

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМ С РАЗЛИЧНЫМИ МР-ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

Ю. С. Лахина — ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург; **Д. А. Гуляев** — ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интегративных нейрохирургических технологий, доктор медицинских наук; **П. В. Красношлык** — ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий нейрохирургическим отделением № 5, кандидат медицинских наук; **Л. В. Митрофанова** — ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая научно-исследовательской лабораторией патоморфологии, доктор медицинских наук; **А. А. Петров** — ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург, кандидат медицинских наук; **И. Ю. Белов** — ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург, кандидат медицинских наук; **В. Ю. Чиркин** — ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург, кандидат медицинских наук.

SURGICAL TREATMENT OF GLIOBLASTOMAS WITH VARIOUS MR CHARACTERISTICS

Yu. S. Lakhina — V.A. Almazov National Medical Research Center, Neurosurgeon; **D. A. Gulyaev** — V.A. Almazov National Medical Research Center, Chief Research Assistant of Research Laboratory for Integrative Neurosurgical Technologies, DSc; **P. V. Krasnoslyk** — V.A. Almazov National Medical Research Center, Head of the 5th Neurosurgical Department, PhD; **L. V. Mitrofanova** — V.A. Almazov National Medical Research Center, Head of Laboratory of Department of Pathomorphology, DSc; **A. A. Petrov** — V.A. Almazov National Medical Research Center, Neurosurgeon, PhD; **I. Yu. Belov** — V.A. Almazov National Medical Research Center, Neurosurgeon, PhD; **V. Yu. Chirkin** — V.A. Almazov National Medical Research Center, Neurosurgeon, PhD.

Дата поступления — 22.04.2020 г.

Дата принятия в печать — 20.11.2020 г.

Лахина Ю. С., Гуляев Д. А., Красношлык П. В., Митрофанова Л. В., Петров А. А., Белов И. Ю., Чиркин В. Ю. Тактика хирургического лечения глиобластом с различными МР-характеристиками. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (4): 912–916.

Цель: обосновать необходимость применения интраоперационного мониторинга (ИОМ) для хирургического лечения глиобластом (ГБ) с различными магнитно-резонансными характеристиками. **Материал и методы.** Исследовано 59 пациентов 24–76 лет, оперированных по поводу ГБ. Выделено три группы наблюдения по типу ГБ: 1-я — без неконтрастируемой зоны (nCEZ) ($n=18$); 2-я — с неконтрастируемой частью, гиперинтенсивной в T2 FLAIR-режиме, соответствующие Sawaya I ($n=26$); 3-я — с гиперинтенсивной в T2 FLAIR-режиме зоной, соответствующие Sawaya II ($n=15$). **Результаты.** В 1-й и 3-й группах наблюдений у всех пациентов удалось достигнуть радикального удаления опухоли, вне зависимости от использования ИОМ. Во 2-й группе наблюдений тотального удаления удалось достичь в 69,2% случаев. Анализ безрецидивного периода в трех группах не выявил значимых отличий ($p=0,05$). Выявлена тенденция к увеличению безрецидивного периода при использовании ИОМ ($p=0,07$). Использование ИОМ значимо увеличивает общую выживаемость ($p=0,04$). **Заключение.** Применение ИОМ для хирургического лечения ГБ с nCEZ, инфильтрирующей функционально значимые зоны головного мозга, способствует радикальному удалению таких опухолей. Учитывая то, что ткань, соответствующая гиперинтенсивной области в режиме T2 FLAIR содержит раковые стволовые клетки, имеет высокий по сравнению с другими компонентами опухоли потенциал и наиболее часто является источником для продолженного роста, тотальность ее резекции обеспечивает наиболее высокую продолжительность безрецидивного периода.

Ключевые слова: глиобластома, неконтрастируемая зона глиобластомы, функционально значимая зона глиобластомы, раковые стволовые клетки.

Lakhina YuS, Gulyaev DA, Krasnoslyk PV, Mitrofanova LB, Petrov AA, Belov IYu, Chirkin VYu. Surgical treatment of glioblastomas with various MR characteristics. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16(3): 912–916.

Objective: To justify the need for intraoperative monitoring (IOM) for surgical treatment of glioblastoma (GB) with various magnetic resonance characteristics. **Material and Methods.** 59 patients aged 24–76 years operated on for GB were studied. There were 3 observation groups according to the GB type: 1st — without non-contrasting zone (nCEZ) ($n=18$); 2nd — with non-contrasting part, hyperintensive in T2 FLAIR mode, corresponding to Sawaya I ($n=26$); 3rd — with hyperintensive in T2 FLAIR mode zone, corresponding to Sawaya II ($n=15$). **Results.** In the 1st and 3rd observation groups, all patients managed to achieve radical removal of the tumor, regardless of the use of IOM. In group 2, total removal was achieved in 69.2% of cases. Analysis of the progression-free period in the three groups showed no significant differences ($p=0.05$). There was a tendency to increase the progression-free period when using IOM ($p=0.07$). Using IOM significantly increased overall survival ($p=0.04$). **Conclusion.** The use of IOM for the surgical treatment of GB with nCEZ infiltrating functionally significant areas of brain contributes to the radical removal of such tumors. Given that the tissue corresponding to the hyperintensive area in the T2 FLAIR mode contains cancer stem cells, has a high potential compared to other components of the tumor and is most often a source for continued growth, the totality of its resection provides the highest duration of the progression-free period.

Keywords: glioblastoma, non-contrasting glioblastoma zone, functionally significant glioblastoma zone, cancer stem cells.

Введение. Глиобластома — один из известных гистологических видов первичных злокачественных опухолей центральной нервной системы, для которой эффективность существующей комбинированной терапии не очевидна, а использование таргетного препарата, блокирующего универсальные пути онкогенеза, пока не доказано [1]. В создавшихся условиях большинство специалистов признает необходимость достижения максимально возможной циторедукции для увеличения продолжительности безрецидивного периода [2, 3]. Основным фактором, сдерживающим по-настоящему онкологическую резекцию рассматриваемых новообразований, является распространение опухоли в функционально значимые зоны (ФЗЗ) головного мозга, что наблюдается в более чем половине наблюдений [4–6]. В таких случаях для достижения оптимального онкофункционального баланса в современной нейрохирургии принято использовать дополнительные интраоперационные технологии: оптическую, магнитную и метаболическую навигацию, нейрофизиологический мониторинг (ИОМ), а также «awake surgery» [6]. Очевидно, что ценностные значения таких методик для опухолей с непохожим биологическим поведением будет различно [5]. Использование персонализированного подхода к выбору той или иной методики в зависимости от локализации опухоли, ее гистологической структуры, цели хирургического лечения и особенностей конкретного больного может улучшить результаты лечения данной группы пациентов, с одной стороны, а с другой стороны, повысит экономическую целесообразность выполняемых вмешательств [7, 8].

Цель исследования — обосновать необходимость применения ИОМ для хирургического лечения ГБ с различными МРТ-характеристиками.

Материал и методы. В исследование вошло 59 наблюдений пациентов в возрасте от 24 до 76 лет, оперированных по поводу внутримозговых глиальных опухолей высокой степени злокачественности (ГБ), верифицированных гистологически. Средний возраст 55 лет ($\sigma=12,6$). Половое соотношение было в пользу женщин, доля которых составила 54,2% (32 наблюдения). Преимущественной локализацией опухоли стала теменная доля (32,2% случаев), расположение опухоли в лобной доле наблюдалось в 30,5% случаев, в височной — в 11,9%, в базальных ядрах — в 5,1% случаев, комбинация указанных местоположений была представлена в единичных наблюдениях. Поражение обоих полушарий отмечалось в равном количестве наблюдений. Оценка клинической картины заболевания предполагала выявление очаговой неврологической симптоматики в виде синдромов раздражения и выпадения долей больших полушарий головного мозга, гипертензионного синдрома, а также оценку когнитивных функций на основании шкал MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса — Mini-Mental State Examination) и MoCA (Монреальская когнитивная шкала — Montreal Cognitive Assessment), и проводилась предоперационно и в ранний послеоперационный период (до 10 суток). Пароксизмальный синдром выявлен у 32,2% пациентов (19), при этом у всех пациентов диагностированы приступы с фокальным началом с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы (LAE, 2017); моторные наруше-

ния были выявлены в 45,8% случаев, речевые нарушения — в 25,4% наблюдений. Оценка исходов хирургического лечения пациентов с эпизиндромом проводилась по шкале Engel. Снижение когнитивных функций признавалось при оценке по шкале MoCA менее 26 баллов, и было выявлено у 86,4% пациентов. Функциональный статус пациентов оценивался на основании шкалы Карновского.

Во время предоперационного планирования на основании данных магнитно-резонансной томографии головного мозга на T1-постконтрастных и T2-FLAIR-изображений в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (сагиттальной x поперечной x вертикальной) оценивались размеры опухоли в целом и отдельно ее гиперинтенсивной в T2-FLAIR-режиме, но не контрастируемой части (nCEZ).

Нами было выделено три типа ГБ: ГБ без неконтрастируемой зоны (nCEZ) (18 наблюдений, 30,5% пациентов), опухоли, имеющие неконтрастируемую часть, гиперинтенсивную в T2-FLAIR-режиме, соответствующие Sawaya I (26 пациентов, 44,1%), и третья группа — опухоли, имеющие гиперинтенсивную в T2-FLAIR-режиме зону, соответствующие Sawaya II (15 пациентов, 25,4%).

В первой группе ИОМ был выполнен у 15 пациентов (83,3%). Необходимо отметить, что в данной группе преобладали пациенты, у которых опухоль локализовалась в лобной доле (8 пациентов, 44,4%), при этом в 55,6% наблюдений поражено было доминантное полушарие. До операции моторный дефицит был в 38,9% случаев (7 пациентов), речевой — 16,7% (3 пациента). У 50% пациентов был выявлен пароксизмальный синдром. Когнитивные нарушения отмечались у подавляющего большинства пациентов (17), или в 94,4% случаев.

Во второй группе ИОМ выполнен у 22 пациентов (84,6%). Преимущественно поражение локализовалось в теменной доле — 8 наблюдений (30,8%), при этом 14 наблюдений (53,9%) были в недоминантном полушарии. Двигательные нарушения были выявлены в 50% случаев, речевые нарушения — у 38,5% пациентов. В данной группе пароксизмальный синдром был у 5 пациентов, что составило 19,2%. Когнитивные нарушения были обнаружены у подавляющего большинства пациентов (24 случая), что составило 92,3%.

В третьей группе ИОМ выполнен во время оперативного вмешательства в 8 случаях (53,3%), в данной группе преобладали мужчины, составившие 60%. В большинстве наблюдений опухоль поражала теменную долю (7 наблюдений, 46,7%), при этом в 53,33% случаев — доминантное полушарие. В неврологическом статусе моторный дефицит был в 7 наблюдениях (46,7%), речевой — в 2 (13,4%). Пароксизмальный синдром был установлен у 2 пациентов (13,3%). Когнитивные нарушения были выявлены у 10 пациентов (66,7%).

В процессе выполнения гистологической верификации операционного материала проводилось определение молекулярно-генетических параметров (IDH mt, метилирование промотора MGMT-гена) для последующего клинико-морфологического сопоставления. Использовался протокол F. V. Abreu et al. «IDH S RGQ PCR Kit» [9]. Опухолей, имеющих мутацию IDH-гена, в нашей серии было 3 (5,1%), что коррелировало со встречаемостью этого типа мутаций в мировой практике, одновременно с этим метилированный промотор гена MGMT был обнаружен в 19 случаях

(32,2%). Достоверных отличий групп по молекулярно-генетическим параметрам не было.

Интраоперационный мониторинг использовался в 45 (76,3%) операций. Выбор методики мониторинга осуществлялся на основании предоперационного планирования, и зависел в основном от биологического поведения опухоли, а именно преобладания процессов пролиферации и диффузии. В случае ГБ всегда предполагалось удаление en bloc, для чего формировалось широкое трепанационное окно на основании топографо-анатомических взаимоотношений, позволяющее визуализировать не только саму опухоль, ее неконтрастируемую зону, но и область центральных извилин, хорошо узнаваемые анатомические ориентиры (средняя линия, венозные коллекторы, вены синусной группы, роландова вена). После проведения краниотомии и вскрытия твердой мозговой оболочки проводилась визуальная оценка коры для выявления инфильтрации ее опухолью и проводилось моторное картирование, а при помощи электрода Raabe проводился активный контроль целостности моторных проводящих путей.

Хирург стимулировал прецентральный кору с регистрацией моторных вызванных ответов на мышцах. Для получения моторных вызванных потенциалов (МВП) применялась техника Taniguchi [10]: стимул — пачка из четырех монофазных прямоугольных импульсов продолжительностью 0,3–0,5 мс, частотой 500 Гц. Начальная сила тока — 10 мА, повышение силы стимула — с шагом 3–5 мА до получения моторных ответов. Максимальная используемая сила тока — до 30 мА. В случае картирования мышц лица количество стимулов в одной пачке было три, т.к. при большем количестве возрастал риск перекрытия ответа от небольших мышц-эффекторов лица с очередным стимулом. При регистрации МВП фильтрация составляла от 30 до 3000 Гц, эпоха анализа — 100 мс, амплитуда на деление — 20–500 мкВ. Ответы, которые выявлялись при наименьшей силе электрической стимуляции, соответствовали расположению моторной зоны.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов параметрического анализа в пакете компьютерных программ Statistica 10 (StatSoft Inc.) Для определения нормальности распределения использовались критерии Колмогорова — Смирнова. Все количественные показатели имели нормальное распределение, что предполагало объединение их в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (σ), границ доверительного интервала — 95% ДИ. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента. Полученные значения этого коэффициента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В нашем исследовании радикальным признавалось удаление 100% контраст-накапливающей и контраст-ненакапливающей частей опухоли, субтотальным — удаление 100% контраст-накапливающей зоны и менее 53,2% контраст-негативной зоны, частичным удалением — резекция исключительно контраст-накапливающей зоны.

В первой группе наблюдений ГБ, не имеющих nCEZ, у всех 18 пациентов удалось достигнуть радикального удаления опухоли, вне зависимости от использования ИОМ. Отмечалось незначительное нарастание моторного и речевого дефицита до 44,4% (8 человек) и 27,8% (5 человек) соответственно. При этом у 2 пациентов удалось достичь контроля за судорожными приступами по шкале Engel IA и у остальных 7 пациентов — I D. Необходимо также отметить, что когнитивная дисфункция сохранялась в послеоперационный период без значимого регресса интеллектуально-мнестических нарушений. При оценке качества жизни пациентов по шкале Карновского отмечалась положительная тенденция в виде увеличения среднего значения по шкале с 71,1 ($\sigma=6,8$) до 75,6% ($\sigma=5,1$). Продолженный рост опухоли в данной группе был выявлен в 72,2% случаев (13 наблюдений).

Во второй группе наблюдений ГБ, у которых nCEZ не распространялась в ФЗЗ, тотального удаления удалось достичь в 69,2% случаев, субтотального — в 23,1%, частичного — 7,7%. В ранний послеоперационный период несколько возросло количество пациентов с двигательными нарушениями — до 15 наблюдений (57,7%), и с речевыми — до 12 пациентов (46,2%). Применение ИОМ не оказало влияния на динамику моторного и речевого дефицита в группе, однако анализ радикальности удаления показал, что его отсутствие значимо повышало риск частичного удаления опухоли ($p=0,034$). При оценке эффективности хирургического вмешательства по шкале Engel все 5 пациентов можно было отнести к IIA классу. Отмечалось, что количество пациентов с когнитивными нарушениями выросло до 96,15%. В данной группе была выявлена тенденция к повышению качества жизни в среднем с 68,5 ($\sigma=6,75$) до 72,21 ($\sigma=6,52$).

В третьей группе пациентов с ГБ, имеющими непосредственное распространение nCEZ на ФЗЗ, радикального удаления удалось достичь в 100% случаев. В ранний послеоперационный период количество больных с двигательными нарушениями снизилось до 3 (20%), с речевыми — до 5 человек (27,8%). При этом у всех пациентов с пароксизмами удалось достичь контроля за судорожными приступами по шкале Engel IA. Несмотря на общую благоприятную тенденцию к регрессу неврологического дефицита в этой группе также не было получено значимой корреляции с количеством проводимых операций с использованием ИОМ. В послеоперационный период количество пациентов с интеллектуально-мнестическими нарушениями выросло до 25 (96,15%), что, очевидно, было связано с преобладанием в группе наблюдения пациентов с поражением доминантной теменной доли. При оценке качества жизни пациентов по шкале Карновского, так же как и в других группах, отмечалась тенденция к положительной динамике в виде увеличения среднего значения по шкале с 70,7 ($\sigma=5,94$) до 74,7% ($\sigma=5,16$).

Летальных исходов в ранний послеоперационный период в нашей серии пациентов не было. Катамнез составил 27 месяцев, в течение которого у 45 пациентов (76,3%), относящихся к наблюдениям ГБ, имеющих nCEZ, выявлен продолженный рост опухоли, 39 пациентов (66,1%) умерли от основного заболевания, 2 пациента (3,4%) — в связи с развившимися летальными тромбоэмболическими осложнениями в отдаленный послеоперационный период. Тромбоэмболические осложнения встречались как среди

пациентов первой группы, так и второй, независимо от радикальности удаления. Все пациенты за период наблюдения получили стандартную однотипную адьювантную терапию.

Анализ безрецидивного периода в трех группах не выявил значимых отличий (рис. 1). Средняя продолжительность безрецидивного периода для группы ГБ, не имеющей nCEZ, составила 7,19 месяца ($\pm 1,2$), для второй группы — 8,89 месяца ($\pm 0,5$), для третьей — 6,8 месяца ($\pm 0,5$).

Анализ общей выживаемости в группах показал значимо лучший прогноз для пациентов, у которых ГБ не имела nCEZ (рис. 2). OS для группы ГБ, не имеющей nCEZ, составила 11,3 месяца ($\pm 1,2$), для второй группы — 9,3 месяца ($\pm 0,4$), для третьей — 7,6 месяца ($\pm 0,35$).

Анализ значения ИОМ в оценке безрецидивного периода выявил тенденцию к увеличению продолжительности этого показателя при использовании ИОМ ($p=0,07$) (рис. 3). Продолжительность безрецидивного периода для группы без применения ИОМ составила 5,4 месяца ($\pm 0,1$), применение ИОМ способствовало росту среднего значения безрецидивного периода до 8,4 месяца ($\pm 0,15$).

Оценка влияния использования ИОМ на общую выживаемость выявило значимое увеличение ее при использовании ИОМ ($p=0,04$) (рис. 4). Для группы пациентов, у которых в ходе оперативного вмешательства использовался ИОМ, OS составила 10,5 месяца ($\pm 0,5$), в наблюдениях без ИОМ — 6,21 месяца ($\pm 0,4$).

Обсуждение. У больных всех трех групп был проведен анализ эффективности применения ИОМ в рамках оценки тотальности удаления, динамики послеоперационного неврологического дефицита, качества жизни и сроков продолжительности безрецидивного периода и продолжительности жизни.

Для опухолей без nCEZ при оценке динамики моторных и речевых нарушений у пациентов в послеоперационный период не было выявлено достоверной корреляции с данными ИОМ и нарастанием неврологического дефицита. Этот факт мог быть объяснен с позиции того, что у таких пациентов еще на этапе планирования должно быть принято решение о тотальном удалении опухоли. Поскольку данная опухоль по сути разрушает проводящие пути белого вещества, что кардинально отличает ее от LGG, применение ИОМ с целью сохранения трактов как теоретически необоснованно, так и в разной степени прогностически не оправдано. В этих наблюдениях удаление опухоли проводилось по анатомическим ориентирам или с применением метаболической навигации.

Так же, как и в первой группе, для ГБ, у которых nCEZ не распространялась на ФЗЗ, ИОМ не оказал значимого влияния на динамику неврологического статуса. Исключение составили опухоли из третьей группы, у которых зона теоретической резекции может распространяться на так называемую зону перифокальных изменений, в которой находятся клетки, экспрессирующие CD133-белок, но еще сохранена нейронная и проводниковая архитектура головного мозга [11]. Именно в этих случаях теоретически оправдано и прогностически целесообразно проведение ИОМ с целью тотальной резекции этой зоны. Таким образом, удаление узловых ГБ по зоне контрастного накопления не требует ИОМ, а удаление ГБ с nCEZ требует применения функционального мониторинга.

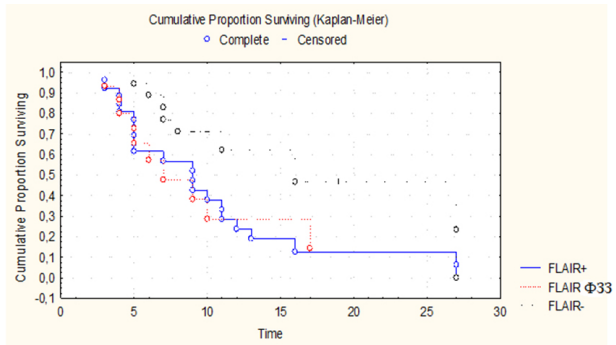


Рис. 1. Анализ безрецидивного периода в группах

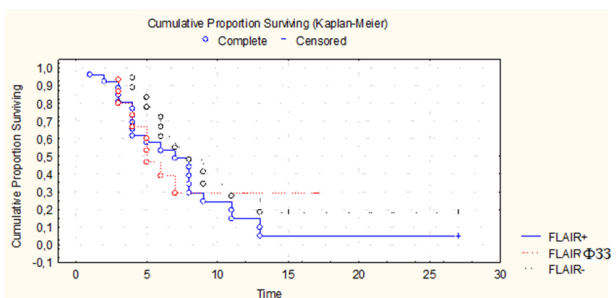


Рис. 2. Анализ общей выживаемости в группах

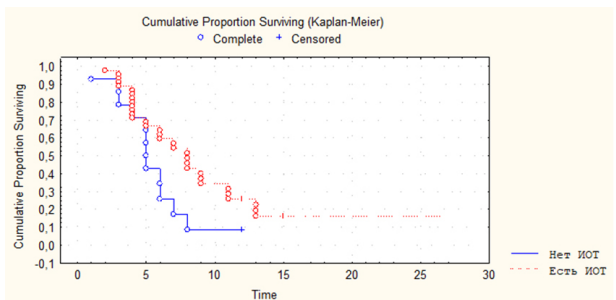


Рис. 3. Анализ значения интраоперационного мониторинга в оценке безрецидивного периода

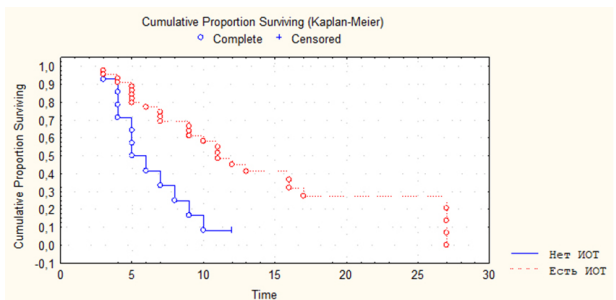


Рис. 4. Оценка влияния использования интраоперационного мониторинга на общую выживаемость

Анализ значения ИОМ в оценке безрецидивного периода выявил тенденцию к увеличению продолжительности этого показателя при использовании ИОМ ($p=0,07$). Данный факт мог стать результатом влияния ИОМ на радикальность удаления контраст-накапливающей зоны ГБ, являющейся, в сущности, наиболее агрессивным и склонным к формированию участков рецидива опухоли при продолженном росте. Таким образом, электрофизиологический контроль

позволяет удалить nCEZ без усугубления неврологического дефицита, что увеличивает радикальность удаления, а соответственно, продолжительность безрецидивного периода.

Отсутствие положительной корреляции объема удаления неконтрастируемой части и продолжительности безрецидивного периода, отмеченная во многих исследованиях, очевидно, связана с тем, что в нашем исследовании преобладают опухоли дикого типа IDH, с одной стороны. С другой стороны, еще A. L. Baldock et al. разделили GBM на «узловые» и «диффузные» на основе математического расчета «относительной инвазивности» [12]. Это исследование показало, что для узлового типа есть прямая зависимость показателей безрецидивного периода и продолжительности жизни от тотальной резекции, чего не было выявлено для диффузных. Таким образом, основную роль все же играет биологическое поведение опухоли, которое, однако, невозможно описать имеющимися в настоящее время генетическими параметрами, так как IDH m и метилирование промотора MGMT. Использование ИОМ позволяет увеличить радикальность удаления для опухолей с выраженной неконтрастируемой частью, распространяющейся в ФЗЗ головного мозга, а также способствует увеличению продолжительности жизни таких пациентов.

Отсутствие отрицательной динамики в неврологическом статусе у пациентов с ГБ, распространяющимися в ФЗЗ, даже при радикальном удалении, можно было объяснить тем, что опухоль, скорее всего, располагалась не в непосредственно анатомически признанной моторной коре, а в мостиках, соединяющих извилины (pli de passage), что способствовало сохранению моторных проводников.

С нашей точки зрения, отсутствие значимой зависимости между безрецидивным периодом и продолжительностью жизни могло быть связано с небольшой выборкой и тем, что на безрецидивный период влияет не только биологическое поведение опухоли, но и другие факторы, например опыт хирурга и время установления факта продолженного роста. Если в двух группах удалось достичь 100% радикальности удаления, то в группе с гиперинтенсивной контраст-негативной зоной в режиме FLAIR, соответствующей Sawaya I, радикальность составила всего 69,2%, что нивелировало преимущества по сравнению с другими группами и со средними показателями для популяции в работах, не учитывающих важность этого фрагмента HGG.

Анализ общей выживаемости в группах показал значимо лучший прогноз для пациентов, у которых ГБ не имела контраст не накапливающей зоны. С одной стороны, данный факт был связан с достижением тотальности удаления опухоли в 100% наблюдений радикальности в группе, что было обусловлено предоперационным планированием. С другой стороны, отсутствие гиперинтенсивного в режиме T2-FLAIR участка в структуре HGG, как известно, содержащего

плюрипотентные химио- и радиорезистентные клетки, могло быть связано с менее агрессивным биологическим поведением опухоли [13].

Заключение. Полученные результаты подтверждают необходимость радикального удаления не только контраст-накапливающей части, но и неконтрастируемой зоны опухоли. Учитывая то, что ткань, соответствующая гиперинтенсивной области в режиме T2-FLAIR, содержит раковые стволовые, имеет высокий по сравнению с другими компонентами опухоли потенциал и наиболее часто является источником для продолженного роста, тотальность ее резекции обеспечивает наиболее высокую продолжительность безрецидивного периода, а применение ИОМ способствует радикальному удалению опухоли с nCEZ, которая инфильтрирует ФЗЗ головного мозга.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Wang H, Xu T, Jiang Y, et al. The challenges and the promise of molecular targeted therapy in malignant gliomas. *Neoplasia* 2015; 17 (3): 239–55.
2. Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985; 56 (5): 1106–11.
3. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al. ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008; 62 (3): 564–76.
4. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30 (20): 2559–65.
5. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95 (2): 190–8.
6. Lang FF, Sawaya R, Suki D, et al. Glioblastoma resection. *J Neurosurg* 2012; 116 (5): 1166–7.
7. Eljamel MS, Mahboob SO. The effectiveness and cost-effectiveness of intraoperative imaging in high-grade glioma resection; a comparative review of intraoperative ALA, fluorescein, ultrasound and MRI. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016; (16): 35–43.
8. Gerritsen JKW, Arends L, Klimek M, et al. Impact of intraoperative stimulation mapping on high-grade glioma surgery outcome: a meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2019; 161 (1): 99–107.
9. Abreu FB de, Gallagher TL, Liu EZ, Tsongalis GJ. Determining methylation status of methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) from formalin-fixed, paraffin embedded tumor tissue. *Methods X* 2014; (1): 42–8.
10. Szelényi A, Senft C, Jordan M, et al. Intra-operative subcortical electrical stimulation: a comparison of two methods. *Clin Neurophysiol* 2011; 122 (7): 1470–5.
11. Altrock PM, Liu LL, Michor F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nat Rev Cancer* 2015; 15 (12): 730–45.
12. Baldock AL, Rockne RC, Boone AD, et al. From patient-specific mathematical neuro-oncology to precision medicine. *Front Oncol* 2013; 62 (3): 1–11.
13. Altmann C, Keller S, Schmidt MHH. The Role of SVZ Stem Cells in Glioblastoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11 (4): 448.