

## **НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

### **РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ЩОДО ЗМЕНШЕННЯ ПОМИЛОК ТА ІНШИХ РИЗИКІВ ПІД ЧАС ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ГЛІОЛАН (GLIOLAN®)**

## ЗМІСТ

ВСТУП. ....	4
ЯКЕ СУЧАСНЕ РОЗУМІННЯ ПЕРЕВАГ ТА РИЗИКІВ ЩОДО ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ГЛІОМАМИ? .....	4
ЯКІ ТЕХНІЧНІ ПРИНЦИПИ ВИКОНАННЯ РЕЗЕКЦІЙ ПІД КОНТРОЛЕМ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ГЛІОЛАНУ (GLIOLAN®)? .....	5
ХТО ПІДХОДИТЬ ДЛЯ РЕЗЕКЦІЇ ПІД КОНТРОЛЕМ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ГЛІОЛАНУ (GLIOLAN®)?.....	6
ПРАВИЛЬНЕ ДОЗУВАННЯ ТА ЧАСОВІ ІНТЕРВАЛИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ГЛІОЛАНУ (GLIOLAN®).....	7
ЯКІ АСПЕКТИ НЕОБХІДНО ВРАХОВУВАТИ ЩОДО ЗАХИСТУ ВІД СВІТЛА? .....	8
ЯКІ АСПЕКТИ ПОТРІБНО ВРАХУВАТИ ЩОДО ВНУТРІШНЬООПЕРАТИВНОЇ ФОТОСЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ТКАНИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ?.....	8
ЯКЕ ОБЛАДНАННЯ НЕОБХІДНЕ? .....	9
ЯКІ МЕТОДИ МОЖНА ВИКОРИСТОВУВАТИ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ВНУТРІШНЬООПЕРАТИВНИХ РИЗИКІВ? .....	10
ЧИ ЗНИЩУЄ ФОТОВІДБЛЮВАННЯ ПОРФІРИНІВ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЮ ТКАНИН ТА ЧИ ВПЛИВАЄ НА ЧУТЛИВІСТЬ? .....	11
НАСКІЛЬКИ ГЛИБОКО СЛІД ЗДІЙСНЮВАТИ РЕЗЕКЦІЮ. ....	11
ЯК ВИЗНАЧИТИ ПАЦІЄНТІВ ГРУПИ РИЗИКУ ЩОДО НЕВРОЛОГІЧНИХ ДЕФІЦИТІВ ПІД ЧАС ВИКОРИСТАННЯ РЕЗЕКЦІЇ ПІД КОНТРОЛЕМ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ.....	12
ЯКИЙ БАЛАНС КОРИСТЬ/РИЗИК ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ГЛІОЛАНУ (GLIOLAN®)? .....	15
ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ІНФОРМУВАННЯ ПРО ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.....	15

**5-Амінолевулінової кислоти гідрохлорид (Гліолан (Gliolan®))** Дата: 24.07.2023

Номер версії: 3

Навчальний посібник

Сторінка: 3/18

---

## СКОРОЧЕННЯ:

<b>АЛК</b>	5-амінолевулінова кислота
<b>AUC</b>	Площа під кривою
<b>ЦНС</b>	Центральна нервова система
<b>Рис.</b>	Рисунок
<b>MPT</b>	Магнітно-резонансна томографія
<b>PpIX</b>	Протопорфірин IX

## ВСТУП

Гліобластома — це злоякісна пухлина головного мозку, яка найчастіше трапляється у дорослих. Хвороба часто швидко прогресує протягом 2-3 місяців і є невиліковною. Середня загальна виживаність становить приблизно один рік. Незважаючи на невиліковність даного захворювання, якість і продовження життя пацієнта за допомогою хірургічної операції зазвичай можна збільшити. Основною метою хірургічного втручання є безпечне видалення всіх контрастованих ділянок пухлини. У минулому це вважалося головним фактором у визначенні прогресування і, зрештою, виживання (1–4). Крім того, з'являються нові ад'ювантні методи лікування, такі як імунотерапія, генна терапія або стратегії хіміотерапії, які, швидше за все, будуть покладатися на максимальну циторедукцію задля забезпечення максимальної ефективності. Однак видалення пухлини є складним навіть для досвідчених нейрохірургів у випадку її важкодоступної локалізації і того факту, що інфільтруючу крайову пухлину важко відрізнити від головного мозку. Оптичні маркери для позначення пухлини спрямовані на покращення результатів онкологічної операції.

## ЯКЕ СУЧАСНЕ РОЗУМІННЯ ПЕРЕВАГ ТА РИЗИКІВ ЩОДО ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ГЛІОМАМИ?

Цілями хірургічного втручання є встановлення діагнозу, полегшення симптомів, пов'язаних із підвищенням внутрішньочерепного тиску або надавлюванням від пухлини, підвищення виживаності та зменшення потреби у кортикостероїдах (5). Клінічні дослідження неодноразово демонстрували, що виживаність пацієнтів залежить від ступеня видалення пухлини, а найкращий прогноз пов'язаний із повною резекцією підсиленої контрастом пухлини (2, 6–13). Це стосується також і літніх пацієнтів (14).

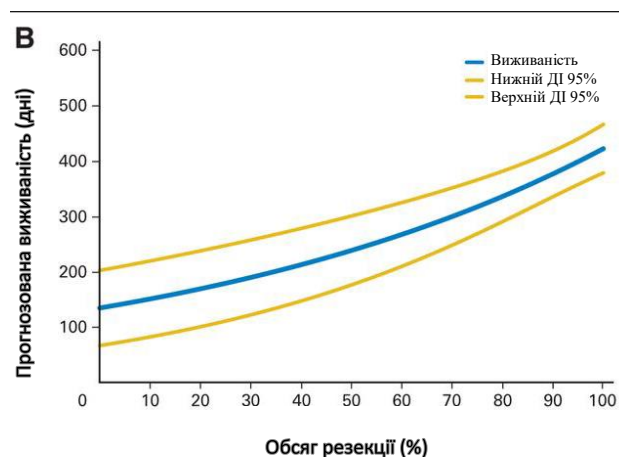


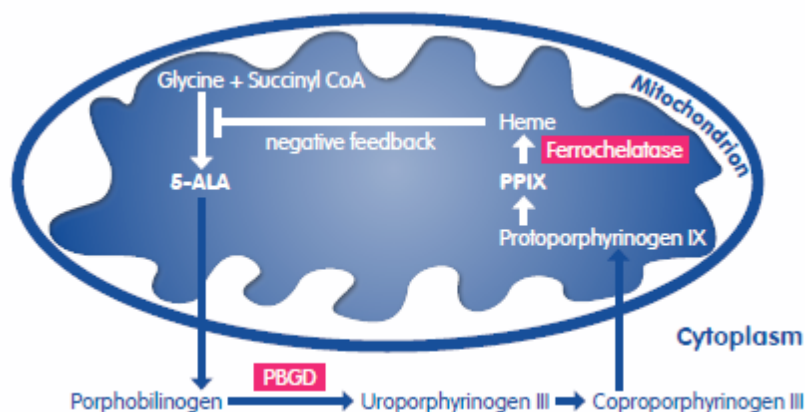
Рис. 1 Обсяг резекції та ступінь виживаності (15)

На жаль, майже всі гліоми високого ступеня злоякісності рецидивують. Так само, у випадку рецидиву/повторної операції виявлялося, що повна тотальна резекція у цих пацієнтів мала перевагу (16, 17). Нарешті, повна резекція підвищує ефективність застосування ад'ювантної терапії (12).

Із ділянками пухлини, розташованими близько до критичних/елоквентних ділянок мозку, пов'язаний ризик певного неврологічного дефекту, який може бути спричинений їх резекцією. Сучасні рекомендації щодо лікування пацієнтів із гліомами вказують на важливість максимальної хірургічної резекції зі збереженням неврологічних функцій (5, 18–20).

### ЯКІ ТЕХНІЧНІ ПРИНЦИПИ ВИКОНАННЯ РЕЗЕКЦІЙ ПІД КОНТРОЛЕМ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ГЛІОЛАНУ (GLIOLAN®)?

5-амінолевулінова кислота (АЛК) — це лікарський засіб, який служить метаболічним маркером клітин злоякісної гліоми завдяки специфічним відмінностям у його клітинному метаболізмі та який можна використовувати під час операції для ідентифікації залишків пухлини. АЛК є власним метаболітом організму на шляху біосинтезу гему (Рис. 2). Експериментальні та клінічні дослідження показали, що АЛК поглинається клітинами злоякісної гліоми, де вона перетворюється на сильно флуоресціюючі порфірини, зокрема протопорфірин ІХ (PpIX) (21).



Mitochondrion — мітохондріон

Glycine — гліцин

Succinyl CoA — сукциніл-КоА

5-ALA — 5-АЛК

Porphobilinogen — порфобіліноген

PBGD — ПБГД (порфобіліногендезаміназа)

Uroporphyrinogen III — уропорфіриноген III

Coproporphyrinogen III — копропорфіриноген III

Cytoplasm — цитоплазма

Protoporphyrinogen IX — протопорфіриноген IX

PPIX — протопорфірин IX

Ferrochelatase — ферохелатаза

Heme — гем

negative feedback — негативний відгук

Рис. 2 Шлях біосинтезу гему; накопичення PpIX після зовнішнього застосування АЛК

Екзогенне застосування АЛК дає підвишене продукування та накопичення РrIX в пухлинних тканинах епітеліального та мезенхімального походження. У головному мозку АЛК проникає в злоякісні гліоми через пропускний гематоенцефалічний бар'єр. Під фіолетово-блакитним світлом тканина пухлини вирізняється на фоні нормальної тканини завдяки червоній флуоресценції, навіть якщо ці відмінності не помітні при освітленні звичайним білим світлом. При використанні спеціально модифікованих хірургічних мікроскопів результуюча флуоресценція тканини злоякісної гліоми може бути використана для резекції цих пухлин (3, 22).

### **ХТО ПІДХОДИТЬ ДЛЯ РЕЗЕКЦІЇ ПІД КОНТРОЛЕМ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ГЛІОЛАНУ (GLIOLAN®)?**

Відповідними кандидатами на резекцію під контролем флуоресценції з використанням Гліолану (Gliolan®) є пацієнти зі злоякісними гліомами або пацієнти, у яких є серйозна підозра на наявність злоякісних гліом. Інтраопераційні криостатні зрізи настійно рекомендується дослідити щодо гістології злоякісної гліоми, так як негліальні утворення пухлини та місця запалення (грибкові або бактеріальні ураження або абсцеси, метастази, лімфома ЦНС, васкуліт, радіаційний некроз, патологічно змінена тканина мозку з реактивними астроцитами або атиповими клітинами та інше) можуть накопичувати РrIX. Деякі з цих станів (наприклад, абсцес, метастази) мають характеристики відображення такі ж, як і в злоякісних гліом (23).

В принципі, будь-який пацієнт із підозрою на наявність злоякісної гліоми, якому показана операція на зменшення об'єму пухлини, може отримати користь від інформації, яку флуоресценція надасть хірургам. Однак флуоресценція є лише одним із багатьох технічних доповнень для операції, і резекція залежить від багатьох факторів, знання про які здобуваються у ході навчання та отриманні досвіду нейрохірургів. Тому тут можна надавати лише загальні коментарі.

Флуоресценція не зменшує необхідності використання методів картування та моніторингу у пацієнтів групи ризику, оскільки пухлини пов'язані з важливими структурами мозку.

У пацієнтів, яким проводять субтотальну резекцію з мінімальними залишками патологічно зміненої тканини, флуоресценція пухлини може допомогти хірургу точно ідентифікувати та мінімізувати залишки пухлини в критичних ділянках.

Крім виявлення залишків захворювання, флуоресценція може допомогти при наближенні до глибоко розташованих пухлин або для визначення хірургічної стратегії, коли хвору тканину виявляють на ранніх стадіях під час операції.

Гліолан (Gliolan®) не слід використовувати як інструмент для встановлення діагнозу гліоми високого ступеня злоякісності, але використовувати як допоміжний засіб для проведення максимально безпечної резекції. Повідомлялося про деякі випадки флуоресценції при захворюваннях, відмінних від гліом. Диференціальна діагностика флуоресціюючих уражень, під час проведення операцій з підозрою на гліому високого ступеня злоякісності, включає: запалення, грибкову або бактеріальну інфекцію/абсцес, некротичну тканину, розсіяний склероз і нейродегенеративне демієлінізуюче захворювання (23).

## ПРАВИЛЬНЕ ДОЗУВАННЯ ТА ЧАСОВІ ІНТЕРВАЛИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ГЛІОЛАНУ (GLIOLAN®)

*Яким є обґрунтування щодо схеми лікування Гліолану (Gliolan®)?*

Резекції під контролем флуоресценції з використанням АЛК виконують із застосуванням пероральної дози 20 мг АЛК/кг маси тіла. Дексаметазон призначають за клінічними показаннями, зазвичай рекомендована доза 3 x 4 мг на день протягом 2 днів для підготовки до операції. У базовому дослідженні Гліолану (Gliolan®) дексаметазон не вводили вранці перед Гліоланом (Gliolan®) і протягом трьох годин після нього. Цей режим довів свою ефективність і може бути доцільним, щоб виключити будь-яку теоретичну взаємодію дексаметазону та гематоенцефалічного бар'єру, що може перешкоджати поглинанню АЛК. Нижчі дози Гліолану (Gliolan®) (0,2 та 2 мг/кг) були протестовані, але виявилось, що вони генерують значно меншу флуоресценцію, тому від них відмовилися (24). Те саме дослідження не виявило ніяких відмінностей у частотності побічних і важких побічних ефектів між трьома дозами.

Більш високі дози до 50 мг/кг маси тіла були протестовані в дослідженні підвищеного дозування; не було виявлено збільшення частотності побічних ефектів при 2-му ступені злоякісності або вище, та токсичність, що може встановлювати обмеження дози, не була досягнута (25). Однак повідомлялося про системні побічні ефекти при застосуванні вищих доз АЛК за іншими показаннями (26–29). Крім того, накопичення РрІХ є обмеженим, напр. 10 x АЛК дає лише 3 x загального вмісту РрІХ (площа під кривою [AUC]) та 1,6 x макс. піка РрІХ. Інші фактори, напр., інтенсивність освітлення, відіграють порівнянну або й більшу роль, ніж вміст РрІХ.

*Коли слід застосовувати пацієнтам Гліолан (Gliolan®)?*

АЛК дають пацієнтам перорально за 2-4 години до введення в анестезію.

На прикладі операцій, проведених пацієнтам, було підраховано, що індукція анестезії, розташування пацієнта, обкладання й укриття операційного поля та краніотомія зазвичай займають приблизно від 1,5 до 2 годин. Ще приблизно одна година іде на видалення чітко видимого ядра пухлини, тобто пройде 3-3,5 години від початку операції, перш ніж хірургам знадобиться флуоресцентний контроль. В одній нещодавній публікації йшлося про те, що максимальний рівень РрІХ у плазмі досягається через 7-8 годин після перорального прийому АЛК 20 мг/кг маси тіла (30). Це свідчить про те, що краще даний лікарський засіб застосовувати у раніший, а не пізніший час в рамках встановленого періоду часу. У рекомендованій пероральній дозі 20 мг/кг маси тіла співвідношення флуоресценції пухлини до нормального мозку зазвичай є високим та забезпечує чітке контрастування для візуалізації пухлинної тканини під фіолетово-блакитним світлом протягом щонайменше 9 годин.

Рівні РрІХ у плазмі швидко знижуються протягом наступних 20 годин і зовсім не виявляються через 48 годин після застосування.

Іноді можуть виникати певні затримки чи відкладення хірургічного втручання, незважаючи на застосування АЛК. Достеменно невідомо як довго корисна флуоресценція зберігається в пухлинних клітинах за межами визначеного діапазону часу для чіткого контрасту. Якщо операція затримується більш ніж на 12 годин, операцію слід перенести на наступний день або пізніше та застосувати АЛК повторно. Слід уникати повторного застосування АЛК у

той самий день, оскільки немає даних про безпеку застосування повторної дози АЛК чи специфічність дії флуоресценції при повторному застосуванні в той самий день.

### Як саме застосовувати Гліолан (Gliolan®)?

Перед застосуванням дану сполуку слід розчинити у питній воді, вона повинна бути свіжоприготовленою, щоб виключити її розпадання (Рис. 3).

Фармакокінетичні оцінки продемонстрували повне поглинання всієї дози АЛК протягом 1 години після перорального прийому, тому можна розраховувати на те, що розчин проходить через кишечник до початку індукції анестезії.



Рис. 3 Спосіб застосування АЛК

### ЯКІ АСПЕКТИ НЕОБХІДНО ВРАХОВУВАТИ ЩОДО ЗАХИСТУ ВІД СВІТЛА?

Повідомлялося про сенсibiliзацію шкіри після системного застосування АЛК з піком через 6-8 годин і тривалістю протягом приблизно 24 годин (27–29, 31, 32). Тому протягом 24 годин пацієнтам слід уникати прямого впливу сонячних променів або сильного освітлення в кімнаті. У післяопераційний період дозволяється лише слабе зовнішнє освітлення. Між часом застосування АЛК та введенням в анестезію дозволяється низький рівень зовнішнього освітлення.

Під час підготовки до операції слід уникати прямого освітлення операційними світильниками незакритої шкіри пацієнта. Найбільшому ризику можуть піддаватися ті пацієнти, у яких операція відкладається і які залишаються лежати у ліжку в лікарняній палаті та знаходяться під загрозою впливу зовнішнього світла. Обмеження щодо освітлення зберігаються протягом 24 годин після застосування АЛК.

### ЯКІ АСПЕКТИ ПОТРІБНО ВРАХУВАТИ ЩОДО ВНУТРІШНЬООПЕРАТИВНОЇ ФОТОСЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ТКАНИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ?

Спектрографічні дослідження підтверджують, що при застосуванні Гліолану (Gliolan®) у дозі 20 мг/кг у пацієнтів, які попередньо отримували стероїди, залежна від АЛК

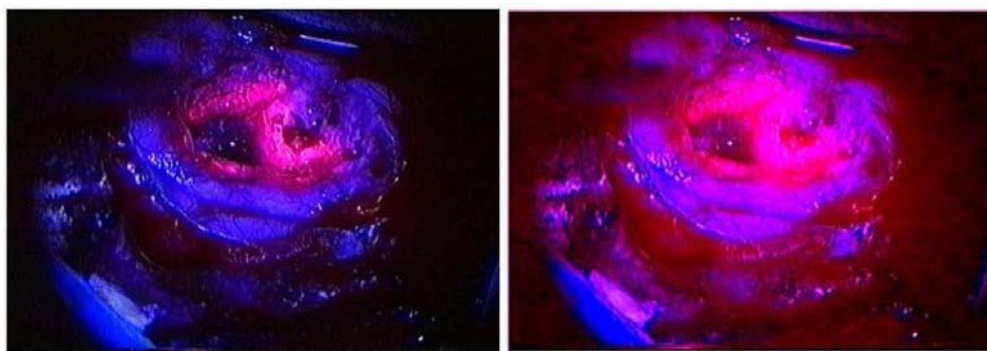


порфіринова флуоресценція не виявляється в нормальному або набряклому перифокальному мозку людини. Експериментальні результати не показали жодного ризику пошкодження здорової тканини мозку під час нейрохірургічної операції під контролем флуоресценції через фототоксичні механізми, оскільки кількість світла, необхідна для викликання фототоксичного ураження, набагато вища, ніж випромінювання від хірургічного мікроскопа (13, 33).

### ЯКЕ ОБЛАДНАННЯ НЕОБХІДНЕ?

Резекції під контролем флуоресценції з використанням Гліолану (Gliolan®) схвалені до проведення із застосуванням спеціально модифікованих хірургічних мікроскопів.

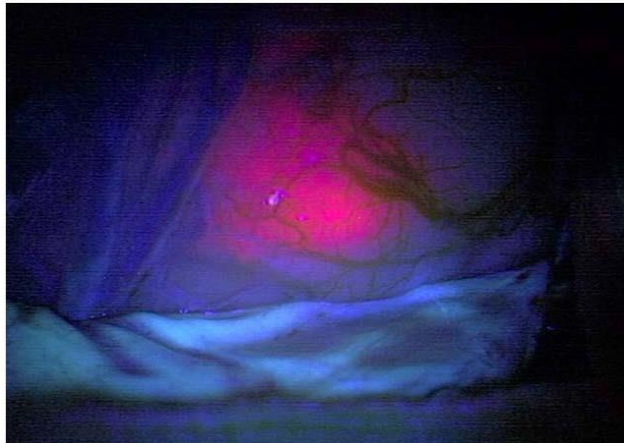
Обладнання для отримання флуоресцентних зображень необхідно адаптувати до мікроскопа. Мікроскоп має особливу комбінацію фільтрів збудження та випромінювання з невеликим перекриттям передачі (22). Завдяки перекриттю з тканини пропускається невелика частка збуджуючого світла, що надає нормальному мозку синій відтінок на відміну від яскраво-червоної порфіринової флуоресценції. Ступінь перекриття фільтрів має вирішальне значення для вдалого зображення. Якщо пропускатиме світло занадто сильне, флуоресценція порфірину не розпізнається. Якщо пропускатиме світло занадто слабе, операція ускладнюється через погану видимість деталей тканини. Крім того, слабка автофлуоресценція в червоній області спектра стає видимою, і її можна прийняти за порфіринову флуоресценцію. Нарешті, щоб візуалізувати флуоресценцію на відеоекрані з метою документування, потрібні спеціально модифіковані відеокамери. Під час операції слід покладатися на відбиток зображення, отриманий безпосередньо оком, оскільки він має найбільший діапазон сприйняття відмінностей при інтенсивності флуоресценції та вирізнення флуоресціюючих тканин із нефлуоресціюючих. За допомогою функцій камери можна довільно збільшувати підсилення та інтеграцію, щоб флуоресценція виглядала більш інтенсивною. Однак неуражена тканина мозку має легку червонувату аутофлуоресценцію, яка не сприймається ні в нормальних умовах, ні оком. Скасування посилення сигналу камери призведе до того, що нормальна тканина буде виглядати розпливчасто флуоресцентною (Рис. 4).



*Рис. 4: Надмірне підсилення або надмірна інтеграція відеосигналу, згенерованого під час резекції під контролем флуоресценції. Синя непомітна сусідня тканина адаптує червону флуоресценцію, яка представляє надмірно*

*посилена аутофлуоресценцію, а не порфіринову флуоресценцію (ліворуч: звичайний вигляд відеозображення, праворуч: надмірно підсилене зображення).*

## **ЯКІ МЕТОДИ МОЖНА ВИКОРИСТОВУВАТИ ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ВНУТРІШНЬООПЕРАТИВНИХ РИЗИКІВ?**



*Рис. 5: Флуоресценція пухлини, яка просвічується крізь кору головного мозку, що дозволяє точно спланувати початкову кортикотомію, щоб дістатися до пухлини*

Слід дотримуватися застережних рекомендацій щодо впливу світла. Нейронавігація може бути корисним додатковим інструментом для планування краніотомії або встановлення локалізації пухлин, які не досягають кортикальної поверхні. Крім того, для визначення початкової локалізації пухлини може бути використана ультразвукова сонографія. Іноді, навіть коли кортикальна поверхня не викликає підозри, перемикання на синє світло збудження може дозволити вирізнити підкіркові розширення пухлини, надаючи цінний орієнтир для початкової кортикотомії (Рис. 5). При глибокому розташуванні пухлин правильну траєкторію можна інколи визначити за допомогою флуоресценції в інфільтруючих розширеннях пухлини.

Якщо хірургічне втручання виконується в елоквентних ділянках головного мозку, слід застосовувати такі методи мінімізації ризиків щодо неврологічного дефіциту, як інтраопераційна стимуляція, краніотомії у стані свідомості або ретельна оцінка функцій (мови, моторики) за допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії (МРТ) або картування трактів волокон за допомогою трактографії. Сонографія може бути корисною для визначення утворень великої анатомії, наприклад, під час оперування скроневої пухлини, що доходять до базальних гангліїв.

Існують різні методи оперування злоякісної гліоми. Хірурги можуть прийняти рішення видалити спочатку некротичні і легко помітні солідні ділянки пухлини, переважно під білим світлом, а потім за допомогою резекції під контролем флуоресценції видалити крайові залишки пухлини. Крім того, в площині резекції вони також можуть зупинитися на флуоресціюючих краях пухлини. Для видалення пухлини можна використовувати просте відсмоктування або ультразвуковий аспіратор. Електрокаутеризація знищує поверхневу флуоресценцію. Завдяки відсмоктуванню нефлуоресціюючих залишків тканин повторно

відкривається життєво важлива флуоресціююча тканина, яку потім можна буде видалити. Кров у порожнині місця резекції гасить сигнал флуоресценції, але її можна легко забрати шляхом відсмоктування, і тим самим забезпечити якісну флуоресценцію тканини. Для демонстраційної флуоресценції не потрібно оптимізувати умови. Краще у ході операції час від часу перемикаючи вручну світло у мікроскопі зі звичайного на синє збуджуюче. Зрештою, при проведенні операцій з тривалішими періодами часу можна використовувати лише синє збуджуюче світло. Якщо неспецифічна кровоточивість стає занадто сильною і погіршує флуоресценційне маркування, для коагуляції судин використовується освітлення білим світлом з більшою деталізацією.

### **ЧИ ЗНИЩУЄ ФОТОВІДБІЛЮВАННЯ ПОРФІРИНІВ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЮ ТКАНИН ТА ЧИ ВПЛИВАЄ НА ЧУТЛИВІСТЬ?**

В умовах робочого освітлення під час операції флуоресценція спадала до 36 % за 25 хвилин для фіолетово-синього світла та за 87 хвилин для білого світла (34). Під час проведення хірургічної операції світло мікроскопа зазвичай спрямовується на невелику ділянку резекційної порожнини, тоді як інші ділянки часто покриваються згорнутою кров'ю або закриваються ватними згортками. Тим не менш, помірною флуоресценція може вибілюватись у відкритих ділянках пухлини, які не видаляються відразу та можуть бути пропущені. У цій ситуації флуоресценцію можна поновити шляхом відсмоктування та видалення поверхневих шарів клітин. Тривале засвітлення білим світлом може статися, наприклад, під час очікування, доки ділянки заморозяться.

### **НАСКІЛЬКИ ГЛИБОКО СЛІД ЗДІЙСНЮВАТИ РЕЗЕКЦІЮ**

Попередні дослідження показали, наскільки накопичення флуоресценції, отриманої від АЛК, перевищує зону контрастного підсилення, що спостерігається на МРТ (13). Флуоресценція, отримана від АЛК, виявляється більш чутливою для окреслення залишків пухлини. Дослідження також продемонстрували, що чутливість обмежується приблизно на 10 % через щільність інфільтруючих пухлинних клітин (35). Інфільтрована тканина мозку в цих ділянках може бути функціонально неповноцінною, однак це не можна припускати так в цілому. Крім того, порушення гематоенцефалічного бар'єру відносно малих молекул є необхідною умовою для поглинання АЛК мозком. Це порушення також не може вплинути на нормальну функцію внутрішнього простору. З іншого боку, навіть некритичний вихід за межі цієї області може призвести до певного неврологічного дефіциту. Також очевидно, що маніпуляції з тканинами, такі як коагуляція або зрізання, можуть призвести до ушкодження сусідніх ділянок мозку з подальшим неврологічним дефіцитом. Крім того, кровоносні судини, які забезпечують постачання крові до сусідніх, елоквентних ділянок, можуть бути пошкоджені, що може стати причиною віддаленої ішемії, що знову ж таки призводить до розвитку неврологічного дефіциту.

Хірурги повинні приймати рішення, наскільки вони готові видалити флуоресціюючу тканину. Значення застосування АЛК не повинно домінувати над розумінням важливості збереження церебральної анатомії, судинного забезпечення та функції тієї ділянки мозку, в якій виконуються резекції.

## ЯК ВИЗНАЧИТИ ПАЦІЄНТІВ ГРУПИ РИЗИКУ ЩОДО НЕВРОЛОГІЧНИХ ДЕФІЦИТІВ ПІД ЧАС ВИКОРИСТАННЯ РЕЗЕКЦІЇ ПІД КОНТРОЛЕМ ФЛУОРЕСЦЕНЦІЇ

У базовому дослідженні Гліолану (Gliolan®) було виявлено, що серйозні порушення мови або рухових функцій могли спостерігатися у тих пацієнтів, у яких наявні неврологічні порушення мови або моторики не зникали у відповідь на попереднє лікування стероїдами (13). Однак методи картування чи моніторингу щодо цих пацієнтів не використовувалися.

Пацієнтів, які не показували відновлення критичних функцій після попереднього лікування стероїдами, не слід оперувати за допомогою резекцій під контролем флуоресценції, або, якщо можна ідентифікувати елоквентну ділянку мозку, що піддається ризику (чи то за допомогою дооперативної функціональної візуалізації, чи то за допомогою методів інтраопераційного картування), резекції у критичних ділянках проводити не слід.

Навіть якщо елоквентні ділянки не уражені безпосередньо, але розташовані поблизу пухлини, що має контрастне підсилення, слід вжити усіх можливих заходів для зниження ризику, як наприклад, інтраопераційний моніторинг або методи картування та ретельне доопераційне планування.

### ПІДВОДНІ КАМЕНІ

1. У деяких дослідженнях резекцій під контролем флуоресценції з використанням АЛК описувалися випадки неповного видалення пухлин, коли їх анатомічне розташування не перешкоджало їх повній резекції. Аналіз зображень цих пацієнтів виявив їх загальну проблему — проблему нависаючих країв (Рис. 6). Під час резекції хірурги прагнуть підрізати кору, залишаючи таким чином залишки пухлини під краями; тобто, те, що знаходиться за межами прямого поля зору хірурга.

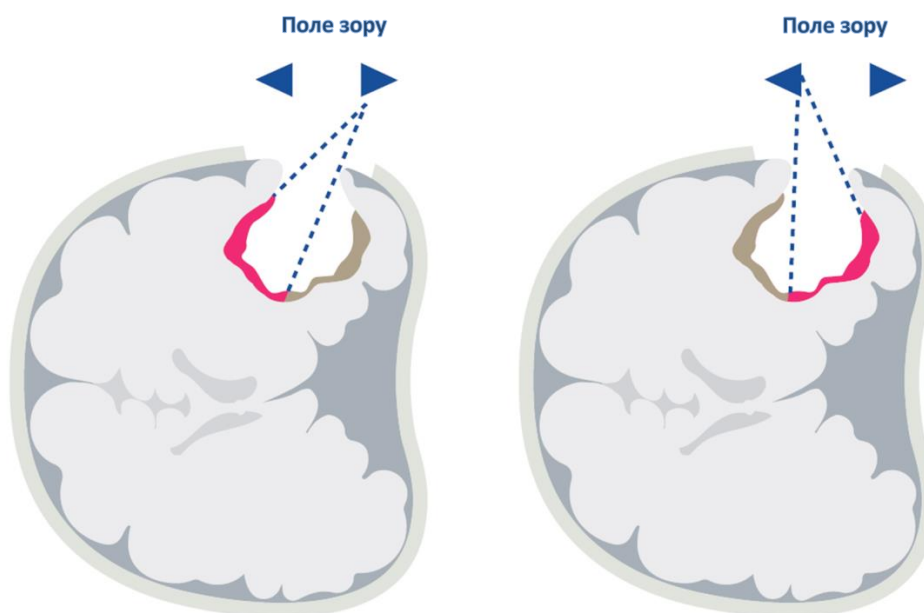


Рис. 6: Краї, що нависають, можуть закривати лінію видимості залишків пухлини

2. Другу проблему часто можна спостерігати у пухлинах з кістозними частинками та тонкими краями підсилення. Розкриття кіст призводить до руйнування частин пухлини, які в деяких випадках можна і пропустити (Рис. 7).

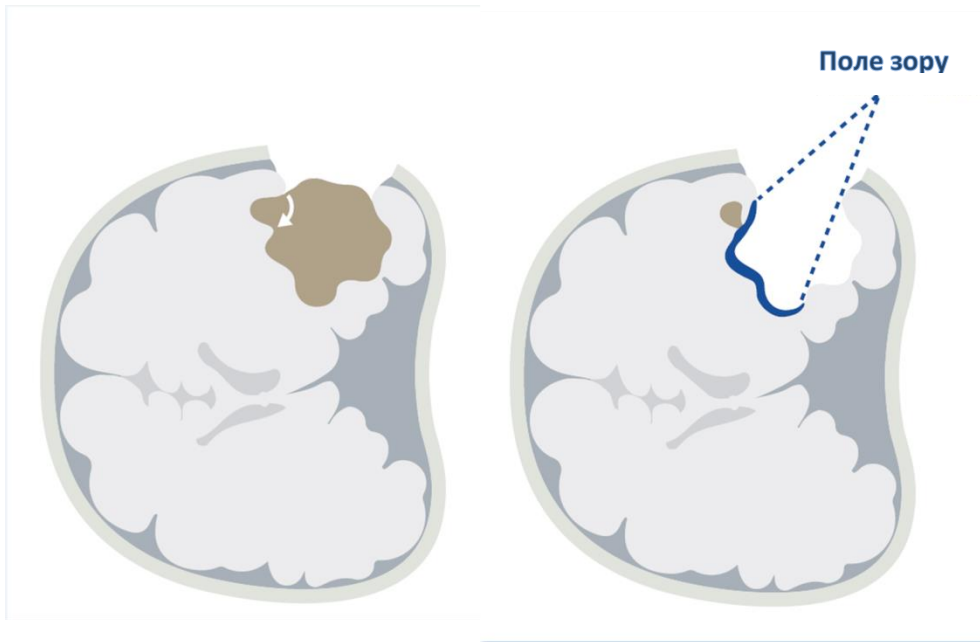


Рис. 7: Кісти, які руйнуються

3. Неправильна краніотомія визначена як основний фактор, що перешкоджає повній резекції контрастованої пухлини.
4. Інші підводні камені спостерігалися і тоді, коли гістологія пацієнтів не підтверджувала наявності підозрюваної злоякісної гліоми; наприклад, коли вони мали абсцес, метастази, васкуліт чи лімфому (36). Як абсцеси, так і метастази іноді оточені областю зі слабким неспецифічним накопиченням флуоресценції. У пацієнтів з лімфомою та некротичним васкулітом також спостерігалось сильне накопичення флуоресценції в межах цих уражень, можливо, пов'язане зі скупченням запальних чи неопластичних клітин. У будь-яких незрозумілих випадках рекомендується отримати заморожені зрізи на ранній стадії процедури, щоб запобігти непотрібній резекції у місцях нехірургічних уражень. Також перед тією чи іншою операцією для уточнення діагнозу щодо неоднозначних МРТ-зображень можна провести стереотактичну біопсію.
5. У деяких випадках із гліосаркомою спостерігалось досить невелике накопичення флуоресценції у тих ділянках пухлини, де знаходилася переважно її щільна текстура, а інфільтрація пухлини за її межами виявляла саме ту очікувану флуоресценцію.
6. Надто слабка флуоресценція була пов'язана з перестарілими ксеноновими лампами. Систему слід ретельно перевіряти перед встановленням мікроскопа,

щоб завчасно виявити несправність і запобігти невиправданим затримкам під час процедури.

7. Певну роль відіграє й геометрія освітлення. Зі збільшенням відстані відбувається експоненціальне зниження інтенсивності збуджуючого світла, тому відстань має бути невеликою, якщо це можливо. Якщо резекція виконується через недостатню кортикотомію, світло, що потрапляє у порожнину, може бути обмеженим (Рис. 8).

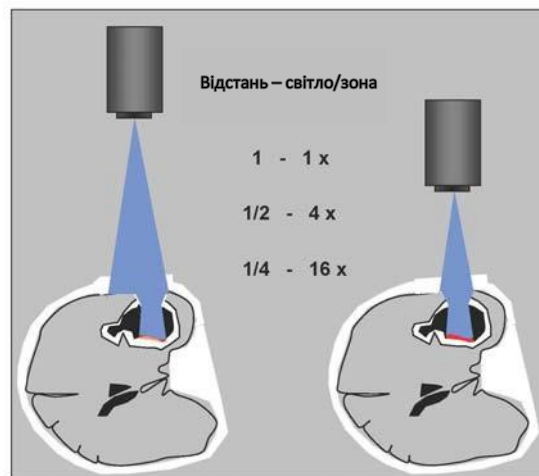


Рис. 8: Експоненціальне зменшення світла зі збільшенням відстані до флуоресцентної тканини, що є причиною низької інтенсивності флуоресценції. Крім того, при недостатній кортикотомії світло ілюмінаційного освітлення затіняється, що також призводить до низької інтенсивності флуоресценції.

При тривалій резекції сигнал флуоресценції збільшується; це, ймовірно, пов'язано із прогресивним розширенням підхідного коридору у корі. Розташування мікроскопа таким чином, щоб світло падало максимально перпендикулярно до поверхні резекції, збільшує розвиток флуоресценції.

8. Нарешті, зовнішнє світло в операційній також заважатиме необхідному сигналу флуоресценції. Неонове освітлення має значну кількість червоного та інфрачервоного світла. Червоне випромінювання вибірково посилюється діагностичним обладнанням і, таким чином, спричинює почервоніння непухлинної тканини, яка зазвичай має бути синьою. Цю проблему можна розпізнати, коли нормальна кортикальна поверхня має загальний червонуватий відтінок. Стандартні хірургічні лампи зазвичай фільтруються у червоному та інфрачервоному випромінюванні. Під час процедури рекомендується повністю вимикати неонове підсвічування, а хірургічні світильники направляти від операційної порожнини на лотки з інструментами. Операційні повинні бути затемнені від денного світла.

**5-Амінолевулінової кислоти гідрохлорид (Гліолан (Gliolan®))** Дата: 24.07.2023

Номер версії: 3

Навчальний посібник

Сторінка: 15/18

## **ЯКИЙ БАЛАНС КОРИСТЬ/РИЗИК ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ГЛІОЛАНУ (GLIOLAN®)?**

Немає сумніву, що використання флуоресцентного контролю після перорального застосування АЛК підвищує візуалізацію пухлини та швидкість повної радіологічної резекції пухлини, як це було переконливо продемонстровано в дослідженні MC-ALS.3/GLI (13).

Крім того, у рамках цього дослідження було вперше продемонстровано у великому проспективному рандомізованому (до хірургічного втручання) клінічному дослідженні фази III, що таке більш агресивне видалення пухлини надає значну перевагу по відношенню до рівня виживаності без прогресування (13).

У порівнянні з контрольною групою, приблизно вдвічі більше пацієнтів в експериментальній групі не мали прогресування через 6 місяців. Додаткові аналізи часу відносно події з прогресуванням пухлини, що визначається відповідно до критеріїв Макдональда, чітко показують, що це збільшення рівня виживаності без прогресування в експериментальній групі не врівноважується погіршенням неврологічних результатів (13). Сьогодні із накопиченням більшого досвіду було розроблено метод та знайдено більше доказів щодо впливу АЛК на обсяг резекції та ступінь виживаності у пацієнтів з гліомами (37, 38).

Зовсім недавно збільшилось розуміння того, що методи картографування та моніторингу є цінними інструментами для максимізації безпечних резекцій у хірургії гліом (39). Незважаючи на те, що ефективність АЛК щодо знаходження залишків пухлинної тканини залишилася незмінною, застосування методів картографування та моніторингу буде й надалі допомагати підвищувати безпеку цього методу.

## **ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ІНФОРМУВАННЯ ПРО ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.**

Просимо повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції, пов'язані із застосуванням лікарського засобу **ГЛІОЛАН** до відділу фармаконагляду та реєстрації лікарських засобів ТОВ «Медак Україна» електронною поштою на адресу: [info@medac.ua](mailto:info@medac.ua).

Також про підозрювані побічні реакції слід повідомляти відповідно до вимог Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 19 грудня 2016 року за №1649/29779 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року № 996) слід повідомляти про усі підозрювані побічні реакції до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Контактний центр компанії**

Контактні дані представництва Заявника в Україні

ТОВ «Медак Україна»

08162, Україна, смт. Чабани

вул. Машинобудівників, 1

+38 044 499 37 55

[info@medac.ua](mailto:info@medac.ua)

#### ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

1. Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ. Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 1993; 78(5):767–75.
2. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95(2):190–8.
3. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000; 93(6):1003–13.
4. Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 1994; 34(1):45-60; discussion 60-1.
5. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S et al. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(11):1537–70.
6. Ushio Y, Kochi M, Hamada J, Kai Y, Nakamura H. Effect of surgical removal on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005; 45(9):454-60; discussion 460-1.
7. Tang S, Liao J, Long Y. Comparative assessment of the efficacy of gross total versus subtotal total resection in patients with glioma: A meta-analysis. *Int J Surg* 2019; 63:90–7.
8. Stummer W, Reulen H-J, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn J-C et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008; 62(3):564-76; discussion 564-76.
9. Bricolo A, Turazzi S, Cristofori L, Gerosa M, Grosslercher JC, Talacchi A et al. Experience in "radical" surgery of supratentorial gliomas in adults. *J Neurosurg Sci* 1990; 34(3-4):297–8.
10. Obwegeser A, Ortler M, Seiwald M, Ulmer H, Kostron H. Therapy of glioblastoma multiforme: a cumulative experience of 10 years. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 137(1-2):29–33.
11. Li X-Z, Li Y-B, Cao Y, Li P-L, Liang B, Sun J-D et al. Prognostic implications of resection extent for patients with glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *J Neurosurg Sci* 2017; 61(6):631–9.
12. Van den Bent MJ, Stupp R, Mason W, et al. Impact of the extent of resection on overall survival in newly-diagnosed glioblastoma after chemoirradiation with temozolamide: further analysis of EORTC study 26981. In: *Eur J Cancer Suppl.* p. 134.
13. Final Study Report MC-ALS.3/GLI. medac; 2006.
14. Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, Greenspoon J, Farrokhyar F, Yarascavitch B et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 2015; 17(6):868–81.



15. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL, Lang FF, Suki D, Sawaya RE. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol* 2014; 32(8):774–82.
16. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma-results from the DIRECTOR trial. *Neuro Oncol* 2016; 18(4):549–56.
17. Lu VM, Goyal A, Graffeo CS, Perry A, Burns TC, Parney IF et al. Survival Benefit of Maximal Resection for Glioblastoma Reoperation in the Temozolomide Era: A Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2019; 127:31–7.
18. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18(3):170–86.
19. Sulman EP, Ismaila N, Chang SM. Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *J Oncol Pract* 2017; 13(2):123–7.
20. Farrell C, Shi W, Bodman A, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of emerging developments in the management of newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 2020; 150(2):269–359.
21. Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O et al. In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 1998; 45(2-3):160–9.
22. Stummer W, Stepp H, Möller G, Ehrhardt A, Leonhard M, Reulen HJ. Technical principles for protoporphyrin-IX-fluorescence guided microsurgical resection of malignant glioma tissue. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140(10):995–1000.
23. La Rocca G, Sabatino G, Menna G, Altieri R, Ius T, Marchese E et al. 5-Aminolevulinic Acid False Positives in Cerebral Neuro-Oncology: Not All That Is Fluorescent Is Tumor. A Case-Based Update and Literature Review. *World Neurosurg* 2020; 137:187–93.
24. Final study report MC-ALS.8-I/GLI. Clinical phase I/II study on 5-aminolevulinic acid hydrochloride (5-ALA) for fluorescence-guided resection of malignant gliomas.; 2005 2005 Jun 9.
25. Cozzens JW, Lokaitis BC, Moore BE, Amin DV, Espinosa JA, MacGregor M et al. A Phase 1 Dose-Escalation Study of Oral 5-Aminolevulinic Acid in Adult Patients Undergoing Resection of a Newly Diagnosed or Recurrent High-Grade Glioma. *Neurosurgery* 2017; 81(1):46–55.
26. Herman MA, Webber J, Fromm D, Kessel D. Hemodynamic effects of 5-aminolevulinic acid in humans. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 1998; 43(1):61–5.
27. Fan KFM, Hopper C, Speight PM, Buonaccorsi G, MacRobert AJ, Bown SG. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Cancer* 1996; 78(7):1374–83.

28. Regula J, MacRobert AJ, Gorchein A, Buonaccorsi GA, Thorpe SM, Spencer GM et al. Photosensitisation and photodynamic therapy of oesophageal, duodenal, and colorectal tumours using 5 aminolaevulinic acid induced protoporphyrin IX--a pilot study. *Gut* 1995; 36(1):67–75.
29. Míkvy P, Messmann H, Regula J, Conio M, Pauer M, Millson CE et al. Sensitization and photodynamic therapy (PDT) of gastrointestinal tumors with 5-aminolaevulinic acid (ALA) induced protoporphyrin IX (PPIX). A pilot study. *Neoplasma* 1995; 42(3):109–13.
30. Kaneko S, Suero Molina E, Ewelt C, Warneke N, Stummer W. Fluorescence-Based Measurement of Real-Time Kinetics of Protoporphyrin IX After 5-Aminolevulinic Acid Administration in Human In Situ Malignant Gliomas. *Neurosurgery* 2019; 85(4):E739-E746.
31. Ackroyd R, Brown N, Vernon D, Roberts D, Stephenson T, Marcus S et al. 5-Aminolevulinic acid photosensitization of dysplastic Barrett's esophagus: a pharmacokinetic study. *Photochem Photobiol* 1999; 70(4):656–62.
32. Tope WD, Ross EV, Kollias N, Martin A, Gillies R, Anderson RR. Protoporphyrin IX Fluorescence Induced in Basal Cell Carcinoma by Oral  $\delta$ -Aminolevulinic Acid. *Photochem Photobiol* 1998; 67(2):249.
33. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology* 2006; 7(5):392–401.
34. Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 1998; 42(3):518-25; discussion 525-6.
35. Stummer W, Tonn J-C, Goetz C, Ullrich W, Stepp H, Bink A et al. 5-Aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging. *Neurosurgery* 2014; 74(3):310-9; discussion 319-20.
36. Tonn J-C, Stummer W. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. *Clin Neurosurg* 2008; 55:20–6.
37. Hadjipanayis CG, Widhalm G, Stummer W. What is the Surgical Benefit of Utilizing 5-Aminolevulinic Acid for Fluorescence-Guided Surgery of Malignant Gliomas? *Neurosurgery* 2015; 77(5):663–73.
38. Lakomkin N, Hadjipanayis CG. Fluorescence-guided surgery for high-grade gliomas. *J Surg Oncol* 2018; 118(2):356–61.
39. Witt Hamer PC de, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30(20):2559–65.