

## КОМБИНИРОВАННАЯ НЕЙРОНАВИГАЦИЯ В ХИРУРГИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*А.М. Киселев<sup>1</sup>, И.В. Есин<sup>1</sup>, И.А. Шикунова<sup>2</sup>, В.Н. Курлов<sup>2</sup>, С.Г. Терещенко<sup>1</sup>, Л.Г. Лапаева<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

<sup>2</sup>ГУ Институт физики твердого тела РАН (ИФТТ РАН)

Проведено оперативное лечение 11 больных со злокачественными глиомами головного мозга. Во время проведения оперативного вмешательства использовалась визуальная нейронавигация. Планирование операции осуществлялось на навигационной станции Medtronic (Stealth Station Treon Plus) для оптимизации доступа, энцефалотомии, локализации опухоли. Для демаркации опухолевой ткани в двух случаях применялась зондовая спектрофотометрическая флюоронавигация. Применение комбинированной нейронавигации при хирургическом лечении опухолей головного мозга позволяет верифицировать границу опухолевого процесса, повысить радикальность удаления. Одновременно соблюдаются принципы доступности и функциональной дозволенности оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** опухоль головного мозга, глиома, нейронавигация, флюоронавигация, спектрофотометрия, фотосенсибилизатор.

### COMBINED NEURONAVIGATION IN SURGERY OF CEREBRAL MALIGNANT TUMOR

*A.M. Kiselev<sup>1</sup>, I.V. Esin<sup>1</sup>, I.A. Shikunova<sup>2</sup>, V.N. Kurlov<sup>2</sup>, S.G. Tereshchenko<sup>1</sup>, L.G. Lapaeva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

<sup>2</sup>Institute of Solid State Physics, Russian Academy of Sciences

Surgical treatment of 11 patients with malignant cerebral gliomas was implemented under visual neuronavigation. Surgery planning was accomplished at the Medtronic Navigation Station (Stealth Station Treon Plus) to achieve optimal surgical approach, encephalotomy, and tumor localization. Probe spectrophotometry fluoronavigation was used in two cases to demarcate tumor tissue border. Application of the combined neuronavigation in surgical treatment of cerebral tumors allows verification of tumor border and completeness of its removal while holding the principles of low-invasive surgery.

**Key words:** cerebral tumor, glioma, neuronavigation, fluoronavigation, spectrophotometry, photosensibilizer.

В России ежегодно регистрируется более 5,5 тыс. новых случаев злокачественных опухолей головного мозга, требующих хирургического вмешательства. Показатель заболеваемости составляет 3,7 на 100 тыс. населения. Средняя продолжительность жизни без хирургического лечения после установления диагноза равняется 4 месяцам, а после хирургического лечения в сочетании с лучевой и химиотерапией не превышает 12 месяцев. Стандартных подходов к лечению рецидивов не существует: часть пациентов подвергается повторному оперативному вмешательству, в большинстве случаев проводятся повторные курсы химиотерапии.

Современной тенденцией хирургического лечения опухолей головного мозга является максимально

радикальное удаление опухоли с минимально инвазивными технологиями доступа и самой операции. Однако применение увеличительной микрохирургической техники зачастую не позволяет четко определить границу диффузно растущей опухоли головного мозга в связи с небольшой разницей внешнего вида ткани опухоли и вещества головного мозга. Это приводит либо к субтотальному удалению опухоли, либо к необоснованному расширению зоны оперативного вмешательства [2, 5, 7, 13].

Визуальные навигационные системы на основе результатов КТ и МРТ позволяют точно оценить локализацию патологического процесса, верифицировать границы объемного образования, определить опти-

мальный доступ к опухоли. Предоперационное планирование на основе пространственной навигации повышает радикальность оперативного вмешательства с минимальной травматизацией неизменной мозговой ткани [2, 10].

Другим способом верификации границ опухолевого процесса является флуоресцентная навигация. Эта технология позволяет дифференцировать ткань опухоли головного мозга на тканевом уровне [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13].

В современной нейрохирургической практике в последнее десятилетие появились и опробованы микроскопы со встроенным флуоресцентным каналом. Так, на данный момент закончено обширное рандомизированное исследование коллективом W. Stammer и соавт. [12] по применению в клинической практике видеофлуоридиагностики с препаратом 5-АЛА (5-алаиндуцированный протопорфирин IX). Во всех операциях использовали микроскоп «Карл Цайсс NC4 OPMI FL». В исследовании показана эффективность флуоридиагностики по результатам анализа кривой шестимесячной выживаемости, которая увеличилась вдвое по сравнению с контрольной группой. В данном и других исследованиях получены обнадеживающие результаты по спектроскопии флуоресценции протопорфина PpIX, накопление которого в мозге не связано с метаболизмом, а скорее обусловлено повреждением гематоэнцефалического барьера в клетках опухоли, что позволяет проникать 5-ала [4]. Недостатком этой технологии является отсутствие количественной оценки концентрации флуоресцента. Визуальный контроль в труднодоступных отделах зачастую не обеспечивает адекватную оценку наличия опухолевой ткани [2, 10].

Для количественной демаркации границ опухоли и повышения точности диагностики разрабатываются детекторы в виде оптоволоконных зондов с применением спектрофотометрической оценки опухолевой ткани [3, 5, 6]. Таким образом, радикальное удаление диффузной опухоли головного мозга при минимально возможной травме ткани, несомненно, значительно улучшает выживаемость больных после проведения оперативного вмешательства.

Нами изучены возможности применения визуализационных и флуороскопических навигационных систем в хирургическом лечении глиом головного мозга.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нейрохирургическом отделении МОНКИ с 2009 по 2011 г. с применением навигационных систем прооперировано 11 больных (7 женщин и 4 мужчины) с глиомами головного мозга. Средний

возраст пациентов составил  $52 \pm 7,7$  лет. Клинически у больных выявлялись общемозговые симптомы и очаговые неврологические синдромы, которые во всех случаях соответствовали локализации опухоли. Больные обследованы согласно стандартам: с применением МРТ и КТ с контрастным усилением. Нейровизуальные методы исследования проводились по протоколам для их использования в навигационных системах. Перед операцией больные получали гормональную терапию. Удаление опухоли головного мозга проводилось по стандартной методике. Планирование доступа осуществлялось на навигационной станции Medtronic (Stealth Station Treon Plus), далее выполнялась костнопластическая трепанация черепа и под нейронавигацией осуществлялся доступ к опухоли и ее удаление.

В двух случаях навигация объемного процесса осуществлялась с дополнительным применением спектрофотометрической зондовой флуоронавигации. Для этого применялся флуоресцентный препарат «Аласенс» (НИОПИК) в дозировке 20 мг/кг, введенный за 4-6 часов до вмешательства. На этапе удаления опухоли выполнялась спектрофотометрическая оценка концентрации препарата в ткани мозга с помощью лазерного спектроанализатора «ЛЭСА-01-Биоспек». Избирательное накопление опухолью флуоресцента позволило получить контрастную границу между нормальной и опухолевой тканями и выполнить ее радикальное удаление.

После операции для оценки радикальности удаления опухоли всем больным выполнялся нейровизуализационный контроль через 1, 6 и 12 месяцев. Гистологически у семи больных выявлена глиобластома (G4), у четырех – анапластическая астроцитома.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определяющим фактором для увеличения продолжительности жизни после оперативного вмешательства является тотальность удаления новообразования. Любые методики, позволяющие определять точные размеры патологического образования при его инфильтративном росте, повышают эффективность и безопасность вмешательства. Наиболее подходящей методикой для этих целей является применение нейронавигации.

Основным предназначением визуальной навигационной системы является проведение в процессе операции минимальной и точной краниотомии. Знание точного расположения очага поражения и его взаимоотношения с магистральными сосудами и функционально значимыми зонами коры позволяет выполнить оптимальную краниотомию, достаточную для проведения операции. Это приводит к снижению

частоты неврологических и послеоперационных осложнений [2, 10].

Правильное применение навигационной системы подразумевает понимание соотношения виртуальной модели, представленной на дисплее, с реальными топографо-анатомическими данными. Визуальная нейронавигация обеспечивает точную локализацию патологического образования на начальных этапах оперативного вмешательства, позволяет ограничить площадь краниотомии, определяет оптимальное расположение томии коры головного мозга с учетом функционально значимых зон.

При планировании доступа необходимо учитывать, насколько точными будут оставаться данные предоперационных исследований во время выполнения оперативного вмешательства. Существует фактор, который ограничивает возможности использования нейронавигации. Это так называемый «shift-феномен» – сдвиг структур головного мозга после рассечения твердой мозговой оболочки (ТМО), опорожнения кистозного компонента опухоли или в момент удаления внутримозговой опухоли. В ходе оперативного вмешательства в связи с изменением объема компонентов полости черепа (мозговое вещество, кровь, ликвор, ткань опухоли) изменяются топографо-анатомические соотношения. Эти изменения не суммируются и не распознаются навигационной системой, которая, опираясь на дооперационные томограммы, продолжает выдавать первоначальное положение очага. Shift-феномен не позволяет в процессе оперативного вмешательства использовать визуальную навигацию для определения границ объемного процесса [2, 10]. Фактически применение этой системы ограничено начальными этапами оперативного вмешательства.

Для прецизионного определения границ опухоли, в дополнение к визуальной навигации, мы использовали зондовую флюоронавигацию. Зондовая флюорометрическая система состоит из источника

лазерного излучения с длиной волны 630 нм, попадающей в полосу поглощения протопорфирина IX, волоконно-оптического зонда, спектрометра и средства отображения (рис. 1).

С помощью волоконно-оптического зонда лазерное возбуждающее излучение передается в область контакта зонда и ткани, по другим волокнам отраженный лазерный сигнал и излучение флуоресценции передается на спектрометр. К достоинствам этой технологии относятся в следующие факторы.

1. Сохранение зрительно-тактильного опыта хирурга и стандартного хода оперативного вмешательства.
2. Выраженный контраст флуоресценции, достигающий отношения 30:1-40:1, который может быть измерен количественно. Возможность проведения статистики и введения градации предполагаемого состояния ткани от регистрируемого контраста.
3. Возможность одновременного манипулирования и экспрессной интраоперационной диагностики.
4. Использование гибкого зонда, что позволяет контролировать структуру ткани вне поля зрения.
5. Возможность интерстициальной диагностики и навигации.

Комбинация двух навигационных технологий позволяет контролировать процесс удаления опухоли головного мозга на всех этапах с сохранением принципов малоинвазивности и радикальности. Приводим наше наблюдение.

Больная В., 44 лет, поступила в нейрохирургическое отделение 9 марта 2011 г. с жалобами на головную боль, слабость в левых конечностях, тошноту, рвоту. Болеет с октября 2010 г., когда появились нарастающие головные боли, усиливающиеся в ночное время, затем присоединились тошнота, чувство неуверенности при ходьбе, слабость в левой ноге.

Клинически определяется очаговое поражение правой теменно-височной области с пирамидальной недостаточностью соответственно очагу поражения. На КТ и МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлена внутримозговая опухоль правой теменно-височной области (рис. 2).

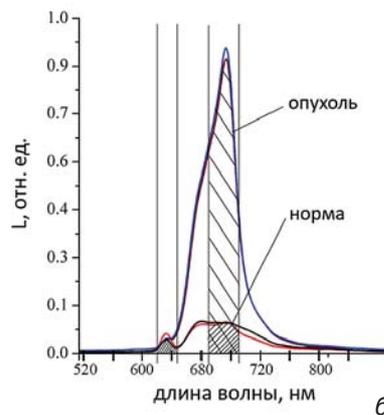
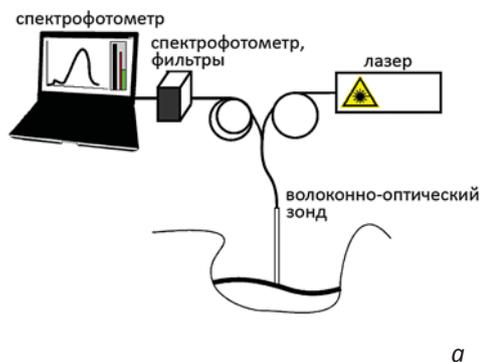
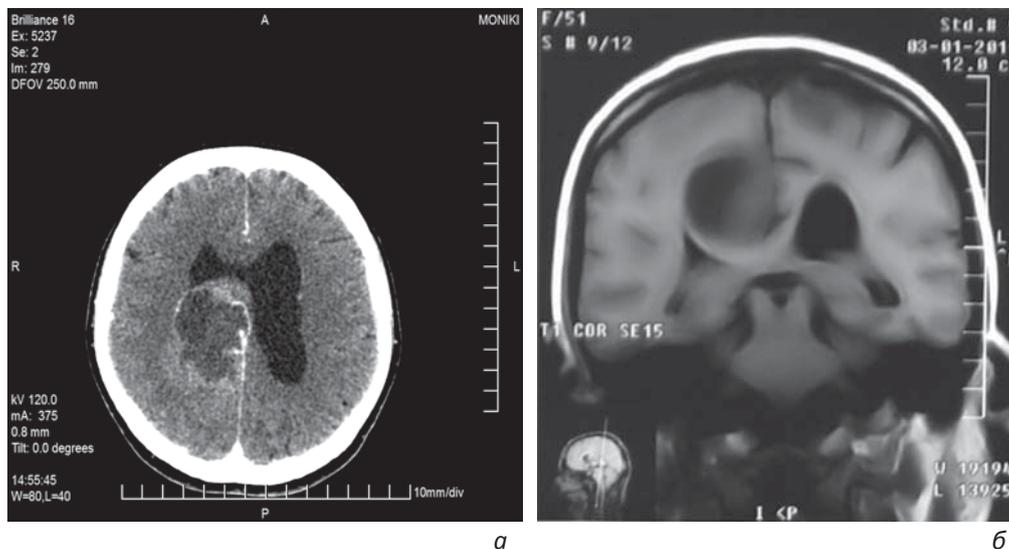


Рис. 1. Зондовая флюорометрическая нейронавигация: а – схема системы; б – регистрируемые спектры флуоресценции для области здоровой ткани, края опухоли и опухолевой ткани и соответствующие значения контраста (столбчатая диаграмма)



**Рис. 2.** КТ (а) и МРТ (б) головного мозга с контрастированием больной В. Диагностировано объемное образование правой теменно-височной области с накоплением контраста

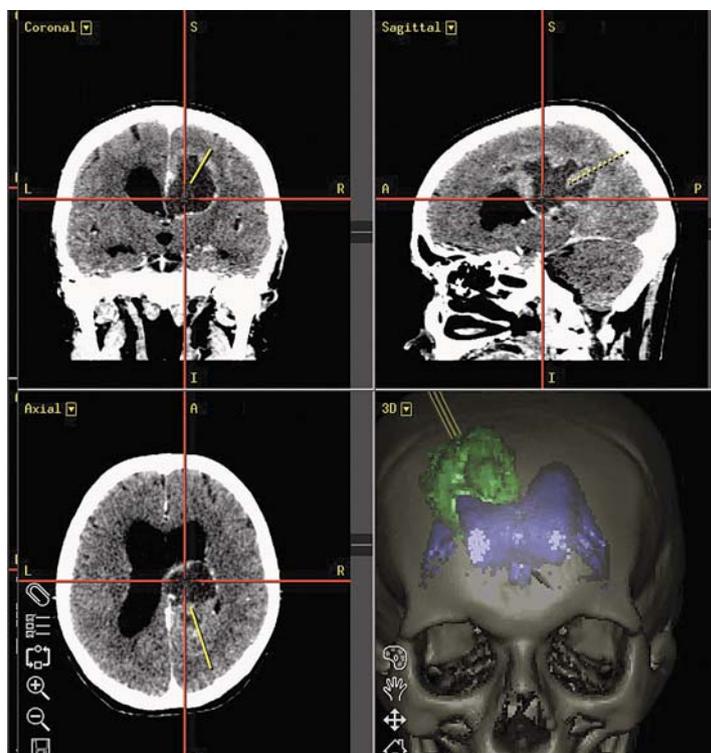
На основании проведенного обследования на нейронавигационной системе выполнено планирование оперативного лечения (рис. 3).

Под контролем навигационной системы проведена костнопластическая трепанация черепа и осуществлен доступ к опухоли. Для дополнительного контроля на этапах доступа выполняли флюоронавигационный контроль (рис. 4).

По мере приближения к опухолевой ткани флюорометрические показатели отражали значительное повышение

концентрации флюоресцента. В опухолевой ткани она была повышена в 40 раз, что позволило четко различить границы опухоли (рис. 5). Таким образом, под контролем флюоронавигации произведено тотальное удаление опухолевой ткани.

После операции неврологическая симптоматика не нарастала. Больная активизирована. Гистологически верифицирована глиобластома (G4). Через 2 недели проведена лучевая терапия по стандартным протоколам.



**Рис. 3.** Визуальное навигирование объемного образования на системе Medtronic (Stealth Station Treon Plus)

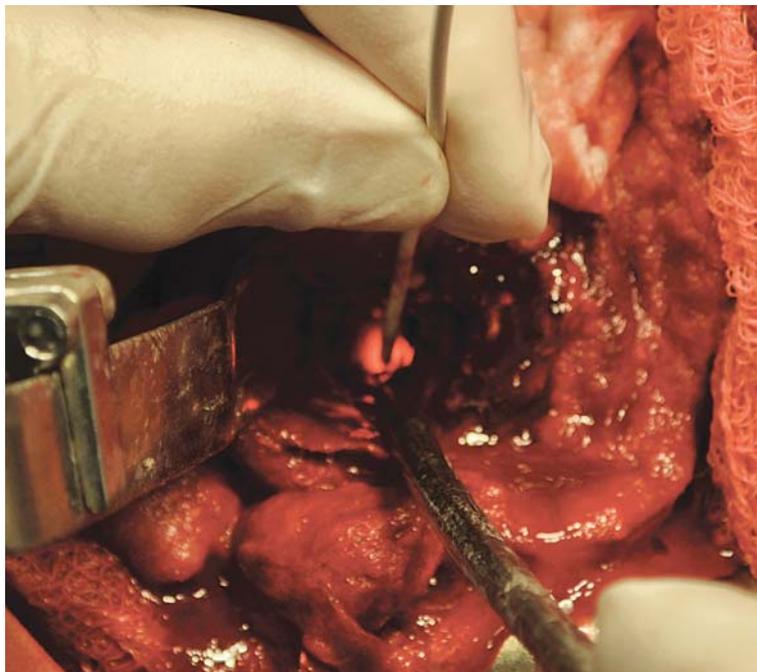


Рис. 4. Этап операции: флюоронавигационный контроль

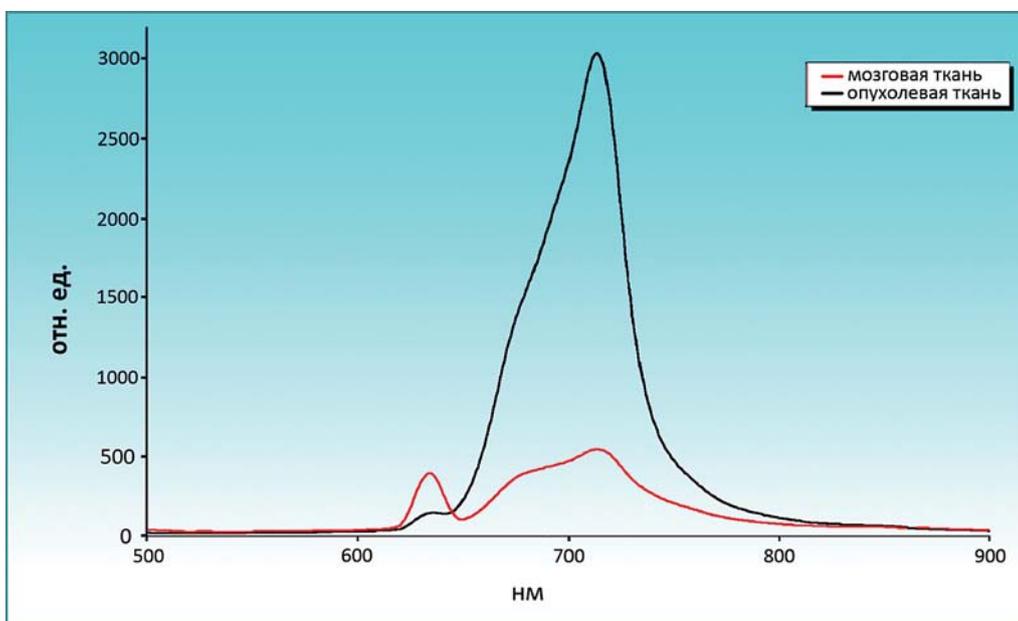


Рис. 5. Спектрофотометрические показатели концентрации флюоресцента: зеленый цвет – нормальное вещество мозга; красный – опухолевая ткань

Нейронавигационные системы позволяют обеспечить радикальность оперативного вмешательства по поводу злокачественных опухолей головного мозга при сохранении принципов малоинвазивности. Визуальная нейронавигация дает возможность адекватно осуществить операционный доступ, снизить риск повреждения функционально значимых зон головного мозга и нарастания после операции неврологического дефицита. Однако использование нейронавигации для демаркации опухолевой ткани в процессе

удаления затруднено shift-эффектом, обусловленным изменением анатомических взаимоотношений структур в зоне хирургического вмешательства. Зондовая флюороспектрометрическая навигация позволяет на тканевом уровне дифференцировать границы опухолевого процесса во время удаления новообразования. Высокая контрастность накопленного флюоресцента в опухолевой ткани определяет эффективность интраоперационной спектрофотометрической демаркации опухоли.

Начальный опыт применения комбинированной визуальной и флюороскопической нейронавигации позволяет говорить о перспективности этих технологий, повышающих радикальность хирургического лечения новообразований головного мозга при снижении риска повреждения функционально значимых зон с сохранением принципов малоинвазивной хирургии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аманов Р.Д. Химиотерапия в лечении больных с неоперабельными супратенториальными злокачественными астроцитарными глимами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
2. Горожанин А.В., Шестаков А.А., Вакатов Д.В. Руководство по нейрохирургии / под ред. проф. О.Н. Древалю. М., 2011. Глава 8.
3. Древаль О.Н., Малкаров М.С. и др. Первый опыт проведения интраоперационной фотодинамической диагностики первичных и метастатических опухолей головного мозга // Поленовские чтения: Материалы IX Всероссийской науч.-практ. конф. СПб., 2008. С.256-257.
4. Кубасова И.Ю., Вакуловская Е.Г., Ермакова К.В., Смирнова З.С. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия при лечении злокачественных опухолей головного мозга // Рос. биотерапевт. журн. 2006. №4. С.54-63.
5. Малкаров М.С., Древаль О.Н., Борзунов А.Н. и др. Методы интраоперационного контроля при удалении внутримозговых опухолей головного мозга // Вопр. нейрохир. 2010. №3.
6. Чиссов В.И., Решетов И.В., Соколов В.В. и др. Фотодинамическая терапия метастатических опухолей головного мозга // Рос. онкол. журн. 2009. №2. С.4-8.
7. Bagaards A., Varma A., Zhang K. et al. Fluorescent image-guided brain tumor resection with adjuvant metronomic photodynamic therapy: pre-clinical model and technology development // Photochem. Photobiol. Sci. 2005. No.4. P.438-442.
8. Eljamel S.M. Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): past, present and future // Photodiagn. Photodyn. Ther. 2008. No.5. P.29-35.
9. Jung T.Y., Jung S., Kim I.Y. et al. Application of neuronavigation system to brain tumor surgery with clinical experience of 420 cases // Minim. Invasive Neurosurg. 2006. V.49, No.4. P.210-215.
10. Kostron H., Fiegele Th., Akatuna E. Combination of FOSCAN mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as new therapeutic concept for malignant brain tumors // Laser Med. 2006. V.24. P.285-290.
11. Potapov A.A. et al. First experience in 5-ALA fluorescence-guided and endoscopically assisted microsurgery of brain tumors // Med. Laser Appl. 2008. V.23. P.202-208.
12. 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 randomized controlled multicentre phase III trial // Lancet Oncol. 2006. V.7. P.392-401.
13. Zimmermann A., Ritsch-Marte M., Kostron H. mTHCP-mediated Photodynamic Diagnosis of Malignant Brain Tumors // J. Photochem.Photobiol. 2001. V.74, No.4. P.611-661.