

Ю.Е. Анохина, Б.В. Гайдар, Б.В. Мартынов,  
Д.В. Свистов, Г.В. Папаян, Д.И. Григорьевский

## Прогностическая значимость объема хирургического вмешательства в условиях применения интраоперационной флуоресцентной диагностики у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены результаты значимости влияния объема резекции опухоли для прогноза общей выживаемости и безрецидивного периода у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Проведен анализ общей выживаемости и безрецидивного периода у 246 больных со злокачественными глиомами головного мозга (111 с анапластическими астроцитомами, 136 с глиобластомами), прошедших лечение в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 1998 по 2012 г., а также результатов применения интраоперационной флуоресцентной диагностики у 51 пациента со злокачественными глиомами головного мозга (16 – с анапластическими астроцитомами, 35 – с глиобластомами), лечившихся с сентября 2011 г. по февраль 2013 г. Использован комплекс методов описательной и структурной статистики. Выявлена прямая связь между объемом резекции опухоли и длительностью безрецидивного периода и общей выживаемости данной группы пациентов. На примере 51 пациента со злокачественными глиомами головного мозга (Grade III–IV) установлено, что видимая флуоресценция различной интенсивности в разных участках опухоли наблюдалась в 100% случаев. Установлена зависимость интенсивности флуоресценции и степени злокачественности опухоли. Так, участки с наиболее яркой флуоресценцией соответствовали наиболее злокачественным зонам опухоли.

**Ключевые слова:** глиома, безрецидивный период, прогностические факторы, выживаемость, объем резекции, интраоперационная диагностика, флуоресцентная диагностика.

**Введение.** Результаты лечения глиом высокой степени злокачественности остаются неудовлетворительными, что приводит к поиску новых вариантов лечения. Несмотря на достижения лучевой и химиотерапии в современной нейроонкологии ведущей в лечении злокачественных глиом остается хирургическая циторедукция. И, хотя в последние годы все больше исследователей считают, что более радикальное удаление опухоли является залогом успешного комбинированного лечения, окончательно вопрос о влиянии степени резекции на продолжительность безрецидивного периода и общую выживаемость у пациентов со злокачественными глиомами остается нерешенным, так как результаты оцениваются по формулам дожития, а не по фактической длительности выживаемости и безрецидивного периода [10, 12, 13, 17].

Отсутствие четких границ между опухолевой тканью и мозговым веществом при инфильтративном росте опухоли, частое распространение глиом в функционально значимые зоны головного мозга, гетерогенный по степени злокачественности состав опухоли делает проблему интраоперационного определения пролиферативно-активных участков опухоли актуальной. Немаловажным является и поиск

методик интраоперационной нейровизуализации, позволяющих максимально увеличить циторедукцию наиболее злокачественной части опухоли без ухудшения качества жизни у пациентов со злокачественными астроцитомами головного мозга.

Все вышеперечисленное привело к разработке и внедрению методик интраоперационной флуоресцентной диагностики (ФД). В основе ФД лежит способность ряда лекарственных препаратов (фотосенсибилизаторов) избирательно накапливаться в метаболически активной части опухолевой ткани и при воздействии излучения света определенной длины волны инициировать в ней флуоресценцию, что дает возможность интраоперационной дифференциации зон опухолевого процесса и контроля границ резекции.

**Цель исследования.** Проанализировать влияние степени резекции опухоли на длительность безрецидивного периода и общую выживаемость пациентов с завершёнными случаями злокачественных глиом головного мозга. Оценить эффективность применения флуоресцентной интраоперационной диагностики при резекции опухоли у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 246 пациентов с завершёнными случаями супратенториальных злокачественных глиом, которым с сентября 1998 г. по май 2013 г. проведено лечение в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА). Опухоли оценивали по классификации Всемирной организации здравоохранения 2007 г. Всем больным выполнено микрохирургическое удаление опухоли. Проведен анализ длительности безрецидивного периода и выживаемости. Длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни отсчитывали от времени постановки гистологического диагноза до летального исхода из-за прогрессии опухоли. У 111 больных была диагностирована анапластическая астроцитома (АА), средний возраст составил 50,2 г., у 135 – глиобластома (ГБ), средний возраст 51,4 г.

53 пациентам с подозрением на злокачественную глиому головного мозга (16 – с анапластическими астроцитомами, 35 – с глиобластомами, у 2 пациентов гистологический материал соответствовал картине лечебного патоморфоза) было выполнено микрохирургическое удаление опухоли с применением расширенного комплекса интраоперационной диагностики. Последний включал одновременное использование ультразвукового исследования и флуоресцентной диагностики с приемом внутрь аласенса за 3 часа до этапа удаления опухоли из расчета 20 мг/кг массы тела. Для проведения ФД использовали портативный аппаратный комплекс, совмещенный с ординарным операционным микроскопом, позволяющим осуществлять иллюминацию операционного поля светом с длиной волны 417 и 435 нм. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ВМА.

Ретроспективно проведена оценка влияния степени резекции опухоли на длительность безрецидивного периода и общую выживаемость пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Всем пациентам выполнялось контрольная послеоперационная магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием, которое выполнялось в течение 24–72 ч после оперативного вмешательства. При этом объем резекции расценивался как расширенная биопсия при удалении менее 50% объема опухоли, частичное удаление – резекция 50–75% объема опухоли, субтотальное удаление – резекция 75–94% объема опухоли и тотальное – резекция 95% и более. Также по данным контрольной МРТ оценивали остаточный объем опухоли. Анализ проводили с учетом степени злокачественности глиомы, верифицированной гистологически. Использован комплекс методов описательной и структурной статистики [1, 3, 5].

Статистические исследования проводили по общепринятым математическим алгоритмам, с использованием пакетов программ «Statistica V. 6.0». Для суждения о достоверности различий встречаемости частоты событий в различных диапазонах количественных показателей, применяли критерий  $\chi^2$  ( $P_{\chi}$ ) и точный метод Фишера для малых выборок ( $P_{tmf}$ ) [1].

Для определения влияния радикальности удаления злокачественных опухолей головного мозга был использован бутстреп-анализ. В зависимости от радикальности удаления опухоли оценивалась вероятность попадания в интервал «ниже» и «выше» значений медианы длительности выживаемости и продолжительности безрецидивного периода. Бутстреп-анализ был реализован на основе использования реальной базы больных со злокачественными глиомами кафедры нейрохирургии ВМА. В качестве исходных клинических данных были использованы показатели радикальности удаления опухоли, а также показатели длительности выживаемости больных и продолжительности безрецидивного периода. Объем исходных выборок, включающих завершённые случаи наблюдения за больными с анапластической астроцитомой составил 111 объектов; для больных со злокачественной глиомой – 135 объектов. В качестве выходных данных бутстреп-анализа были получены величины встречаемости «высокой» и «низкой» выживаемости и длительности безрецидивного периода больных с различными уровнями радикальности удаления опухоли. Выраженность различий в зависимости от радикальности операции оценивалась по величине относительного риска «высоких» и «низких» значений по критерию Холдана для каждого из анализируемых диапазонов радикальности.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у большинства больных со злокачественными астроцитомами преобладало частичное и субтотальное удаление опухоли. В 38,7% наблюдений у пациентов с АА и у 49,6% с ГБ после микрохирургической резекции опухоли отмечалось тотальное удаление по результатам контрольного послеоперационного МРТ (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение степени радикальности удаления злокачественных глиом головного мозга**

Радикальность удаления опухоли, %	АА, n=111; % (n)	ГБ, n=135; % (n)
Расширенная биопсия (0–50)	16,2 (18)	14,1 (19)
Частичное удаление (50–75)	16,2 (18)	9,6 (13)
Субтотальная резекция (75–94)	28,8 (32)	26,7 (36)
Тотальное удаление (95 и более)	38,7 (43)	49,6 (67)

Результаты анализа влияния радикальности удаления злокачественных глиом на длительность выживаемости и безрецидивного периода (завершённые случаи по выживаемости и безрецидивному периоду) отражены в таблицах 2 и 3.

Выявлена тенденция к существенному увеличению выживаемости и длительности безрецидивного периода у пациентов с АА при удалении более 95% объема опухоли. У пациентов с глиобластомами данная тенденция менее выражена.

Учитывая небольшой объём выборки и наличия тенденции к увеличению длительности безрецидив-

Таблица 2  
Длительность выживаемости и безрецидивного периода при различной степени радикальности удаления АА

Радикальность удаления опухоли, %	Выживаемость, дни (Me±m)	Безрецидивный период, дни (Me±m)
Расширенная биопсия (0–50), n=23	410±109,1	183±104,7
Частичное удаление (50–75), n=7	317±91,3	89±38,0
Субтотальная резекция (75–94), n=4	307±161,2	189±63,4
Тотальное удаление (95 и более), n=6	734±218,1	350±128,9

Таблица 3  
Длительность выживаемости и безрецидивного периода при различной степени радикальности удаления ГБ

Радикальность удаления опухоли, %	Выживаемость, дни (Me±m)	Безрецидивный период, дни (Me±m)
Расширенная биопсия (0–50), n=14	308±141,3	173±53,0
Частичное удаление (50–75), n=9	218±37,8	116±30,7
Субтотальная резекция (75–94%), n=14	351±58,5	201±34,5
Тотальное удаление (95 и более), n=19	381±90,5	227±78,6

ного периода и выживаемости у пациентов с объемом резекции более 95%, при обработке результатов исследования использовался бутстреп-анализ. Это позволило значительно повысить информативность получаемых данных и оценить их достоверность за счет устранения «случайных эффектов». Кроме того, это дало гарантию, что статистическая оценка показателей, вычисленных по бутстреп-выборкам, с большей вероятностью совпадет с истинным значением параметра для всей генеральной совокупности [2, 6].

Влияние степени радикальности удаления злокачественных глиом на частоту встречаемости значений в диапазонах «ниже медианы – <Q50» и «выше медианы – >Q50» длительности выживаемости и безрецидивного периода отражены в таблицах 4 и 5.

Установлено, что при АА при резекции опухоли более 90% значительно возрастает частота встречаемости диапазонов выживаемости и длительности безрецидивного периода, превышающих медиану. Данная тенденция особенно выражена при объеме резекции более 96%. При этом при удалении менее 50% от объема опухоли отмечается значимое увеличение частоты встречаемости диапазонов выживаемости ниже медианы. При объеме резекции опухоли 50–90% статистически значимых изменений прогноза выживаемости не наблюдается. Так, например, у пациентов с АА с объемом резекции опухоли более 96% встречаемость квантилей с выживаемостью, превышающей медиану, составила 31,9% против 3% при расширенной биопсии. Вероятность того, что выживаемость окажется выше медианы, возрастает в 8,9 раза, длительность безрецидивного периода в 82,8 раза. При резекции же менее 50% объема вероятность того, что выживаемость окажется ниже медианы возрастает в 4,8 раза.

Аналогичная тенденция выявляется и для пациентов с ГБ. При резекции более 90% объема опухоли значительно возрастает частота встречаемости диапазонов выживаемости и длительности безрецидивного периода, превышающих медиану. Тенденция усиливается при резекции более 96% объема. При этом значимое увеличение частоты встречаемости диапазонов выживаемости ниже медианы отмечается при удалении менее 90% опухоли. Так, например, у пациентов с ГБ с объемом удаления опухоли более 96% встречаемость квантилей с выживаемостью, превышающей медиану, составила 52%, а при расширенной биопсии – лишь 7%. При резекции более 96% вероятность того, что выживаемость окажется выше медианы, возрастает в 4,3 раза, длительность безрецидивного периода – в 5,5 раз. При резекции менее 50% вероятность того, что выживаемость окажется ниже медианы, возрастает в 3,3 раза, длительность безрецидивного периода – в 4,4%.

Таблица 4  
Влияние радикальности удаления АА на длительность выживаемости и безрецидивного периода (частота встречаемости значений в диапазонах «ниже медианы – <Q50» и «выше медианы – >Q50»)

Радикальность удаления, %	Выживаемость, дни				Безрецидивный период, дни			
	частота квантилей, %		критерии оценки		частота квантилей, %		критерии оценки	
	>Q50	<Q50	$\chi^2$	RR <sub>n</sub>	>Q50	<Q50	$\chi^2$	RR <sub>n</sub>
≥96	31,9	5,01	<0,001	8,9	44,0	0,94	<0,001	82,8
90–96	23,0	5,01	<0,001	5,7	15,0	9,99	<0,001	1,6
70–90	12,0	11,0	>0,1	1,1	5,0	10,0	<0,001	-2,1
50–70	9,99	9,99	>0,1	1,0	10,99	9,99	>0,1	1,1
25–50	3,0	13,0	<0,001	-4,8	9,99	10,99	>0,1	-1,1

Примечание: Q50 – квантиль, соответствующая медиане показателей; RR<sub>n</sub> – показатель соотношения шансов высокого уровня показателей к низкому уровню (+ преобладание квантилей высоких значений; – преобладание квантилей низких значений).

Таблица 5

**Влияние радикальности удаления ГБ на длительность выживаемости и безрецидивного периода по завершённым случаям без ФД (частота встречаемости значений в диапазонах «ниже медианы – <Q50» и «выше медианы – >Q50»)**

Радикальность удаления, %	Выживаемость, дни				Безрецидивный период, дни			
	частота квантилей, %		критерии оценки		частота квантилей, %		критерии оценки	
	>Q50	<Q50	$\chi^2$	RR <sub>n</sub>	>Q50	<Q50	$\chi^2$	RR <sub>n</sub>
≥96	52,01	20,0	<0,001	4,3	37,99	10,0	<0,001	5,5
90–96	23,0	17,0	<0,001	1,5	2,01	17,01	<0,001	1,5
70–90	10,0	25,0	<0,001	-3,0	20,0	19,0	>0,1	1,1
50–70	7,99	10,0	<0,001	-1,3	14,0	5,0	<0,001	3,1
25–50	7,00	20,0	<0,001	-3,3	6,1	22,0	<0,001	-4,4

Бутстреп-анализ позволил выявить значимую тенденцию улучшения прогноза длительности безрецидивного периода и выживаемости при резекции злокачественных глиом более 90% и особенно более 96%. Заметим, что для получения более точных результатов необходим анализ больших выборок. Тем не менее, на настоящем этапе анализа очевидна перспективность совершенствования хирургических технологий, способствующих повышению радикальности вмешательств.

Одним из наиболее перспективных методов, позволяющих увеличить циторедукцию у пациентов с первичными злокачественными опухолями головного мозга, является метаболическая навигация, основанная на интраоперационной флуоресцентной диагностике. В рамках данного исследования были прооперированы 53 пациента с подозрением на первичную или рецидивную злокачественную глиому, из них 51 пациент со злокачественными глиомами головного мозга (35 пациентов с МГБ, 16 – с АА), у 2 пациентов гистологический материал соответствовал картине лечебного патоморфоза.

Сравнительный анализ радикальности удаления злокачественных глиом без применения и с использованием ФД отражен в таблицах 6 и 7.

Выявлено, что при использовании ФД наблюдается значительное увеличение степени радикальности резекции злокачественных глиом. Так, у пациентов с АА резекция более 95% с использованием ФД, по данным контрольной МРТ, составила 72,7%, без ФД – 38,7%. Увеличение доли пациентов с тотальным удалением АА было достоверным и значимым: OR=0,237; 95% ДИ

0,05961 – 0,9433; p=0,0041. У больных с ГБ частота удаления более 95% объема опухоли возросла с 49,6 до 80,0% у прооперированных с применением ФД. Увеличение доли пациентов с тотальным удалением МГБ было достоверным и значимым: OR=0,246; 95% ДИ 0,1007 – 0,6024; p=0,0021.

Связь между интенсивностью флуоресценции ткани опухоли и ее гистологическими характеристиками, по результатам анализа 106 биоптатов с различной интенсивностью красной флуоресценции в видимой части спектра (длина волны 635 нм), отражена в таблице 8.

Среди 53 пациентов, прооперированных по поводу злокачественных глиом, интенсивная рубиново-красная флуоресценция наблюдалась во всех случаях. У 2 пациентов с признаками продолженного роста ГБ после комбинированного лечения (химиотерапия и лучевая терапия) интраоперационно наблюдалась интенсивная флуоресценция, но по данным гистологического и иммуногистохимического исследования имел место лечебный патоморфоз. Таким образом, чувствительность интенсивной флуоресценции для интраоперационной диагностики злокачественных глиом, составляет 100%, а специфичность – 89,5%.

В случаях физиологической дозволенности у 36 пациентов для морфологического исследования был взят материал из пограничной зоны опухоли, в котором наблюдалась слабая розовая флуоресценция. Макроскопически и при увеличении с помощью операционного микроскопа препарат был неотличим от нормального вещества мозга. По результатам гистологического исследования, у 27 (75%) пациентов

Таблица 6

**Радикальность удаления АА без применения и с использованием ФД**

Радикальность удаления анапластических астроцитом, %	Без ФД n=111; % (n)	С ФД n=11; % (n)
Расширенная биопсия (0–50)	16,2 (18)	0,0 (0)
Частичное удаление (50–75)	16,2 (18)	0,0 (0)
Субтотальная резекция (75–94)	28,8 (32)	27,3 (3)
Тотальное удаление (95 и более)	38,7 (43)	72,7 (8)

Таблица 7

**Радикальность удаления МГБ без применения и с использованием ФД**

Радикальность удаления глиобластом, %	Без ФД, n=135; % (n)	С ФД, n=35; % (n)
Расширенная биопсия (0–50)	14,1 (19)	0,0 (0)
Частичное удаление (50–75)	9,6 (13)	2,9 (1)
Субтотальная резекция (75–94)	26,7 (36)	17,14 (6)
Тотальное удаление (95 и более)	49,6 (67)	80,0 (28)

Гистологические типы биоптатов с различными показателями интенсивности флуоресценции, %

Интенсивность флуоресценции	Глиомы I–II	АА	ГБ	Измененный ГМ	Некроз	Нормальный ГМ	Лечебный патоморфоз
Отсутствие	3 (17,7)	–	–	8 (47,1)	2 (11,8)	4 (23,5)	–
Рубиново-красная (интенсивная)	–	16 (30,2)	35 (66)	–	–	–	2 (3,8)
Розовая (пограничная зона)	5 (13,9)	12 (33,3)	10 (27,8)	9 (25)	–	–	–

**Примечание:** глиомы I–II – дифференцированные доброкачественные глиомы; ГМ – головной мозг.

верифицированы глиомы: у 22 (61,1%) пациентов – злокачественные, у 5 (13,9%) – глиомы с низкой степенью злокачественности. У 9 (25%) пациентов биоптат представлял вещество головного мозга с реактивными изменениями. Таким образом, в 75% наблюдений слабая флуоресценция в пограничной зоне опухоли была обусловлена фрагментами новообразования с аналогичной или меньшей степенью злокачественности. Данный факт отражает инфильтративный характер роста злокачественных глиом и явления прогрессивной малигнизации. Чувствительность розовой флуоресценции для интраоперационной диагностики злокачественных глиом составила 100%, а специфичность – 54,8%.

У 15 пациентов в тех случаях, когда опухоль локализовалась в функционально незначимых отделах мозга, для гистологического исследования были взяты пограничные участки опухоли с отсутствием флуоресценции. Только в 3 наблюдениях были обнаружены участки глиом I–II степени злокачественности. У остальных пациентов в гистологическом материале с отсутствием флуоресценции опухолевые клетки не были обнаружены.

Вопрос об оптимальном объеме удаления опухоли у больных с глиомами далек от окончательного решения. По мнению некоторых исследователей [14, 16, 21], степень радикальности резекции не влияет на длительность выживаемости. Показано, что объем резекции злокачественных глиом является важным прогностическим фактором, существенно влияющим на общую выживаемость и длительность безрецидивного периода у больных со злокачественными глиомами головного мозга. Значимое улучшение этих показателей отмечается при удалении более 96% объема опухоли. Сопоставимые выводы были сделаны рядом авторов по результатам аналогичных исследований. Так, M. Lacroix и соавт. [12] провели ретроспективный анализ 416 наблюдений пациентов с глиобластомами головного мозга. Значимое увеличение продолжительности жизни отмечалось при резекции более 98% (медиана выживаемости 13 месяцев), по сравнению с 8,8 месяцев при объеме резекции менее 98% объема опухоли. N. Sanai и соавт. [17] ретроспективно оценили выживаемость у 500 пациентов с глиобластомами. Наибольшее влияние на выживаемость оказал объем резекции более 95%. В группе с тотальной резекцией

(100% объема опухоли) по данным послеоперационной МРТ, медиана выживаемости была наибольшей.

Учитывая полученные результаты и данные литературы, очевидна актуальность разработки и внедрения новых методов интраоперационной диагностики, позволяющих увеличить радикальность удаления злокачественных глиом. Выявленная нами эффективность применения интраоперационной ФД, позволяет значимо и достоверно увеличить долю пациентов с тотальным удалением (>95% объема опухоли) злокачественных глиом до 72,7% у пациентов с АА и до 80,0% у больных с ГБ. Подобная эффективность применения этого метода для увеличения частоты тотальных резекций злокачественных глиом была показана в ряде исследований [9, 11, 19, 20].

Гистологическое исследование 106 биоптатов с различной интенсивностью интраоперационной флуоресценции в «красном» диапазоне спектра позволило выявить абсолютную чувствительность флуоресцентной диагностики злокачественных глиом при специфичности 54,8 и 89,5% при розовой и рубиново-красной флуоресценции соответственно. Таким образом, наличие даже слабой флуоресценции является мощным предиктором выявления в биоптате злокачественной глиомы. В то же время, слабо розовая флуоресценция пограничных участков опухоли не исключает отсутствие опухоли, что необходимо учитывать при операциях в функционально значимых областях. Отсутствие флуоресценции не позволяет полностью исключить наличие клеточных элементов доброкачественных глиом.

### Выводы

1. Радикальная резекция с удалением более 96% объема опухолевого узла достоверно улучшает показатели длительности выживаемости и безрецидивного периода пациентов со злокачественными глиомами.

2. Использование интраоперационной флуоресцентной диагностики позволяет достоверно повысить степень радикальности резекции злокачественных глиом.

3. Различная интенсивность свечения тканей в области вмешательства в полосе длины волны 417 нм имеет достоверную связь со степенью злокачественности образования.

4. В случаях физиологической дозволенности целесообразна резекция злокачественных глиом в пределах тканей с отсутствием красной люминесценции в видимой части спектра.

#### Литература

1. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Медицина – 1978. – С. 296–300.
2. Диаконис, П. Статистические методы с интенсивным использованием ЭВМ / П. Диаконис, Б. Эфрон // В мире науки. – 1993. – № 3. – С. 60–72.
3. Ластед, Л. Введение в проблему принятия решений в медицине / Л. Ластед. – Медицина. – 1971. – С. 125–130.
4. Потапов, А.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга / А.А. Потапов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2012. – Т. 76. – № 5. – С. 3–12.
5. Славин, М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М.Б. Славин. – М.: Медицина. – 1989. – 304 с.
6. Эфрон, Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа / Б. Эфрон. – М.: Финансы и статистика. – 1988. – 348 с.
7. Aldave, G. Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic Acid-guided surgery / G. Aldave [et al.] // Neurosurgery. – 2013. – 72 (6). – P. 915–20.
8. Ando, T. Precise comparison of protoporphyrin IX fluorescence spectra with pathological results for brain tumor tissue identification / T. Ando. [et al.] // Brain tumor pathol. – 2011. – 28 (1). – P. 43–51.
9. Hefti, M. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: a one-year experience at a single institution / M. Hefti [et al.] // Swiss med wklly. – 2008. – Vol. 138. – P. 180–185.
10. Keles, G.E. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy / G.E. Keles [et al.] // J. neurosurg. – 2004. – Vol. 100. – P. 41–6.
11. Кос, К. Fluorescein sodium-guided surgery in glioblastoma multiforme: a prospective evaluation / К. Кос [et al.] // Br. J. neurosurg. – 2008. – Vol. 22. – P. 99–103.
12. Lacroix, M.A. Multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival / M. Lacroix [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2001. – Vol. 95. – № 2. – P. 190–198.
13. Laws, E.R. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project / E.R. Laws [et al.] // J. neurosurg. – 2003. – Vol. 99. – P. 467–473.
14. Levin, V.A. Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with carboplatin followed by PCV chemotherapy for the treatment of anaplastic gliomas / V.A. Levin [et al.] // Int. j. radiat. oncol. biol. phys. – 2002. – Vol. 53. – P. 58–66.
15. Miyatake, S. Fluorescence of non-neoplastic, magnetic resonance imaging-enhancing tissue by 5-aminolevulinic acid: case report / S. Miyatake [et al.] // Neurosurgery. – 2007. – Vol. 61. – P. 1101–1103.
16. Pope, W.B. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas / W.B. Pope [et al.] // AJNR Am. j. neuroradiol. – 2005. – Vol. 26. – P. 2466–2474.
17. Sanai N. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. Clinical article / N. Sanai [et al.] // Neurosurg. – 2011. – Vol. 2. – P. 66–64.
18. Shinoda, J. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium: Technical note / J. Shinoda [et al.] // Journal of neurosurgery. – 2003. – Vol. 99. – № 3. – P. 597–603.
19. Stummer, W. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial / W. Stummer [et al.] // Lancet oncol. – 2006. – Vol. 7, № 5. – P. 392–401.
20. Toda, M. Intraoperative navigation and fluorescence imaging in malignant glioma surgery / M. Toda // Keio journal of medicine. – 2008. – Vol. 57. – P. 155–161.
21. Tortosa, A. Prognostic implication of clinical, radiologic, and pathologic features in patients with anaplastic gliomas / A. Tortosa [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 1063–1071.
22. Utsuki, S. Histological examination of false positive tissue resection using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence guidance / S. Utsuki [et al.] // Neurologia medico-chirurgica. – 2007. – Vol. 47. – P. 210–213.
23. Wisoff, J.H. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group Trial № CCG-945 / J.H. Wisoff [et al.] // Journal of neurosurgery. – 1998. – Vol. 89. – № 1. – P. 52–59.

Yu.E. Anokhina, B.V. Gaidar, B.V. Martynov, D.V. Svistov, G.V. Papayan, D.I. Grigorievsky

#### Prognostic significance of surgery volume under fluorescent intraoperative diagnostic applications in patients with malignant brain gliomas

**Abstract.** The results of the significance of the volume in the tumor resection for the prediction of overall survival and disease-free interval in patients with malignant gliomas of the brain are presented. The analysis was done for overall survival and disease-free interval in 246 patients with malignant gliomas of the brain (111 anaplastic astrocytomas, glioblastomas 136) treated in the clinic of neurosurgery of the Military medical academy named after S.M. Kirov from 1998 to 2012, and the results of the use of intraoperative fluorescence diagnosis in 51 patients with malignant gliomas of the brain (16 anaplastic astrocytomas, 35 glioblastomas) treated from September 2011 to February 2013 to use a complex narrative techniques and structural statistics. The direct relationship between the amount of tumor resection and the duration of disease-free interval and overall survival in this group of patients was found. Example of 51 patients with malignant brain gliomas (Grade III–IV) revealed that the apparent fluorescence of different intensity in different areas of the tumor was observed in 100% cases. The dependence of the fluorescence intensity and the degree of malignancy was proved. Thus, sites with the brightest fluorescence correspond with most malignant tumor zones.

**Key words:** glioma, disease-free period, prognostic factors, survival rates, the volume of resection, intraoperative diagnosis, fluorescent diagnostics.

Контактный телефон: 8-911-243-84-94; e-mail: neurolady@mail.ru