МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
_____ Д.Л. Пиневич
«27» ноября 2014 г.
Регистрационный № 127-1114

МЕТОДЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Инструкция по применению

Учреждение разработчик:
Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Авторы:
д.м.н., профессор Е.А. Короткевич, к.м.н. В.С. Терехов, Р.Г. Ашуров, О.Л. Змачинская.

Минск, 2014

Список сокращений

Grade I-IV – степень злокачественности опухоли

5-АЛК – 5-аминолевуленовая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОГМ – опухоль головного мозга

Настоящая инструкция по применению (далее – инструкция) разработана с целью повышения качества диагностики нейроэпителиальных опухолей головного мозга различной структуры и степени морфологической дифференцировки, увеличения радикальности операций при уменьшении неврологических осложнений нейрохирургических вмешательств, увеличения продолжительности и качества жизни пациентов после комбинированного лечения мозговых новообразований. Инструкция предназначена для врачей-нейрохирургов, врачей-лучевых диагностов, врачей-неврологов и врачей-онкологов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пациенты с нейроэпителиальными опухолями, подлежащие нейрохирургическому лечению.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пациенты с клиническим статусом менее 40% по шкале Карновского.

Для повышения радикальности, улучшения показателей выживаемости, снижения риска неврологического дефицита и процента первичного выхода пациентов на инвалидность необходимо проводить комплекс диагностических процедур на дооперационном, интраоперационном и постоперационном периодах., т.е на каждом этапе ведения пациентов в нейрохирургических стационарах.

В дооперационной диагностике новообразований головного наибольшее количество данных предоставляет магниторезонансная томография (МРТ). Для исключения необоснованного дублирования выполнения дорогостоящего метода исследования требуется стандартизация МР - исследований новообразований. МРТ головного мозга пациентам с подозрением на новообразования следует проводить с обязательным использованием следующих программ МР - исследований:

– SAG T1 Flair – сагиттальный T1 режим с подавлением свободной жидкости;

– AX T2 Propeller – аксиальный T2 режим позволяет подавлять движения пациентов по время проведения МРТ;

– AX T2 Flair – аксиальный T2 режим с подавлением свободной жидкости;

– AX DWI: b1000 – диффузионно-взвешенный режим МРТ для определения цитотоксического отека головного мозга например при ишемии (гипоксии) головного мозга, при определенных опухолях, дифференциальной диагностике абсцессов в стадии формирования от опухолей;

– AX SWAN – режим T2 определения градиентного-эхо, используется для определения наличия в веществе мозга метаболитов крови, солей кальция при дифференциальной диагностике с амилоидозом, кавернозными и венозными ангиомами;

– AX FSPGR 3D – аксиальный T1 режим для 3D реконструкции образований, используется в комплексе для определения прилежания, сращения, прорастания с соседними функционально значимыми зонами и проводящими путями;

– +C AX FSPGR 3D – аксиальный T1 режим для 3D реконструкции с контрастным усилением используется в комплексе для определения прилежания, сращения, прорастания с соседними функционально значимыми зонами и проводящими путями, а также сосудами головного мозга;

– 3D ASL – режим МР-перфузии для нахождения участков неоангиогенеза, применяется в комплексе дифференциальной диагностики постлучевых, химических некрозов от рецидивов новообразований;

– AX DTI – аксиальный режим МР трактографии используется в комплексе для определения прилежания, сращения, прорастания с соседними функционально значимыми зонами и в особенности проводящими путями;

– Probe SV 35 – одновоксельная спектроскопия;

– Probe SV 144 – мультивоксельная спектроскопия.

Спектроскопии производятся для анализа количественной информации (графики) о характере региональных и очаговых метаболических процессов в головном мозге и опухоли. В комплексе дает возможность предположить гистологический тип и степень злокачественности новообразований.

При интерпретации полученных таким образом данных, представляется возможным достоверно выявлять не только форму, размер, локализацию, границы новообразования и зоны перифокального отека, но и выявлять вовлеченность смежных мозговых структур (МР-трактография) и предполагать гистологический тип и степень злокачественности новообразований (МР – перфузия и диффузионно-взвешанная томография, спектроскопия), а также с высокой степенью достоверности дифференцировать зоны постлучевого и локального химического некроза, постишемические и постгеморрагические (постоперационные) изменения.

Астроцитомы с низкой степенью анаплазии (Grade I-II) характеризуются пониженным МР-сигналом на T1, повышенным на T2, преимущественно гомогенной структуры. Для анапластических астроцитом характерен выраженный гетерогенный сигнал как на T1, так и на T2, с нечеткими и неровными контурами. Контрастное усиление при этих опухолях носит

очаговый или диффузный характер, определяется начальная васкуляризация опухоли. При глиобластомах определяются образования с гетерогенным изменением МР-сигнала (как Т1, так и Т2). Характерны множественные очаги некроза, кровоизлияний, васкуляризованная строма и перифокальный отек; отсутствуют границы между опухолью и здоровым веществом мозга. При проведении МР-спектроскопии производится анализ количественной информации о характере региональных и очаговых метаболических процессов в головном мозге и опухоли: в опухолевой ткани наблюдается значительное увеличение сигнала холиновых соединений: ацетилхолина и фосфодилолина и практически полностью отсутствует сигнал N-ацетил-аспартата, являющийся маркером функциональной активности нейронов. МР- трактография позволяет определять заинтересованность определенных зон мозга и проводящих путей, что крайне необходимо при планировании оперативных вмешательств в двигательных, речевых, зонах отвечающих за чувствительность и память.

При рассмотрении вопроса об оперативном вмешательстве, рисков возникновения неврологического дефицита, а также учитывая ожидаемую продолжительность жизни пациентов, следует в первую очередь руководствоваться принципом сохранения качества жизни пациентов, а в ряде случаев воздерживаться от оперативного вмешательства с целью его сохранения. Для получения подтверждения гистологического типа опухоли в таких случаях следует назначать выполнение стереотаксической биопсии, имеющей меньший риск возникновения неврологического дефицита.

При наличии показаний для оперативного вмешательства и согласии пациента следующим важным аспектом является **интраоперационная диагностика**, которая позволяет снизить риск возникновения неврологического дефицита непосредственно на операционном столе. Поскольку границы опухолевого роста и их отношение к моторным зонам и проводящим путям не видны зачастую даже в операционном микроскопе для определения границ «физиологической дозволенности» на данном этапе требуется использование нейронавигации и электрофизиологического комплекса.

Современная нейронавигация позволяет решать широкий круг задач в нейроонкологии. Для достижения максимального эффекта от использования нейронавигации по заранее выполненному МРТ на станции планирования следует отметить («зарисовать») предполагаемые границы опухолевого роста, а также зону моторной коры и проводящих путей. Далее следует соединить и совместить нейронавигационную станцию и операционный микроскоп, при таком использовании в одном окуляре микроскопа мы получаем изображение с микроскопа, а в другом накладываемую «зарисованную» зону с навигационной станции. Такое использование дает с одной стороны возможность видеть зону предполагаемой границы опухоли даже в тех случаях, когда ее не видно нативно в микроскопе, с другой стороны предоставляет возможность видеть проекцию проводящих путей в конкретной зоне вмешательства и оценивать риск неврологического дефицита при тех или иных манипуляциях. В ряде случаев после удаления большого объема опухолевой ткани необходимо производить коррекцию нейронавигации для чего используется интегрированный с навигацией операционный микроскоп (в случаях, когда опухоль несколько отличается от мозговой ткани), либо ультразвуковой аппарат, интегрированный с навигацией (УЗ-навигация) (в случаях, когда опухоль отличается по УЗ характеристикам).

Кроме того, при работе в двигательных зонах коры или вблизи проводящих пирамидных трактов необходимо использование электрофизиологического комплекса, который позволяет четко дифференцировать все участки моторной коры так называемое - картирование моторной коры (репрезентацию ноги, руки, лица, языка и т.д. на коре головного мозга).

Для этого используется методика прямой кортикальной стимуляции. Для этого врач, занимающийся интраоперационным нейрофизиологическим мониторингом, на операционном столе в наркозе до момента проведения разреза вводит игольчатые электроды в мышцы контралатеральных конечностей и лица и д.р.. Игольчатые электроды необходимо вводить в

мышцы, имеющие наибольшее корковое представительство. К ним относятся: m. abductor hallucis, m. tibialis anterior, m.thenar. Однако при необходимости можно контролировать и другие мышцы. Игольчатые электроды подсоединяют к миографическим блокам нейрофизиологического комплекса интраоперационного мониторирования. Активный электрод подключают к отрицательному входу усилителя, референтный - к положительному. Заземляющий электрод располагается на латеральной поверхности бедра и плеча. Для выполнения прямой кортикальной стимуляции нейрохирург использует биполярный зонд-стимулятор, который подключается к стимуляционному блоку нейрофизиологического комплекса интраоперационного мониторирования. Амплитуда стимуляции составляет от 1.5 до 20 мА. В ответ на стимуляцию в зоне коркового представительства мышц регистрируются моторные вызванные ответы.

Для адекватного проведения нейрофизиологического мониторинга во время операции необходимо проведение операции под пропофоловым наркозом. На этапе регистрации моторных вызванных ответов в крови не должны содержаться миорелаксанты.

Дополнительным методом повышения радикальности удаления глиом головного мозга может являться фотофлюоресцентная диагностика. Флюоресцентная диагностика создает возможность по цветовым характеристикам устанавливать границу между опухолевой и здоровой тканью. Для этого используются специальные фотофлюоресцирующие препараты избирательно накапливающиеся в опухолевой ткани. Основой большинства из них служит 5-аминолевуленовая кислота (5-АЛК), являющаяся эндогенным метаболическим предшественником семейства порфиринов. Флуоресцентная диагностика, дополненная лазерной спектрометрией, являются эффективными методами интраоперационной метаболической навигации, они одобрены Еврокомиссией для использования в нейрохирургической практике. Метод лазерной биоспектроскопии позволил получать достоверные различия между уровнем накопления 5-АЛК в различных областях глиомы.

Таким образом, использование современной интегрированной с операционным микроскопом или УЗ аппаратом нейронавигации с данными МРТ, а также фотофлюоресцентной диагностики позволяет значительно повысить радикальность операции при этом снизить риск неврологических осложнений.

Наличие либо отсутствие неврологического дефицита можно оценить после операции, но на послеоперационном этапе на первое место выходит необходимость оценки наличия либо отсутствия остаточной части опухоли. От этого во многом зависит дальнейшее комбинированное лечение пациента. Для решения этих задач необходимо применение комплекса **послеоперационной диагностики.**

Для оценки радикальности проводимых вмешательств и их исходов для начала необходима формализация полноты удаления. Под «полным» удалением внутримозговой опухоли следует подразумевать резекцию новообразования в пределах видимой здоровой ткани (видимой в операционном микроскопе). Под «частичном» удалении новообразования следует подразумевать резекцию образования с макро- микроскопически видимой остаточной опухолью. «Биопсия» опухоли – иссечение участков новообразования для последующего гистологического исследования. «Симптоматические операции» – восстановление проходимости ликворных путей, декомпрессии и др.

Для корректной оценки наличия рецидива, продолженного роста опухоли либо послеоперационных изменений на МРТ в дальнейшем необходимо выполнять контрольное МРТ пациенту в ближайшие 48 часов после операции с обязательным использованием следующих программ МР - исследований:

– SAG T1 Flair – сагиттальный T1 режим с подавлением свободной жидкости;

– AX T2 Propeller – аксиальный T2 режим позволяет подавлять движения пациентов по время проведения МРТ;

– AX T2 Flair - аксиальный T2 режим с подавлением свободной жидкости;

– AX DWI: b1000 - дифффузионно-взвешенный режим МРТ;

– AX FSPGR 3D – аксиальный T1 режим для 3D реконструкции;

– +C AX FSPGR 3D - аксиальный T1 режим для 3D реконструкции с контрастным усилением.

Далее после получения гистологического ответа по характеру и степени злокачественности новообразований требуется проведение консультации врача онколога-радиолога для определения тактики дальнейшего лечения (вида и сроков проведения комбинированного лечения) и постановки пациента на онкологический учет. На онкологический учет следует ставить пациентов со всеми степенями злокачественности новообразований. Контрольную МРТ с обязательным контрастным усилением следует назначать пациентам через 3 месяца или ранее при возникновении очаговой неврологической симптоматики. При возникновении неврологического дефицита и наличия продолженного роста либо рецидива глиомы, подтвержденного данными МРТ (дифференциальный диагноз проводится с лучевым некрозом в случаях проведения облучения либо химическим некрозом вследствие имплантации био-рассасывающихся препаратов для локальной химиотерапии) следует сразу вернуться к рассмотрению вопроса о повторном нейрохирургическом вмешательстве.

ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

На этапе выполнения дооперационного МРТ наиболее часто встречаются ошибки связанные с неправильной интерпретацией данных, что в полной мере зависит от квалификации специалиста, проводившего исследование, также возможен выход контрастного вещества из головного мозга при несвоевременном выполнении программ с контрастным усилением. Время ввода контрастного вещества должно быть строго регламентировано по минутам и даже секундам. Также возможны разнообразные аллергические реакции на контрастное вещество. До операции пациент должен быть опрошен на наличие аллергических реакций. Введение контраста должно быть

медленным, а при возникновении аллергических реакций незамедлительно остановлено и начаты мероприятия по их предотвращению.

При выполнении стереотаксических биопсий, а также в раннем послеоперационном периоде возможно развитие кровотечения с формированием внутримозговых гематом, а также возникновение очаговых неврологических симптомов, либо их усугубление. При возникновении дислокационных синдромов (обычно при наличии гематом более 50см^3 в больших полушариях и 30см^3 в задней черепной ямке) требуется их устранение: удаление гематом, декомпрессия.

При интраоперационной нейронавигационной диагностике возможны осложнения, связанные со смещением мозга вследствие удаления значительно количества патологической ткани и как следствие изменения соотношений координат на мозге. В этих случаях, необходимо производить коррекцию нейронавигации для чего используется интегрированный с навигацией операционный микроскоп (в случаях, когда опухоль несколько отличается от мозговой ткани), либо ультразвуковой аппарат, интегрированный с навигацией (УЗ-навигация) (в случаях, когда опухоль отличается по УЗ характеристикам).

При проведении электофизиологического тестирования на коре головного мозга возможно отсутствие каких-либо сигналов, т.е. полное электрофизиологическое «молчание», которое может, связано либо с обрывом на линии, либо с остаточным наличием в крови больного миорелаксантов. Требуется проверить правильность и плотность соединении по линиям, после чего перезагрузить аппарат функционального комплекса. В случаях использования миорелаксантов требуется дождаться времени окончания их действия.

При электрофизиологическом картировании также, возможны выраженные или сложные двигательные реакции, даже при проведении картирования в отдаленных от моторной коры зонах, как следствие раздражение моторной коры электрическим током (на расстоянии), по этой причине тестирование следует начинать токами низкой частоты и

интенсивности, постепенно увеличивая их параметры до достижения оптимальных.

Применение фотосенсибилизирующих препаратов интраоперационно также может вызывать аллергические реакции. До операции пациент должен быть опрошен на наличие аллергических реакций. Введение препаратов должно быть медленным, а при возникновении аллергических реакций незамедлительно остановлено и начаты мероприятия по предотвращению их развития.

Кроме того, возможно развитие интраоперационных осложнений, связанных непосредственно с проведением самой операции: кровотечение, отек-вспучивание головного мозга, тромбоз магистральных сосудов, которые требуют незамедлительной коррекции: остановки кровотечения с коррекцией гемостаза, назначение противоотечных препаратов (глюкокортикостероидов и диуретиков), в ряде случаев дезагрегантов.

В послеоперационном периоде наиболее часто встречаются ошибки связанные с неправильной интерпретацией нейровизуализационных данных, что в полной мере зависит от квалификации специалистов, проводивших исследование. Для корректной оценки послеоперационных изменений МРТ необходимо выполнять в ближайшие 48 часов после операции. Также возможны осложнения, связанные непосредственно с проведением самой операции: образование гематом, кровоизлияний в ложе, либо не удалённую часть опухоли, возникновение отека-дислокации головного мозга, а также ишемии с формированием вторичных инфарктов мозга, неврологического дефицита, которые требуют экстренной коррекции: удаления гематом, декомпрессии, назначение противоотечных препаратов (глюкокортикостероидов и диуретиков), а также нейропротекторов, антикоагулянтов и дезагрегантов.