



## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616-006.484.04

Д.Т. Бердибаева, Н.А. Рыскельдиев, Т.К. Турсынбеков, А.Е. Молдабеков, Д.А. Батырханов, Б.Б. Жетписбаев, М.А. Тлеубергенов

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

### АТИПИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ. МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ ОПУХОЛИ С ПРИМЕНЕНИЕМ 5-АЛА

В данной статье описан клинический случай картины атипичического течения болезни при глиобластоме, особенности нейровизуализации, о методе нейрохирургического лечения, ходе операции с успешными результатами и неблагоприятное течение в дальнейшем. О роли мультидисциплинарного подхода при лечении глиом высокой степени злокачественности.

**Ключевые слова:** глиобластома, нейровизуализация, гистология, 5-АЛК.

#### Введение

Глиобластома (ГБ) – наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль [1] и остается одной из основных проблем в нейроонкологии [2]. Большинство крупных исследований показывают, что степень резекции является ключевым прогностическим фактором для пациентов с глиобластомой [3]. Средняя выживаемость после первоначальной диагностики, несмотря на мультидисциплинарный подход лечения составляет 1 год. Только небольшой процент пациентов с ГБ выживает более 3 лет, и поэтому их называют «долгоживущими» [4]. ГБ составляет 60–70% всех диагностированных глиом с частотой 3,2–5,3 на 100 000 человек [5–6].

Стандарт лечения злокачественных глиом — максимальная резекция опухоли с последующей радио- и химиотерапией [7]. К сожалению, несмотря на соответствующее лечение, эти опухоли склонны к рецидивам и имеют неблагоприятный прогноз. Одной из причин этого является высокая миграционная способность клеток глиомы, что делает общую резекцию маловероятной [8]. Исследования показали наличие опухолевых клеток на расстоянии до 4 см от макроскопически видимых краев опухоли [9, 10]. Неполная резекция приводит к более высокому риску рецидива новообразования и более низкой эффективности

адьювантной терапии, такой как радио- и химиотерапия. По этой причине большое внимание уделяется совершенствованию хирургических методик. Одной из них является интраоперационная флуоресцентная навигация 5-АЛА. Уникальной особенностью 5-АЛА является его избирательное накопление в клетках глиомы высокой степени злокачественности по сравнению с нормальной мозговой тканью. Это позволяет хирургу определять вероятные границы оперируемого поражения, в ходе операции [8]. После удаления опухоли большую роль играет своевременная химиолучевая терапия. Оптимальным считают 4-5 недель после операции. Несмотря на проводимое лечение глиобластомы прогноз остается неблагоприятным [11].

#### Описание клинического наблюдения

Пациентка 34-х лет, поступила в АО «НЦН» с жалобами на кратковременные галлюцинации в виде появления запаха горелого, головные боли в затылочной области, в области скул, рвоту на высоте головной боли, двоение в глазах, косоглазие, снижение зрения, частичное опущение верхнего века правого глаза, снижение слуха с обеих сторон.

Из анамнеза известно, что обонятельные галлюцинации беспокоят с мая 2022 года, когда по-



степенно начали беспокоить жалобы на чувство прилива, с последующим появлением дежавю и запаха горелого. Самостоятельно прошла магнитно-резонансную томографию головного мозга (МРТ). На МРТ головного мозга от 20.05.2022 г. в медиальных отделах правой височной доли

определяется образование с нечеткими неровными контурами, с невыраженным масс-эффектом, без перифокального отека, с распространением на гиппокамп, размерами 4,5х3,3х3,4 без накопления контрастного вещества (рис. 1).

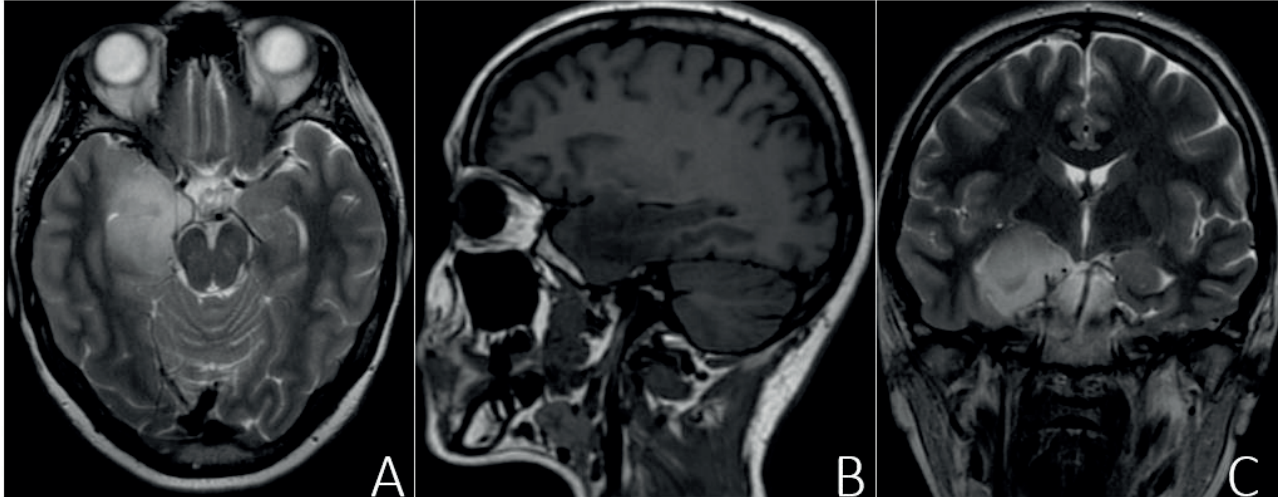


Рисунок 1 – МРТ снимки головного мозга при раннем дебюте заболевания (за 13 месяцев до операции) в аксиальном (А), сагиттальном (В), фронтальном (С) срезах

В январе 2023 г. присоединилось двоение при взгляде вверх, вниз.

Данное ухудшение с мая 2023 г., когда появились жалобы на опущение верхнего века справа, расширение зрачка справа, снижение зрения обоих глаз.

В июне обратилась к неврологу, нейрохирургу в условиях АО «Национальный центр нейрохирургии», после чего было предложено оперативное лечение.

**Неврологический статус при поступлении:** сознание ясное, по ШКГ 15 баллов. Критика и адекватность своего состояния сохранены. На вопросы отвечает правильно. Ориентирована в месте, в пространстве и в собственной личности. Правша. Счет сохранен. Память сохранена. Статус активности по шкале Карновского 70%. ЧМН: I – Обонятельный нерв: норма. II – Зрительный нерв: амблиопия, хуже справа. Глазные щели OD=OS. Зрачки D>S. Анизокория. Мидриаз справа. Фотореакция живая, OD=OS. III – Глазодвигательный, IV – блоковый, VI – отводящий нерв: Полуптоз справа. Движение глазных яблок

в полном объеме, расходящееся косоглазие справа. Диплопия при взгляде вверх, вниз. V – Тройничный нерв: пальпация ветвей тройничного нерва безболезненна. VII – Лицевой нерв: Лицо не симметричное. Периферический парез лицевого нерва по Хаус-Бракманну II степени справа. VIII – Вестибуло-кохлеарный нерв: гипоакузия с обеих сторон. IX – Языкоглоточный, X – блуждающий нервы: XI – Добавочный нерв: Глоточный и небный рефлексы не снижены. XII – Подъязычный нерв: Язык по средней линии. Атрофии мышц языка, фибриллярных подергиваний нет. Костно-двигательная система: Тонус мышц сохранен во всех конечностях, D=S. Сила мышц сохранена во всех конечностях. Сухожильные рефлексы D=S в верхних и нижних конечностях. Отмечается тремор в конечностях. В позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Патологических и менингеальных знаков не выявлено.

В условиях АО «НЦН» было проведено МРТ головного мозга 3 ТЛ головного мозга с перфузией (рис. 2-4).

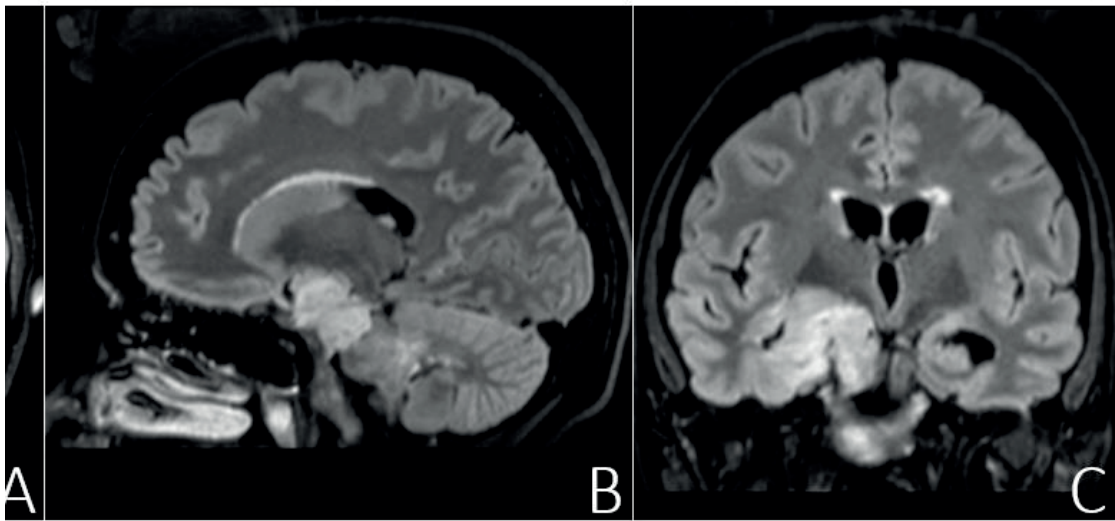


Рисунок 2 – МРТ головного мозга до операции в аксиальном (А), сагитальном (В), фронтальном (С) срезах

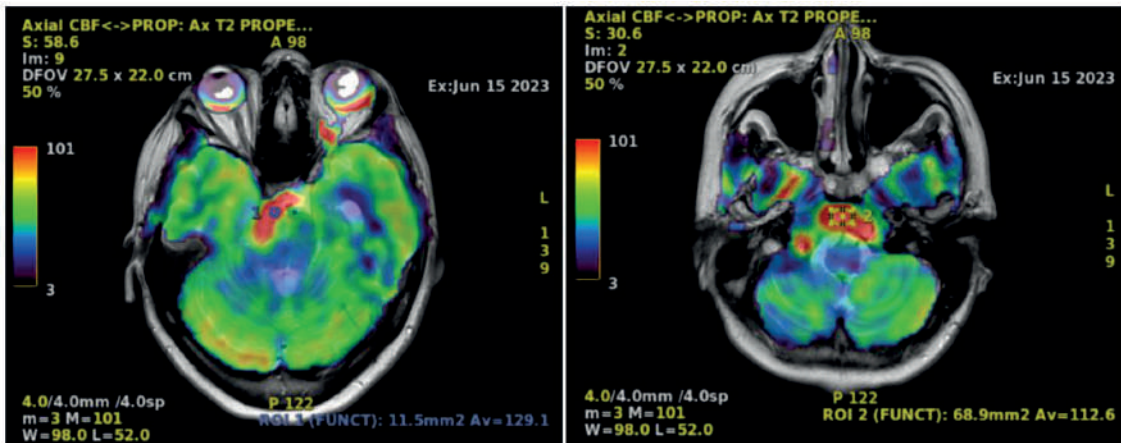


Рисунок 3 – Магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга до операции в аксиальных срезах

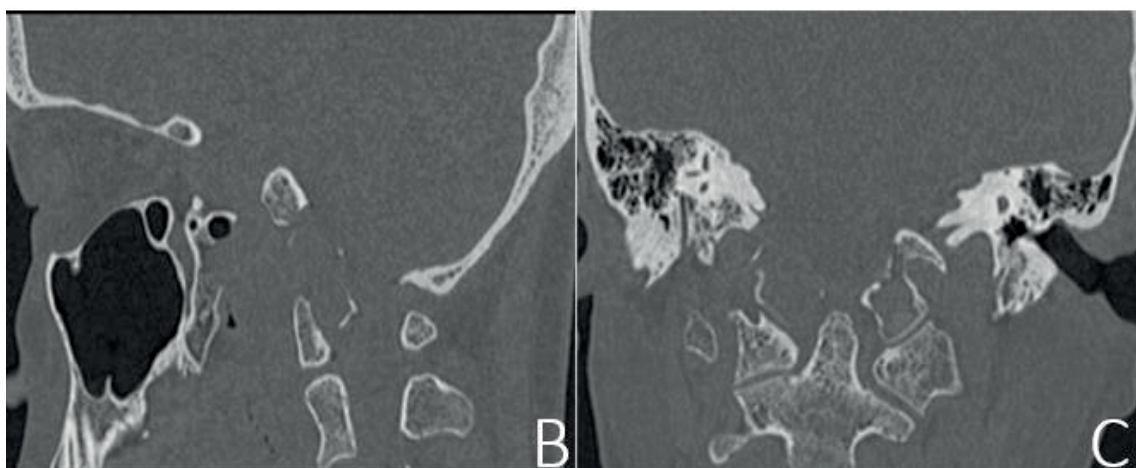


Рисунок 4 – Компьютерная томография (КТ) головного мозга до операции с центрацией на скат, тело С1 позвонка в аксиальном (А), сагитальном (В), фронтальном (С) срезах в костном режиме, затылочные мышечки, суставные поверхности затылочной кости справа прослеживаются в виде тонкой полоски (за счёт их деструкции), слева частично сохранены

История болезни пациента обсуждена на консилиуме, принято решение о проведении микро-

хирургического удаления опухоли с применением флуоресцентной навигации и нейромониторинга.

20.06.2023 г. проведена операция - Птериональный доступ. Микрохирургическое удаление опухоли в сфенопетрокливальной области справа, ската и образования правой височной доли с при-

менением нейромониторинга и флюоресцентной нейронавигации. Пластика твердой мозговой оболочки надкостницей (рис. 5).

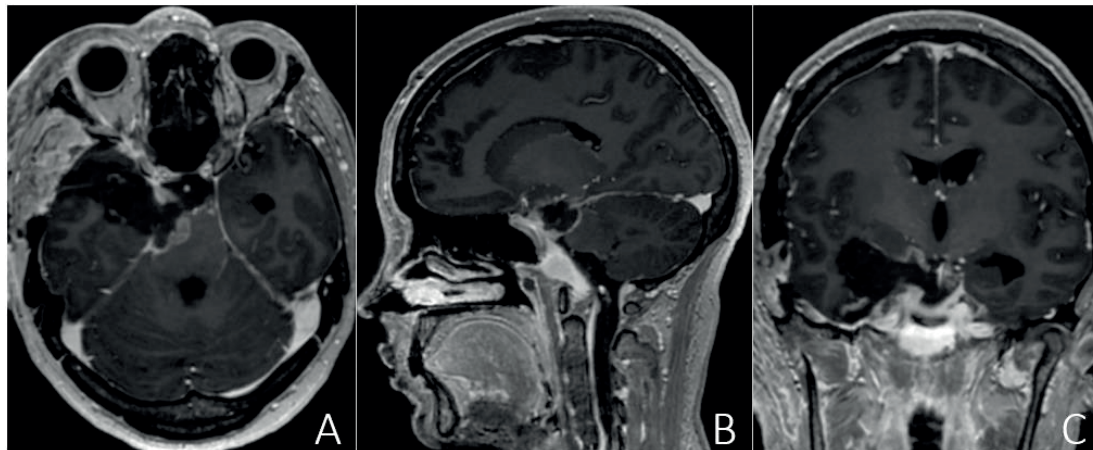


Рисунок 5 – МРТ головного мозга с контрастированием после операции в аксиальном (А), сагитальном (В), фронтальном (С) срезах, визуализируется слабое усиление ложа и ход оперативного доступа по периферии. Также отмечается активное накопление парамагнетика в структуре ската и остаточной опухолевой ткани в сфенопетрокливальной области

### Гистология

Образцы опухолевой ткани были фиксированы в 10% растворе нейтрального забуференного формалина. После традиционной проводки окрашивались гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование осуществлялось при помощи микроскопа OLYMPUS, при увеличении 100 и 200. Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной схеме, при помощи иммуностейнера Ventana BenchMark XT. С целью подтверждения глиального генеза опухоли, применялось антитело - глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), RTU, фирмы Roche. Молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах IDH 1/2 проводилось методом MLPA на анализаторе Applied Biosystems 3500xL. Молекулярно-генетическое исследование мутации V600E в гене BRAF проводилось методом PCR (Real-Time) на анализаторе QuanStudio 12K Flex RealTime PCR.

В исследуемых гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином:

1. Рисунок 6 - среди фрагментов вещества головного мозга определяются фрагменты опухолевой ткани, представленные разрастаниями крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой и эксцентрически расположенным ядром. Клетки напоминают собой эпителиоидные. Часть клеток с полиморфными гиперхромными ядрами. Ядра различной формы и величины: округлые, овальные, полигональные. Строма опухоли глиально-волоконистая. Встречались гиперпластические сосуды, очаги коагуляционного некроза с формированием псевдопапиларных структур. Иммуногистохимически клетки опухоли экспрессировали GFAP. При молекулярно-генетическом исследовании мутаций в генах IDH 1/2 – не обнаружено, мутации V600E в гене BRAF – не обнаружено.

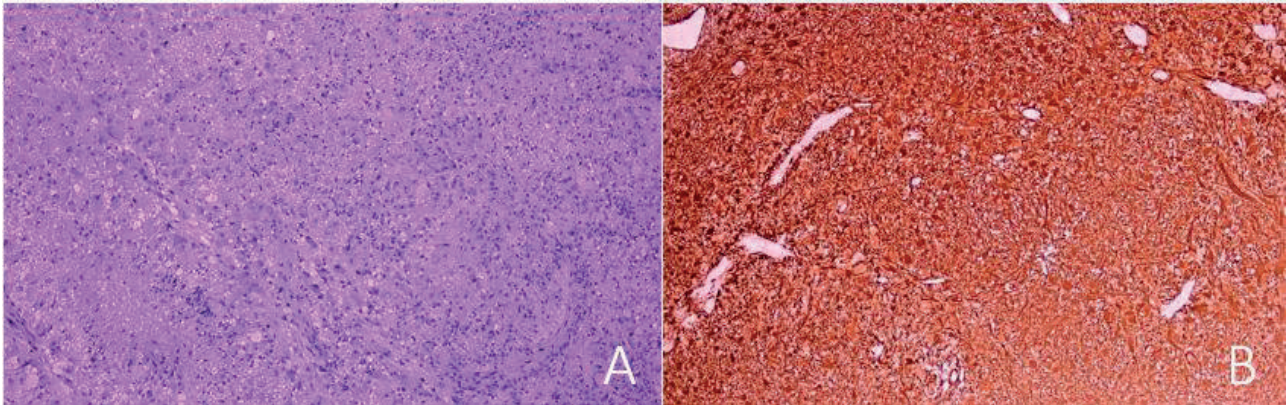


Рисунок 6 – Глиобластома.

А - Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином (x100).

В - Иммуногистохимическое исследование: диффузно-позитивная реакция к GFAP (x100)

2. Рисунок 7 - фрагменты опухолевой ткани, представленные разрастаниями опухолевых клеток с полиморфными гиперхромными ядрами. Ядра различной формы и величены: округлые, овальные, полигональные, изредка уродливой гигантской формы. Цитоплазма клеток, широкая, светлая. Видны немногочисленные гемистоциты.

Строма опухоли глиально-волокнистая, с клубочкообразными разрастаниями сосудов с микропролиферацией эндотелия. Видны очаги коагуляционного некроза с псевдопалисадами. Иммуногистохимически клетки опухоли экспрессировали GFAP. При молекулярно-генетическом исследовании мутаций в генах IDH 1/2 – не обнаружено.

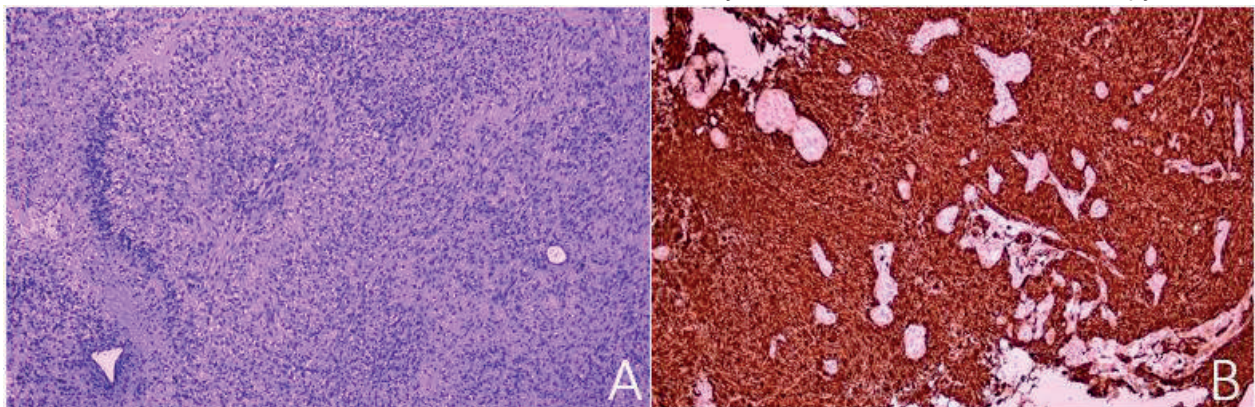


Рисунок 7 – Глиобластома.

А - Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином (x100).

В - Иммуногистохимическое исследование: диффузно-позитивная реакция к GFAP (x100)

На основании патоморфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований в препаратах № 1 и 2 установлен следующий диагноз «Глиобластома, IDH-wildtype, WHO grade 4, ICD-O code 9440/3».

### Обсуждение

Глиобластома остается одной из самых агрессивных и сложных для лечения форм злокачественных опухолей головного мозга, с медианной выживаемостью варьирующей в диапазоне от 12 до 15 месяцев при стандартной терапии, включающей хирургическое вмешательство с последую-

щей одновременной лучевой терапией и химиотерапией [12, 13].

Представленный клинический случай демонстрирует уникальные аспекты течения заболевания, диагностики и лечения, которые заслуживают особого внимания.

Важным методом диагностики глиобластом является магнитно-резонансная томография (МРТ), так как позволяет детально визуализировать опухоль, оценить её размеры, локализацию, а также выявить признаки инвазии в окружающие ткани. Предоперационная функциональная магнитно-резонансная томография и диффузионно-тен-



зорная визуализация и трактография является важным методом диагностики, которая влияет на выбор интраоперационной тактики, обеспечивают безопасную хирургическую резекцию и потенциально минимизируют возможные риски повреждения коры головного мозга, а также трактов [14, 15].

В постановке диагноза также важным методом диагностики является гистологическое и молекулярно-генетическое исследование. В нашем случае гистологическое и молекулярно-генетическое исследование подтвердило диагноз: Глиобластома, IDH-wildtype, WHO grade 4. Глиобластома, IDH-wildtype, чаще диагностируется у пациентов пожилого возраста и имеет более агрессивное течение, встречается у около 90% пациентов с глиобластомой [13].

Основным методом лечения является микрохирургическое удаление опухоли. В случаях, когда хирургическое вмешательство или микрохирургическая резекция невозможны, например, из-за медицинских противопоказаний или отказа пациента, стереотаксическая биопсия или открытая биопсия могут быть альтернативными вариантами, для гистологического подтверждения [13].

В нашем случае проведено оперативное лечение микрохирургическое удаление глиобластомы сфенопетрокливальной области справа, ската и правой височной доли птериональным доступом с применением интраоперационного нейромониторинга и флуоресцентной навигации. В данном случае для визуализации глиобластомы при хирургическом лечении применялся препарат 5-аминолевулиновая кислота с целью флуоресцентной навигации. Преимущества применения флуоресцентной навигации при определении границ опухоли, а также границ хирургической резекции указаны в нескольких исследованиях [16, 17].

Флуоресцентно-контролируемая резекция с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) продемонстрировала улучшение выживаемости без прогрессирования, а также повышение степени резекции опухоли, но также имеются данные, что повышается неврологический дефицит по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) [17-19].

Имеются несколько исследований, указывающие на корреляцию степени резекции с выживаемостью, кроме того выживаемость может быть улучшена при полной резекции независимо от результатов молекулярно-генетического исследования [20, 21]. Вопрос о тотальной резекции и повышенном риске задействия функционально значимой зоны головного мозга и ожидаемого неврологического неблагоприятного последствия остается открытым, в связи с чем, принятие решения о степени резекции, учитывая риски, остается за решением мультидисциплинарной команды.

Лучевая терапия и химиотерапия является также важным методом лечения глиобластомы. Существует множество данных, свидетельствующих о связи между выживаемостью и одновременным применением лучевой терапии и химиотерапии. Так двухлетняя выживаемость при сочетании лучевой терапии и химиотерапии темозоломидом составила 26,5%, в то время как при использовании только лучевой терапии этот показатель составил 10,4% [22].

Несмотря на множество методов лечения, внедрение новых технологий за последнее десятилетие, краткосрочные показатели выживаемости улучшились, однако 5-летняя выживаемость остается практически на одном уровне и варьирует в диапазоне от 5,8% до 6,8% с момента постановки диагноза [12, 23].

К сожалению, в нашем случае выживаемость пациента с момента обнаружения опухоли составила 17 месяцев. Этот случай подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении глиобластом, а также своевременного начала терапии, что может способствовать продлению жизни пациента.

### **Заключение**

Данный случай подчеркивает сложность лечения глиобластомы и необходимость индивидуального подхода, основанного на результатах гистологического, молекулярно-генетического исследования и клинических характеристиках пациента. Хирургическое лечение глиобластомы важно для улучшения выживаемости пациента, но послеоперационное лечение пациента с гистологическим подтверждением диагноза глиобластома является немаловажным и может улучшить общую выживаемость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dobran M. et al. Prognostic factors in glioblastoma: Is there a role for epilepsy? // *Neurologia medico-chirurgica*. – 2018. – Т. 58. – №. 3. – С. 110-115.
2. Roth P., Gramatzki D., Weller M. Management of elderly patients with glioblastoma // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2017. – Т. 17. – С. 1-7.
3. Coburger J. et al. Surgery for glioblastoma: impact of the combined use of 5-aminolevulinic acid and intraoperative MRI on extent of resection and survival // *PLoS one*. – 2015. – Т. 10. – №. 6. – С. e0131872.
4. Alkhaibary A. et al. Ki-67 labeling index in glioblastoma; does it really matter? // *Hematology/oncology and stem cell therapy*. – 2019. – Т. 12. – №. 2. – С. 82-88.
5. Ostrom Q. T. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 // *Neuro-oncology*. – 2015. – Т. 17. – №. suppl\_4. – С. iv11-iv62.
6. Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Т. 359. – №. 5. – С. 492-507.
7. Salomon D.S. et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 1995. – Т. 19. – №. 3. – С. 183-232.
8. Mazurek M. et al. Analysis of factors affecting 5-ALA fluorescence intensity in visualizing glial tumor cells—Literature review // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Т. 23. – №. 2. – С. 926.
9. Lara-Velazquez M. et al. Advances in brain tumor surgery for glioblastoma in adults // *Brain sciences*. – 2017. – Т. 7. – №. 12. – С. 166.
10. D'Alessio A. et al. Pathological and molecular features of glioblastoma and its peritumoral tissue // *Cancers*. – 2019. – Т. 11. – №. 4. – С. 469.
11. Рыскельдиев Н. А. и др. Совершенствование управления медицинской помощи больным с глиобlastомами головного мозга // *Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана»*. – 2020. – №. 4 (61). – С. 74-86. [Ryskeldiev N. A. i dr. Sovershenstvovanie upravleniya meditsinskoj pomoschi bolnym s glioblastomami golovnogo mozga // *Zhurnal «Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana»*. – 2020. – №. 4 (61). – С. 74-86. (In Russian)].
12. Rodríguez-Camacho A. et al. Glioblastoma treatment: state-of-the-art and future perspectives // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Т. 23. – №. 13. – С. 7207.
13. Tan A.C. et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2020. – Т. 70. – №. 4. – С. 299-312.
14. Abhinav K. et al. High-definition fiber tractography for the evaluation of perilesional white matter tracts in high-grade glioma surgery // *Neuro-oncology*. – 2015. – Т. 17. – №. 9. – С. 1199-1209.
15. Berntsen E.M. et al. Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor tractography incorporated into an intraoperative 3-dimensional ultrasound-based neuronavigation system: impact on therapeutic strategies, extent of resection, and clinical outcome // *Neurosurgery*. – 2010. – Т. 67. – №. 2. – С. 251-264.
16. Mansouri A. et al. The role of 5-aminolevulinic acid in enhancing surgery for high-grade glioma, its current boundaries, and future perspectives: A systematic review // *Cancer*. – 2016. – Т. 122. – №. 16. – С. 2469-2478.
17. Roberts D.W. et al. Adjuncts for maximizing resection: 5-aminolevulinic acid // *Neurosurgery*. – 2012. – Т. 59. – С. 75-78.
18. Stummer W. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *The lancet oncology*. – 2006. – Т. 7. – №. 5. – С. 392-401.
19. Roessler K. et al. Intraoperative tissue fluorescence using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is more sensitive than contrast MRI or amino acid positron emission tomography (18F-FET PET) in glioblastoma surgery // *Neurological research*. – 2012. – Т. 34. – №. 3. – С. 314-317.
20. Stummer W. et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias // *Neurosurgery*. – 2008. – Т. 62. – №. 3. – С. 564-576.
21. Molinaro A.M. et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma // *JAMA oncology*. – 2020. – Т. 6. – №. 4. – С. 495-503.



22. Stupp R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *New England journal of medicine*. – 2005. – Т. 352. – №. 10. – С. 987-996.
23. Ostrom Q.T. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015 // *Neuro-oncology*. – 2018. – Т. 20. – №. suppl\_4. – С. iv1-iv86.

*Д.Т. Бердибаева, Н.А. Рыскельдиев, Т.К. Турсынбеков, А.Е. Молдабеков, Д.А. Батырханов, Б.Б. Жетписбаев, М.А. Тлеубергенов*

*«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан*

## **ГЛИОБЛАСТОМАНЫҢ АТИПТІ АҒЫМЫ ЖӘНЕ ВИЗУАЛИЗАЦИЯСЫ. 5-АЛА КӨМЕГІМЕН ІСІКТЕРДІ МИКРОХИРУРГИЯЛЫҚ ӘДІСПЕН АЛУ**

Бұл мақалада атипті глиобластомамен науқастың клиникалық ағымының ерекшеліктері, нейробейнелеу әдістері, нейрохирургиялық емдеу, ота барысы сәтті өтуіне қарамай келешекте қолайсыз болжамы және жоғары дәрежелі глиомаларды емдеуде мультидисциплинарлық тәсілдің рөлі сипатталған.

**Негізгі сөздер:** глиобластома, нейровизуализация, гистология, 5-АЛА.

*D.T. Berdibayeva, N.A. Ryskeldiev, T.K. Tursynbekov, A.E. Moldabekov, D.A. Batyrkhanov, B.B. Zhetpisbaev, M.A. Tleubergenov*

*JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Republic of Kazakhstan*

## **ATYPICAL COURSE AND VISUALIZATION OF GLIOBLASTOMA. MICROSURGICAL REMOVAL OF THE TUMOR USING 5-ALA**

This article describes a clinical case of atypical course of the disease in glioblastoma, features of neuroimaging, the method of neurosurgical treatment, the course of the operation with successful results and unfavorable course in the future. On the role of a multidisciplinary approach in the treatment of high-grade gliomas.

**Keywords:** glioblastoma, neuroimaging, histology, 5-ALA.