в мозг через гематоэнцефалический барьер перед проникновением в отечную опухоль, синтез ПрпІХ происходит внутри опухолевой клетки, что объясняет его специфичность [63]. Испытания *in vitro* с различными линиями злокачественных клеток, особенно с клетками глиомы С6, доказали, что они способны синтезировать значительное количество порфиринов при добавлении 5-АЛК в среду [64]. Кроме того, после введения 5-АЛК было установлено, что порфирин практически полностью накапливается в эритроцитах, тогда как его концентрация в плазме низкая [65, 66].

Роль гематоэнцефалического барьера все еще остается предметом дискуссий [67]. Что касается физиологической нормы, гематоэнцефалический барьер имеет очень низкую проницаемость для меченого радиоактивным изотопом АЛК из-за её плохой растворимости в липидах [68]. Кроме того, опосредованный переносчиком транспорт АЛК из крови в мозг не был обнаружен. С другой стороны, в сосудистом сплетении существует насыщаемый механизм транспорта АЛК через гематоэнцефалический барьер [69].

В отношении злокачественных глиом в большинстве исследований было высказано предположение, что основной механизм накопления ПрпІХ может быть связан с более высоким поглощением 5-АЛК, в основном, путем пассивной диффузии в опухолевую ткань из-за нарушения гематоэнцефалического барьера. Также были обнаружены положительные корреляции между концентрациями ПрпІХ и гадолиния в опухолевой ткани и концентрацией ПрпІХ и плотностью микрососудов, что указывает на значительную, но ограниченную связь между разрушением гематоэнцефалического барьера и 5-АЛК-индуцированной

флуоресценцией ПрпІХ [70]. Другие исследования показали, что нарушенный гематоэнцефалический барьер – не единственный механизм. Действительно, неоангиогенез, сверхэкспрессия мембранных транспортеров в ткани злокачественной глиомы и измененная активность ферментов при биосинтезе гема также могут играть важную роль. Например, феррохелатаза, которая превращает ПрпІХ в гем, обладает пониженной активностью в раковых клетках, что приводит к накоплению ПрпІХ [71]. Ингибирование этой реакции добавлением хелаторов железа, таких как 1,2-диэтил-3-гидроксипиридин-4-гидрохлорид, 1,2-диметил-3-гидрокси-4-пиридон и десферриоксамин, приводило к увеличению АЛК-опосредованного накопления ПрпІХ [72, 73].

Клеточная и внеклеточная среда также могут влиять на функцию клеток и образование ПрпІХ. Как опухолевые, так и неопухолевые клетки значительно снижают внутриклеточные концентрации ПрпІХ после инкубации в сыворотке [74]. Накопление ПрпІХ увеличивается при гипогликемии, гипертермии и ацидозе, тогда как гипоксия может слегка снизить накопление ПрпІХ [75-77]. Пролиферация, неоваскуляризация и повышенная плотность клеток способствуют повышенному накоплению ПрпІХ в ГБМ [78].

Точность и радикальность нейрохирургии с 5-АЛК флуоресцентной навигацией была исследована путем сопоставления гистологической картины интраоперационной биопсии опухолевой ткани, полученной из разных участков (некротическая ткань, ядро опухоли и края опухоли), со степенью их флуоресценции [79]. Результаты показали, что изменение интенсивности флуоресценции ПрпІХ в опухоли коррелирует с гистологической степенью злокачественности глиомы и индексом пролиферативной активности клеток Ki-67. Красная флуоресценция всегда указывает на солидную опухоль с высокой плотностью клеток, выраженной атипией, большим количеством митозов и пролиферацией сосудов (Рис. 1-8 – собственные данные). Области менее выраженной флуоресценции показывают широкий диапазон плотности клеток, но всегда значительно меньше, чем ядро опухоли. Некоторые участки могут быть плотноклеточными, в то время как другие зоны едва ли можно назвать патологическими. Некроз в образцах с низкой флуоресценцией обнаружен не был, а пролиферация сосудов в них менее выражена. Только 6,6% областей розовой флуоресценции соответствуют ГБМ. Индекс Ki-67 в розовых областях явно меньше, чем в центре, хотя в некоторых случаях пролиферативная активность может быть высокой – до 20–30%. Большинство из этих образцов могут быть диагностированы как астроцитомы Grade II [80].

Не флуоресцирующая ткань, непосредственно примыкающая к флуоресцентной границе, расценивается как нормальная ткань или ткань мозга со слегка повышенной плотностью клеток с изолированной атипией и низким Ki-67. Тем не менее, делящиеся клетки и атипия могут быть обнаружены в 33% случаев, которые визуальнo расцениваются нормальными [81].

Случаи ложноположительной флуоресценции также описаны в литературе, хотя и встречаются достаточно редко: показатели варьируют от 0,4 до 11%. Перинекротические участки после лучевой терапии, перитуморальный отек, воспалительные клетки и реактивные астроциты могут являться флуоресцентно-положительными, особенно в случаях рецидивирующих глиом [82, 83].

Таким образом, для достижения полного объема резекции ГБМ должны быть использованы все описанные методы визуализации, так как ни один из них не может дать абсолютно сопоставимую с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием картину.

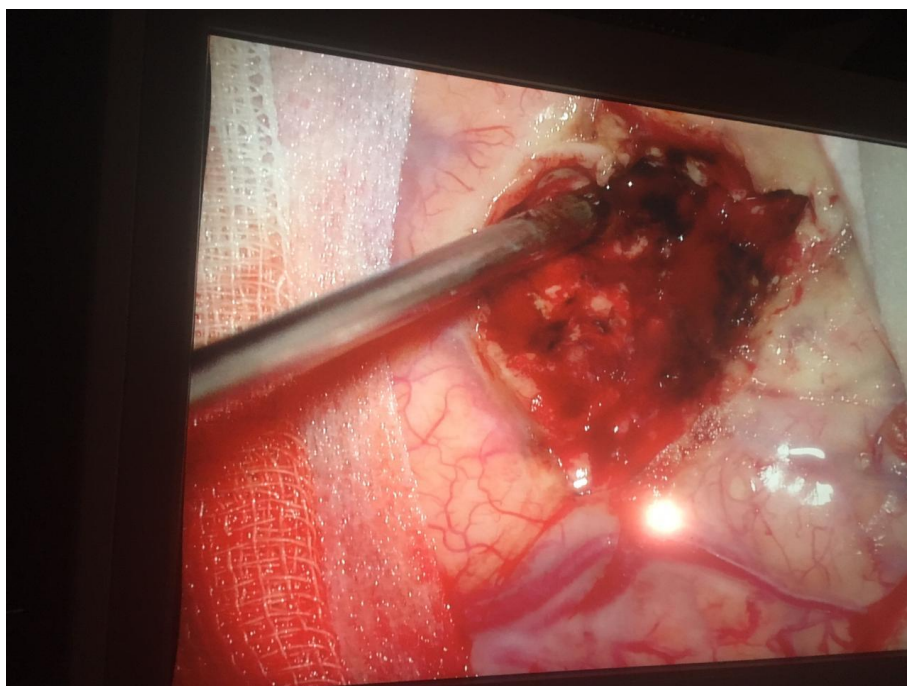


Рис. 1. Пациент К. 67 лет. Глиобластома в операционном поле.

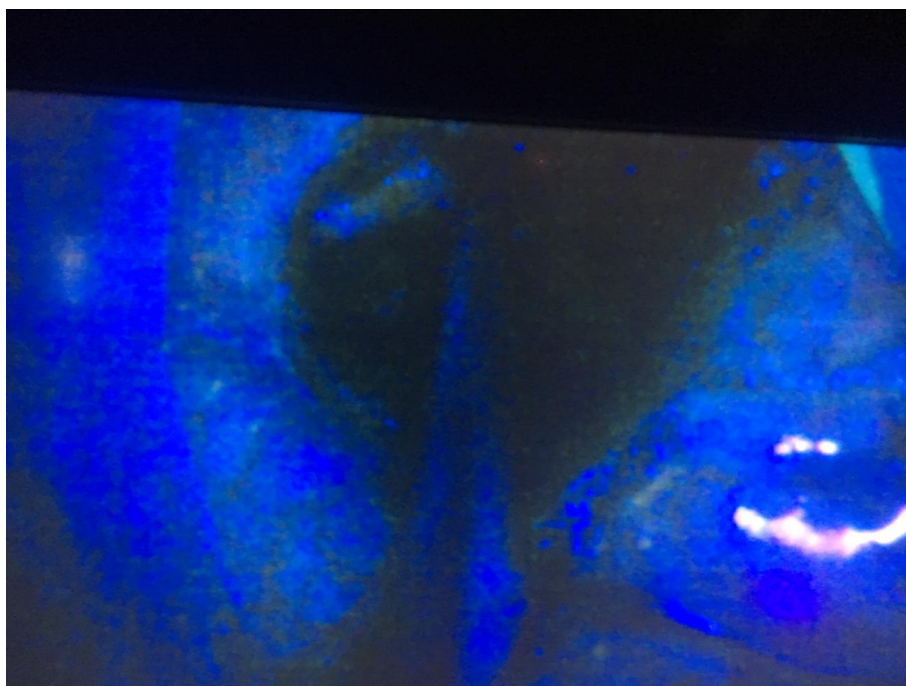


Рис. 2. Пациент К. 67 лет. Глиобластома в операционном поле. Зеленая флуоресценция сосудов и темно-зеленое – черное поле опухоли в ультрафиолетовом свете во время операции.

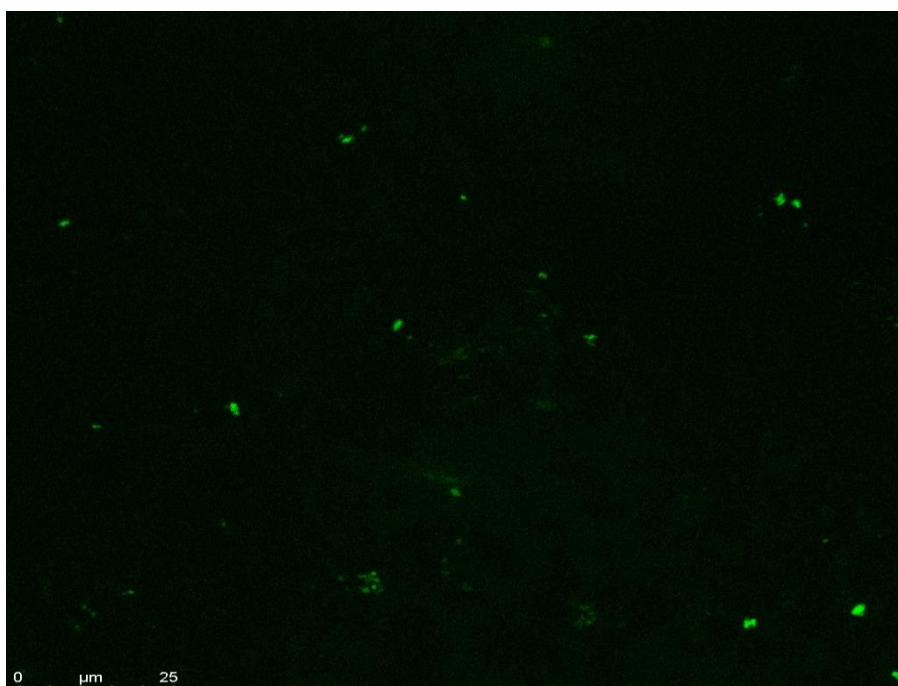


Рис. 3. Пациент К. 67 лет. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия замороженного среза глиобластомы. Зеленая аутофлуоресценция эритроцитов в сосудах.

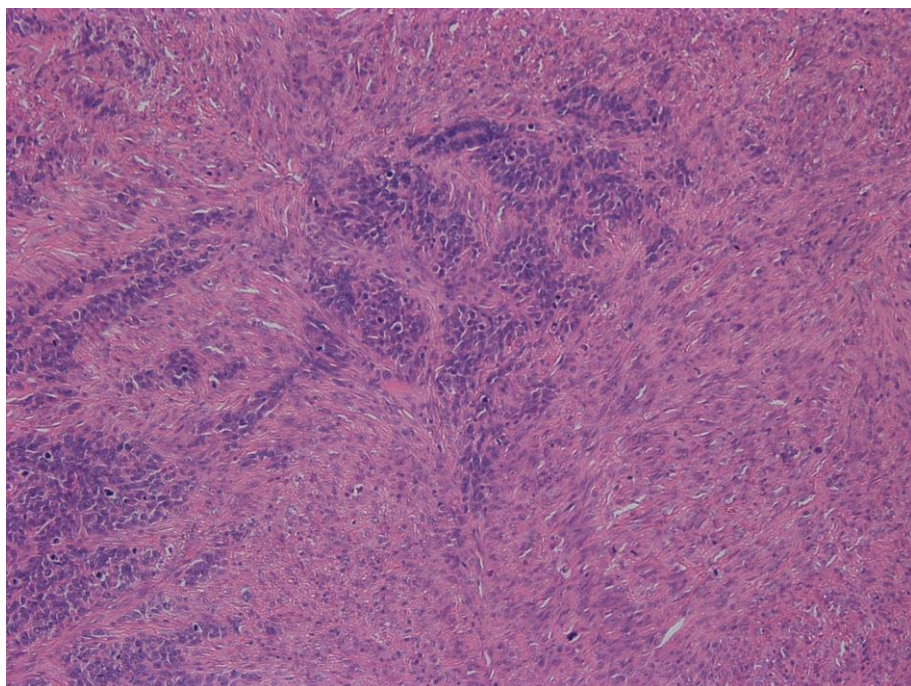


Рис. 4. Пациент К. 67 лет. Световая микроскопия парафинового среза глиобластомы. Окраска гематоксилином и эозином, x200



Рис. 5. Пациент М., 72 лет. Глиобластома в операционном поле.

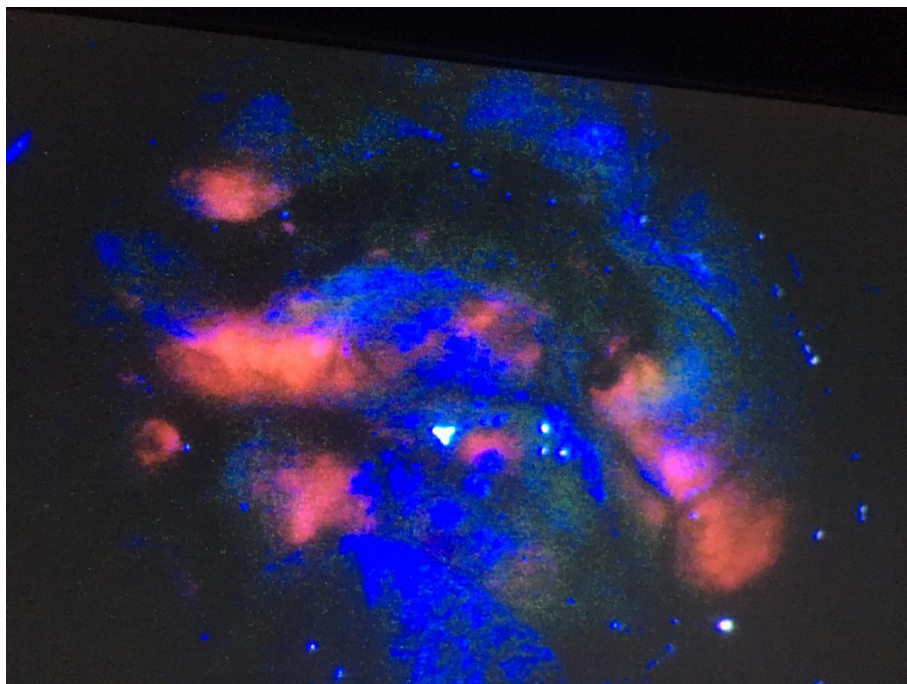


Рис. 6. Пациент М., 72 лет. Глиобластома в операционном поле после приема 5-АЛК. Красное свечение опухоли в ультрафиолетовом свете.

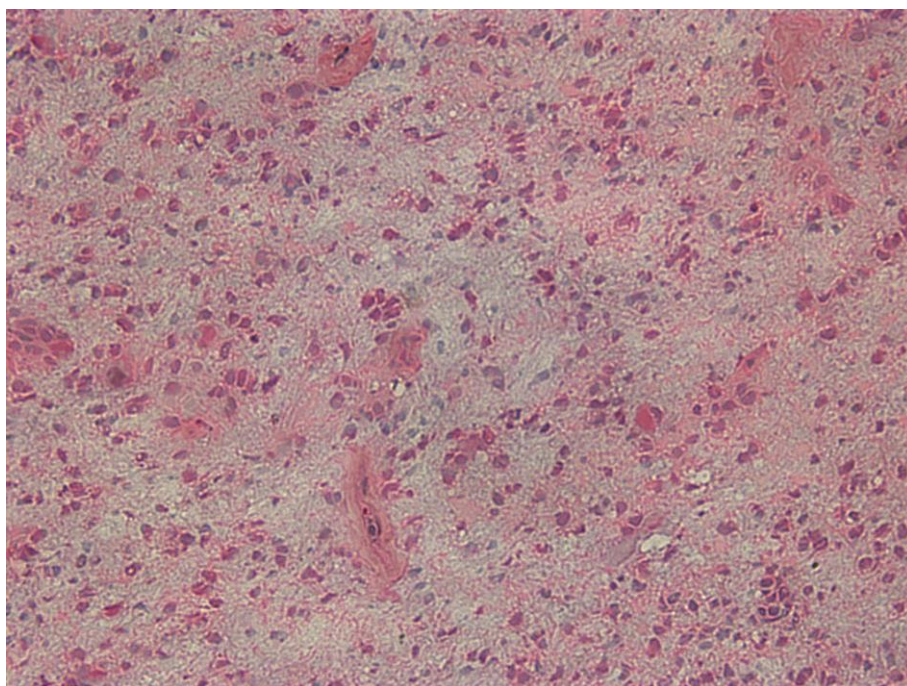


Рис. 7. Пациент М., 72 лет. Замороженный срез глиобластомы через 6 часов после приема 5-АЛК. Окраска гематоксилином и эозином, x200.

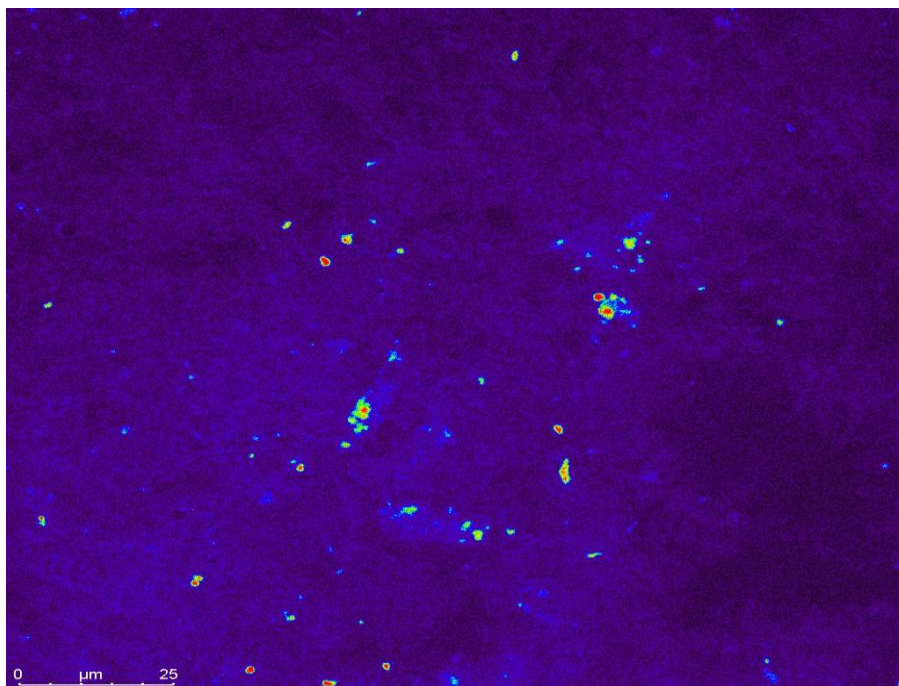


Рис. 8. Пациент М., 72 лет. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия замороженного среза глиобластомы через 6 часов после приема 5-АЛК. Флуоресценция протопорфирина IX. Наиболее интенсивный сигнал красного цвета, наименее интенсивный – голубого цвета.

Список литературы:

1. Tamimi A. F., Juweid M. Epidemiology and outcome of glioblastoma //Exon Publications. – 2017. – С. 143-153.
2. Malmström A. et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial //The lancet oncology. – 2012. – Т. 13. – №. 9. – С. 916-926.
3. Колотов К. А. Достоверные критерии прогноза выживания больных церебральной глиомой после комбинированной терапии //Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29. – №. 2.
4. Stupp R. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial //The lancet oncology. – 2009. – Т. 10. – №. 5. – С. 459-466.
5. Потапов А. А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы //Acta Neuropathol. – 2016. – Т. 131. – №. 6. – С. 803-20.
6. Saconn P. A. et al. Use of 3.0-T MRI for stereotactic radiosurgery planning for treatment of brain metastases: a single-institution retrospective review //International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. – 2010. – Т. 78. – №. 4. – С. 1142-1146.
7. Ellingson B. M. et al. Consensus recommendations for a standardized brain tumor imaging protocol in clinical trials //Neuro-oncology. – 2015. – Т. 17. – №. 9. – С. 1188-1198.
8. Bydder G., Young I. MR Imaging: Clinical Use of the Inversion Recovery Sequence //Journal of Computer Assisted Tomography. – 1985. – Т. 9. – №. 4. – С. 659-675.
9. Скворцова Т. Ю. и др. Сопоставление диффузионно-взвешенной МРТ и ПЭТ/КТ с [11C] метионином у больных с глиальными опухолями головного мозга //Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – №. 3. – С. 42-52.
10. Scott J. N. et al. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study //Neurology. – 2002. – Т. 59. – №. 6. – С. 947-949.
11. Aghi M. et al. Magnetic resonance imaging characteristics predict epidermal growth factor receptor amplification status in glioblastoma //Clinical Cancer Research. – 2005. – Т. 11. – №. 24. – С. 8600-8605.
12. Nag S., Manias J. L., Stewart D. J. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema //Acta neuropathologica. – 2009. – Т. 118. – №. 2. – С. 197-217.

13. Barajas Jr R. F. et al. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naïve glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging //Neuro-oncology. – 2012. – Т. 14. – №. 7. – С. 942-954.
14. Lemerrier P. et al. Gradient of apparent diffusion coefficient values in peritumoral edema helps in differentiation of glioblastoma from solitary metastatic lesions //American Journal of Roentgenology. – 2014. – Т. 203. – №. 1. – С. 163-169.
15. Essig M. et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions //American Journal of Roentgenology. – 2013. – Т. 200. – №. 1. – С. 24-34.
16. Lewin J. S. et al. Intraoperative MRI with a Rotating, Tilttable Surgical Table: A Time–Use Study and Clinical Results in 122 Patients //American Journal of Roentgenology. – 2007. – Т. 189. – №. 5. – С. 1096-1103.
17. Albert N. L. et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas //Neuro-oncology. – 2016. – Т. 18. – №. 9. – С. 1199-1208.
18. Langen K. J. et al. Advances in neuro-oncology imaging //Nature Reviews Neurology. – 2017. – Т. 13. – №. 5. – С. 279-289.
19. Langen K. J., Watts C. Amino acid PET for brain tumours—ready for the clinic? //Nature Reviews Neurology. – 2016. – Т. 12. – №. 7. – С. 375-376.
20. Law I. et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18 F] FDG: version 1.0 //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2019. – Т. 46. – №. 3. – С. 540-557.
21. Okada H. et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group //The Lancet Oncology. – 2015. – Т. 16. – №. 15. – С. e534-e542.
22. Albert N. L. et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas //Neuro-oncology. – 2016. – Т. 18. – №. 9. – С. 1199-1208.
23. Colavolpe C. et al. FDG-PET predicts survival in recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab and irinotecan //Neuro-oncology. – 2012. – Т. 14. – №. 5. – С. 649-657.
24. De Witte O. et al. FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma //Journal of neuro-oncology. – 2000. – Т. 49. – №. 2. – С. 157-163.
25. Dunet V. et al. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis //Neuro-oncology. – 2015. – Т. 18. – №. 3. – С. 426-434.

26. Mertens K. et al. Validation of 18F-FDG PET at conventional and delayed intervals for the discrimination of high-grade from low-grade gliomas: a stereotactic PET and MRI study //Clinical nuclear medicine. – 2013. – Т. 38. – №. 7. – С. 495-500.
27. Law I. et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18 F] FDG: version 1.0 //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2019. – Т. 46. – №. 3. – С. 540-557.
28. Dethy S. et al. PET findings in a brain abscess associated with a silent atrial septal defect //Clinical neurology and neurosurgery. – 1995. – Т. 97. – №. 4. – С. 349-353.
29. Floeth F. W. et al. 18F-FET PET differentiation of ring-enhancing brain lesions //Journal of Nuclear Medicine. – 2006. – Т. 47. – №. 5. – С. 776-782.
30. Pichler R. et al. Is there a place for FET PET in the initial evaluation of brain lesions with unknown significance? //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2010. – Т. 37. – №. 8. – С. 1521-1528.
31. Ogawa T. et al. Carbon-11-methionine PET evaluation of intracerebral hematoma: distinguishing neoplastic from non-neoplastic hematoma //Journal of Nuclear Medicine. – 1995. – Т. 36. – №. 12. – С. 2175-2179.
32. Dethy S. et al. Carbon-11-methionine and fluorine-18-FDG PET study in brain hematoma //Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. – 1994. – Т. 35. – №. 7. – С. 1162.
33. Salber D. et al. Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine and L-3H-methionine uptake in cerebral hematomas //Journal of Nuclear Medicine. – 2010. – Т. 51. – №. 5. – С. 790-797.
34. Zazulia A. R., Videen T. O., Powers W. J. Transient focal increase in perihematoma glucose metabolism after acute human intracerebral hemorrhage //Stroke. – 2009. – Т. 40. – №. 5. – С. 1638-1643.
35. Jacobs A. Amino acid uptake in ischemically compromised brain tissue //Stroke. – 1995. – Т. 26. – №. 10. – С. 1859-1866.
36. Salber D. et al. Differential uptake of [18F] FET and [3H] l-methionine in focal cortical ischemia //Nuclear medicine and biology. – 2006. – Т. 33. – №. 8. – С. 1029-1035.
37. Morana G. et al. 18F-DOPA Uptake of Developmental Venous Anomalies in Children With Brain Tumors //Clinical Nuclear Medicine. – 2016. – Т. 41. – №. 7. – С. E351-2.
38. Schiepers C. et al. Positron emission tomography, magnetic resonance imaging and proton NMR spectroscopy of white matter in multiple sclerosis //Multiple Sclerosis Journal. – 1997. – Т. 3. – №. 1. – С. 8-17.

39. Lopci E., Bello L., Chiti A. 11C-Methionine uptake in secondary brain epilepsy //Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular. – 2014. – Т. 33. – №. 4. – С. 234-236.
40. Raab O. Uber die Wirkung fluorescirender Stoffe auf Infusorien //Z. biol. – 1900. – Т. 39. – С. 524-546.
41. von Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende Wirkung fluorescierender Substanzen: gesammelte Untersuchungen über die photodynamische Erscheinung. – Vogel, 1907.
42. Policard A., Leulier A. Caracterisation de l'haemato-porphyrine et de l'urobiline urinaire par la lumiere de wood and etude sur les aspects offerts par des tumour experimentales examinees a la lumiere de wood //CR Soc. Biol. – 1924. – Т. 91. – С. 1422.
43. Moore G. E., Peyton W. T. The clinical use of sodium fluorescein and radioactive diiodofluorescein in the localization of tumors of the central nervous system //Minnesota medicine. – 1948. – Т. 31. – №. 10. – С. 1073.
44. Malik Z., Djaldetti M. 5-aminolevulinic acid stimulation of porphyrin and hemoglobin synthesis by uninduced friend erythroleukemic cells //Cell Differentiation. – 1979. – Т. 8. – №. 3. – С. 223-233.
45. Hebeda K. M. et al. 5-Aminolevulinic acid induced endogenous porphyrin fluorescence in 9L and C6 brain tumours and in the normal rat brain //Acta neurochirurgica. – 1998. – Т. 140. – №. 5. – С. 503-513.
46. McGillion F. B., Thompson G. G., Goldberg A. Tissue uptake of δ -aminolaevulinic acid //Biochemical Pharmacology. – 1975. – Т. 24. – №. 2. – С. 299-301.
47. Colditz M. J., van Leyen K., Jeffree R. L. Aminolevulinic acid (ALA)–protoporphyrin IX fluorescence guided tumour resection. Part 2: Theoretical, biochemical and practical aspects //Journal of Clinical Neuroscience. – 2012. – Т. 19. – №. 12. – С. 1611-1616., Rimington C. Porphyrin and haem biosynthesis and its control //Acta Medica Scandinavica. – 1966. – Т. 179. – №. S445. – С. 11-24.
48. Johansson A. et al. 5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX levels in tissue of human malignant brain tumors //Photochemistry and photobiology. – 2010. – Т. 86. – №. 6. – С. 1373-1378.
49. Divaris D. X., Kennedy J. C., Pottier R. H. Phototoxic damage to sebaceous glands and hair follicles of mice after systemic administration of 5-aminolevulinic acid correlates with localized protoporphyrin IX fluorescence //The American journal of pathology. – 1990. – Т. 136. – №. 4. – С. 891.
50. Johansson A. et al. 5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX levels in tissue of human malignant brain tumors //Photochemistry and photobiology. – 2010. – Т. 86. – №. 6. – С. 1373-1378., Hinnen P. et al. Porphyrin biosynthesis in human Barrett's oesophagus and

- adenocarcinoma after ingestion of 5-aminolaevulinic acid //British journal of cancer. – 2000. – Т. 83. – №. 4. – С. 539-543.
51. Walter S. et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence //Neurosurgery. – 1998. – Т. 42. – №. 3. – С. 518-526.
52. Stummer W. et al. In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid //Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 1998. – Т. 45. – №. 2-3. – С. 160-169.
53. Madsen S. J., Hirschberg H. Site-specific opening of the blood-brain barrier //Journal of biophotonics. – 2010. – Т. 3. – №. 5-6. – С. 356-367.
54. Semyachkina-Glushkovskaya O. et al. Photodynamic opening of blood-brain barrier //Biomedical optics express. – 2017. – Т. 8. – №. 11. – С. 5040-5048.
55. Krammer B., Plaetzer K. ALA and its clinical impact, from bench to bedside //Photochemical & Photobiological Sciences. – 2008. – Т. 7. – №. 3. – С. 283-286.
56. Grant W. E. et al. Photodynamic therapy of oral cancer: photosensitisation with systemic aminolaevulinic acid //The Lancet. – 1993. – Т. 342. – №. 8864. – С. 147-148.
57. Kriegmair M. et al. Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of superficial bladder cancer //British journal of urology. – 1996. – Т. 77. – №. 5. – С. 667-671.
58. Leunig A. et al. Fluorescence imaging and spectroscopy of 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX for the detection of neoplastic lesions in the oral cavity //The American journal of surgery. – 1996. – Т. 172. – №. 6. – С. 674-677.
59. Valdés P. A. et al. δ -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. – Т. 13. – №. 8. – С. 846-856.
60. Valdes P. A. et al. Combined fluorescence and reflectance spectroscopy for in vivo quantification of cancer biomarkers in low-and high-grade glioma surgery //Journal of biomedical optics. – 2011. – Т. 16. – №. 11. – С. 116007.
61. Widhalm G. et al. 5-Aminolevulinic acid is a promising marker for detection of anaplastic foci in diffusely infiltrating gliomas with nonsignificant contrast enhancement //Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 2010. – Т. 116. – №. 6. – С. 1545-1552.
62. Ennis S. R. et al. Transport of 5-aminolevulinic acid between blood and brain //Brain research. – 2003. – Т. 959. – №. 2. – С. 226-234.

63. Stummer W. et al. Kinetics of Photofrin II in perifocal brain edema //Neurosurgery. – 1993. – Т. 33. – №. 6. – С. 1075-1082.
64. Iinuma S. et al. A mechanistic study of cellular photodestruction with 5-aminolaevulinic acid-induced porphyrin //British Journal of cancer. – 1994. – Т. 70. – №. 1. – С. 21-28.
65. Stummer W. et al. Technical principles for protoporphyrin-IX-fluorescence guided microsurgical resection of malignant glioma tissue //Acta neurochirurgica. – 1998. – Т. 140. – №. 10. – С. 995-1000.
66. Webber J., Kessel D., Fromm D. Plasma levels of protoporphyrin IX in humans after oral administration of 5-aminolevulinic acid //Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 1997. – Т. 37. – №. 1-2. – С. 151-153.
67. Novotny A., Stummer W. 5-Aminolevulinic acid and the blood-brain barrier—A review //Medical Laser Application. – 2003. – Т. 18. – №. 1. – С. 36-40.
68. Terr L., Weiner L. P. An autoradiographic study of δ -aminolevulinic acid uptake by mouse brain //Experimental Neurology. – 1983. – Т. 79. – №. 2. – С. 564-568.
69. Ocheltree S. M. et al. Role of PEPT2 in the choroid plexus uptake of glycylsarcosine and 5-aminolevulinic acid: studies in wild-type and null mice //Pharmaceutical research. – 2004. – Т. 21. – №. 9. – С. 1680-1685.
70. Valdés P. A. et al. Gadolinium-and 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX levels in human gliomas: an ex vivo quantitative study to correlate protoporphyrin IX levels and blood-brain barrier breakdown //Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. – 2012. – Т. 71. – №. 9. – С. 806-813.
71. Collaud S. et al. On the selectivity of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX formation //Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents. – 2004. – Т. 4. – №. 3. – С. 301-316.
72. Blake E., Curnow A. The hydroxypyridinone iron chelator CP94 can enhance PpIX-induced PDT of cultured human glioma cells //Photochemistry and photobiology. – 2010. – Т. 86. – №. 5. – С. 1154-1160.
73. Valdés P. A. et al. Deferoxamine iron chelation increases δ -aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX in xenograft glioma model //Photochemistry and photobiology. – 2010. – Т. 86. – №. 2. – С. 471-475.
74. Sroka R. et al. Pharmacokinetics of 5-aminolevulinic-acid-induced porphyrins in tumour-bearing mice //Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. – 1996. – Т. 34. – №. 1. – С. 13-19.

75. Georgakoudi I., Keng P. C., Foster T. H. Hypoxia significantly reduces aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin IX synthesis in EMT6 cells //British journal of cancer. – 1999. – Т. 79. – №. 9. – С. 1372-1377.
76. Wyld L., Reed M. W. R., Brown N. J. The influence of hypoxia and pH on aminolaevulinic acid-induced photodynamic therapy in bladder cancer cells in vitro //British journal of cancer. – 1998. – Т. 77. – №. 10. – С. 1621-1627.
77. Wyld L., Reed M. W. R., Brown N. J. The influence of hypoxia and pH on aminolaevulinic acid-induced photodynamic therapy in bladder cancer cells in vitro //British journal of cancer. – 1998. – Т. 77. – №. 10. – С. 1621-1627.
78. Montcel B. et al. Two-peaked 5-ALA-induced PpIX fluorescence emission spectrum distinguishes glioblastomas from low grade gliomas and infiltrative component of glioblastomas //Biomedical optics express. – 2013. – Т. 4. – №. 4. – С. 548-558.
79. Valdés P. A. et al. Quantitative fluorescence in intracranial tumor: implications for ALA-induced PpIX as an intraoperative biomarker //Journal of neurosurgery. – 2011. – Т. 115. – №. 1. – С. 11-17.
80. Valle R. D. et al. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience //Journal of neuro-oncology. – 2011. – Т. 102. – №. 1. – С. 105-113.
81. Valdes P. A. et al. Combined fluorescence and reflectance spectroscopy for in vivo quantification of cancer biomarkers in low-and high-grade glioma surgery //Journal of biomedical optics. – 2011. – Т. 16. – №. 11. – С. 116007.
82. Hefti M. et al. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery //Swiss medical weekly. – 2008. – Т. 138. – №. 1112.
83. Utsuki S. et al. Histological examination of false positive tissue resection using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence guidance //Neurologia medico-chirurgica. – 2007. – Т. 47. – №. 5. – С. 210-214.