

3. Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор) / П.Е. Максимова, Е.П. Голубинская, Б.Д. Сеферов, Е.Ю. Зяблицкая // Колопроктология. – 2023. – Т. 22. – № 2. – С. 160–171.
4. Верещак, В.В. Зубчатые образования толстой кишки. Актуальный обзор / В.В. Верещак, И.Н. Юричев // MD-Онко. – 2023. – № 3 (1). – С. 30–37.
5. Парыгина, М.Н. Зубчатые образования толстой кишки: особенности морфологии и молекулярный паттерн / М.Н. Парыгина, К.Г. Забудская // Молодой ученый. – 2018. – № 1 (187). – С. 40–45.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Рак прямой кишки». – 2022. – 105 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/554_3 (дата обращения: 24.03.2025). Текст: электронный.

Сведения об авторах

А.С. Жариков* – студент

Д.Э. Сорокина – студент

И.Е. Валамина – кандидат медицинских наук, доцент

Н.Д. Сорокина – врач-патологоанатом

Information about the authors

A.S. Zharikov* – Student

D.E. Sorokina – Student

I.E. Valamina – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

N.D. Sorokina – Pathologist

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

alexey.zharikov.nt@gmail.com

УДК: 616.71

ПРИМЕНЕНИЕ КОНФОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ЭНДОМИКРОСКОПИИ ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОБЗОР ДОКЛИНИЧЕСКОГО И КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ CONVIVO, ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Ланг Катарина Дмитриевна, Ануфриева Софья Алексеевна, Сысуева Дарина Дмитриевна
Кафедра анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Система ZEISS CONVIVO представляет собой инновационный инструмент, который позволяет нейрохирургам в реальном времени отличать опухолевую ткань от здоровой. **Цель исследования** – предоставить систематический обзор на обновленную информацию о фактическом доклиническом и клиническом применении ZEISS CONVIVO в нейрохирургии. **Материал и методы.** Проводился поиск и отбор статей в MEDLINE (PubMed), Google Academy. **Результаты.** У системы CONVIVO есть как плюсы, так и минусы. Самое главное, что система имеет точность визуализации в режиме реального времени, что является достаточно удобным для проведения высокоточных операций. **Выводы.** Система CONVIVO может определенно помочь в получении надежной интраоперационной диагностики во время резекции ГБМ и получении более глубокого представления о характерной гистологической картине на границе опухоли.

Ключевые слова: конфокальная лазерная эндомикроскопия, CONVIVO, опухоли головного мозга, флуоресцеин натрия, нейрохирургия, глиома.

APPLICATION OF CONFOCAL LASER ENDOMICROSCOPY FOR INTRAOPERATIVE IMAGING OF BRAIN TUMORS: REVIEW OF THE PRECLINICAL AND CLINICAL USE OF CONVIVO, ACHIEVEMENTS, PROBLEMS, PROSPECTS

Lang Katarina Dmitrievna, Anfurieva Sofia Alekseevna, Sysueva Darina Dmitrievna.
Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The ZEISS CONVIVO system is an innovative tool that allows neurosurgeons to distinguish tumor tissue from healthy tissue in real time. **The aim of the study** is to provide a systematic review of updated information on the actual preclinical and clinical use of ZEISS CONVIVO in neurosurgery. **Material and methods.** There was a search and selection of articles in MEDLINE (PubMed), Google Academy. **Results.** The CONVIVO system has both pros and cons. The most important thing is that the system has real-time visualization accuracy, which is convenient enough for high-precision operations. **Conclusions.** The CONVIVO system can definitely help in obtaining reliable intraoperative

diagnosis during GBM resection and obtaining a deeper understanding of the characteristic histological picture at the tumor border.

Keywords: confocal laser endomicroscopy, CONVIVO, brain tumors, sodium fluorescein, neurosurgery, glioma.

ВВЕДЕНИЕ

Интраоперационная диагностика, основанная на анализе замороженных срезов, является золотым стандартом, но имеет свои временные ограничения и зависит от наличия патологоанатомов в операционной, что часто замедляет процесс получения результатов и может поставить под угрозу успешное завершение операции. Переход на цифровые платформы, интегрированные с современными оптическими системами, может значительно ускорить диагностику.

В условиях, когда быстрые и точные результаты интраоперационного гистологического анализа могут существенно повлиять на исход хирургического вмешательства, внедрение высоких технологий, таких как конфокальная лазерная микроскопия, открывает новые горизонты для нейрохирургов.

Система ZEISS CONVIVO, использующая флуоресцеин натрия для улучшения визуализации структур мозга, представляет собой инновационный инструмент, который позволяет нейрохирургам в реальном времени отличать опухолевую ткань от здоровой. Ранняя диагностика и более точная оценка состояния тканей могут позволить нейрохирургам проводить более радикальные резекции и повышать шансы пациентов на успешное восстановление [1].

Исследования направлены на систематизацию существующих данных о применении конфокальной лазерной микроскопии в нейрохирургии и создание основ для дальнейшего внедрения этих технологий в более частую практику для улучшения общих результатов оперативного лечения пациентов с опухолями головного мозга.

Цель исследования - предоставить систематический обзор на обновленную информацию о фактическом доклиническом и клиническом применении ZEISS CONVIVO для интраоперационной визуализации опухолей головного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Осенью 2024 года был проведен всесторонний поиск литературы, включив в нее статьи, опубликованные к этому времени. Поиск в MEDLINE (PubMed), Google Academy проводился с использованием следующих строк поиска в поле "Название/аннотация": "эндомикроскопия И нейрохирургия", "эндомикроскопия И глиома", «Convivo И глиома», «Convivo И опухоль головного мозга», «Convivo И нейрохирургия».

Всего было найдено 942 совпадений в результате поиска среди двух баз данных (Pubmed-7, Google Academy-935). Среди найденных нами работ 28 работ были полностью отсеяны с чтением названий и аннотаций, удалением дубликатов. Наконец, 9 полнотекстовых статей были рассмотрены на соответствие требованиям, и все они были признаны подходящими для окончательного анализа рецензирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как у всех инструментов у системы CONVIVO имеются как положительные, так и отрицательные аспекты использования [2].

Плюсы:

- Точность визуализации в режиме реального времени, что является достаточно удобным для проведения высокоточных операций. Конфокальная лазерная технология показала себя как метод, способный предоставлять микроскопическую информацию о тканях в режиме реального времени, и по этим причинам она уже включена в общую клиническую практику в нейрохирургических областях [3].

- Возможность использования этой системы с другими методами диагностики, например, МРТ и КТ.

- Чувствительность и быстрота получения ответа от такой системы могут влиять на принятие нейрохирургических решений, особенно на предполагаемых краях полости резекции опухоли. Гистология in vivo в режиме реального времени может способствовать лучшей и

более быстрой визуализации границы опухоли на микроскопическом уровне. Ошибки и неточности, связанные с процедурами отбора проб, являются распространенной проблемой при анализе замороженных срезов. Кроме того, система улучшила понимание анатомического строения и микроциркуляции в области хирургического вмешательства, так как при исследовании замороженных срезов можно было наблюдать артефакты, которые мешали правильной диагностике [10,11].

- Удобство использования. Пользователи отмечают достаточно удобный интерфейс, даже есть возможность управления голосом или жестами (благодаря этому система становится более доступной для врачей во время операций).

- Документация является важным аспектом проведенной операции, для того чтобы было проще анализировать результаты. Система CONVIVO облегчает введение документации и отчетности по операциям.

Более того, поскольку все данные собираются и хранятся в цифровом виде, электронная передача изображений удаленным невропатологам может обеспечить телепатологию в режиме реального времени с постановкой диагноза на стенде. Наконец, легкодоступные цифровые изображения могут быть использованы для расширенного анализа изображений с использованием искусственного интеллекта.

Минусы:

- CLE требует введения флуоресцентных контрастных средств (например, внутривенный FNa) непосредственно перед хирургической процедурой или во время неё [6,7].

- Обучение может занять достаточно много времени и ресурсов у медицинского персонала.

- Стоимость самой системы и установки является большим финансовым вложением.

- Технические сбои могут происходить в процессе работы с системой, поэтому важно иметь специалистов, знающих механизм системы.

- Из-за технических сбоев может пострадать конфиденциальность данных, может происходить утечка информации.

- Не все врачи смогут принять данное нововведение в свою практику. В настоящее время только три центра проводят более крупные клинические испытания (многоцентровое исследование в Германии: INVIVO, NCT04597801; исследование в Берне, Швейцария: CLEBT, NCT04280952; исследование в Милане, Италия: Совет по обзору Besta Institute, устный No 72/2020).

В нейрохирургии система CONVIVO все еще далека от рутинного использования, но в последние годы она была предложена в этой области.

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм действия системы CONVIVO (Рис. 1). Лазерный луч с определенной длиной волны фокусируется на точке внутри объекта на определенной глубине Z. Флуоресцентный краситель, который находится в исследуемой ткани, возбуждается лазерным светом, и флуоресценция собирается системой линз и фокусируется на кончике отсканированного оптического волокна, которое действует как конфокальная дыра, отклоняющая свет, отличный от света от заданной глубины Z. Затем флуоресцентный свет передается к конфокальному процессору через оптическое волокно через оптоволоконный оптический ответвитель и в детектор, который синхронно отбирает флуоресценцию, обеспечивая электрическое представление интенсивности света, которое записывается в виде цифрового образца. Цифровые образцы конструируются в кадр изображения, который отправляется через цифровой интерфейс на компьютер интеграции. Компьютер интеграции использует специальное программное обеспечение для передачи данных изображения на монитор для отображения и дальнейшего анализа [8].

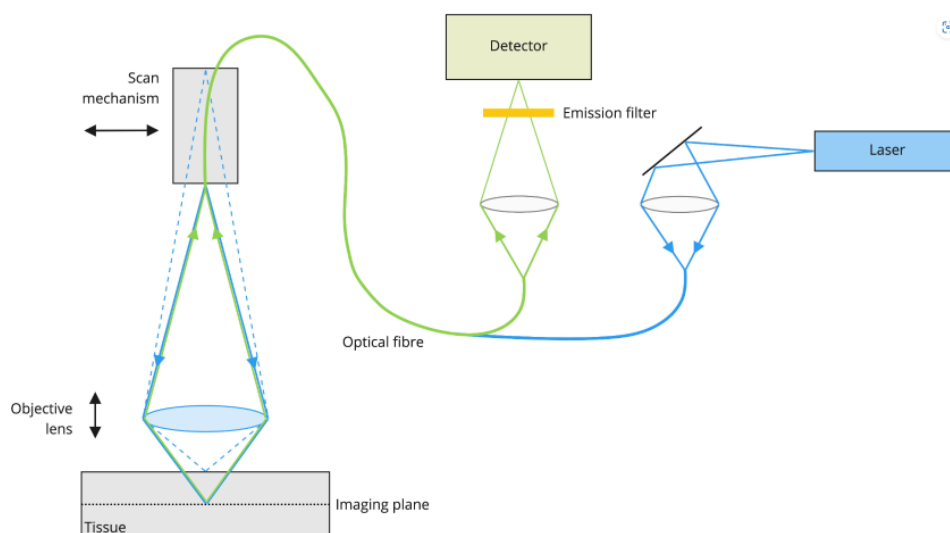


Рис. 1. Механизм действия системы CONVIVO

CONVIVO был изучен на животных моделях и в исследованиях на людях *ex vivo* и *in vivo* с многообещающими результатами.

Исследования на животных (мыши, крысы, свиньи) подтвердили, что CLE с оценкой нейропатологии в режиме реального времени может повысить эффективность резекции опухоли головного мозга, потенциально сокращая время, необходимое в операционной [9]. В лабораторной оценке диагностической точности CLE в модели глиомы мыши нейропатологи смогли отличить опухоль от неопухолевой ткани с точностью 90%, специфичностью 86% и чувствительностью 96% [10].

Ряд клинических исследований на людях, включая оценки *ex vivo* и *in vivo*, оценили полезность CLE для внутриоперационной дифференциальной диагностики в режиме реального времени. CLE, позволила невропатологам отличить глиомы от нормальной ткани мозга и неглиальных опухолей.

В исследовании с ранней версией текущей системы ZEISS CONVIVO CLE у 31 пациента с различными опухолями мозга (в основном менингиомами и метастатическими глиомами) нейрохирургическая группа смогла идентифицировать глиомы высокой степени тяжести и определить поля опухоли внутри операции [11].

Впечатляющих результатов достигло исследование на 47 пациентах, в общей сложности было проанализировано 122 биопсии. Авторы обнаружили положительную прогностическую ценность оптической биопсии CLE на уровне 97% для всех образцов и 98% для глиом. Специфичность составила более 90%. Кроме того, авторы описали улучшенный процент качества точно диагностированных изображений (67% против 93%) в тех случаях, когда вторая инъекция SF была выполнена во время операции, впервые предположив, что повторное введение SF во время хирургической процедуры может повысить диагностическую ценность изображений [12].

В серии случаев, основанной на 50 резекциях опухолей, результаты интраоперационного CLE хорошо коррелировали с традиционной гистологией, в слепом субанализе 26 (92,9%) из 28 поражений были диагностированы правильно [11].

В другом исследовании рассмотрены три случая, где, несмотря на различия в диагнозе, были выявлены характерные признаки глиобластомы, такие, как некроз и опухолевая инфильтрация. При сравнении системы CONVIVO с замороженными срезами была достигнута довольно высокая степень соответствия (80%), в отличие от стандартной гистологии (66,7%) [1].

Перспективная хирургическая оценка CLE в режиме реального времени у 74 пациентов обеспечила гистологическую специфику и чувствительность для глиом и менингиом, которые были сопоставимы со стандартными оценками с помощью гистопатологии замороженного сечения.

В 2021 году Хёне и его коллеги опубликовали исследование об осуществимости, безопасности и потенциальном применении CLE. Они выполнили SF-FGS и CLE-визуализацию у 12 пациентов с различными злокачественными новообразованиями ЦНС с использованием 10% SF в дозе 5 мг/кг [13].

В проспективном исследовании с участием 30 пациентов включало 13 глиом, 5 менингиом, 6 других первичных опухолей, 3 метастазы и 4 случая с реактивной мозговой тканью после предыдущей резекции, химио- или лучевой терапии. По всем образцам диагностическая точность, чувствительность и специфичность, о которых сообщалось при КЛЭ по сравнению с замороженным срезом, составили 94%, 94% и 100%; в сравнении с постоянной гистологией 92%, 90% и 94% соответственно. Невропатолог может интерпретировать изображения CLE в 97% случаев (29 из 30) [14].

Пример случая ГБМ *in vivo*, проанализированный с помощью CONVIVO. (А) Предоперационные снимки МРТ левого теменно-височного GBM. (В) Стиллет CONVIVO размещается в центре опухоли. (С) CONVIVO и гистологические снимки места, где была получена оптическая биопсия с помощью CONVIVO. Можно увидеть неупорядоченные группы клеток темных ядер, а также стромальный компонент среди них. Область низкой флуоресценции на CONVIVO, возникающая в некротических частях опухоли, видна в правом нижнем углу панели (С). Ее гистологический аналог (D). (Рис. 2)

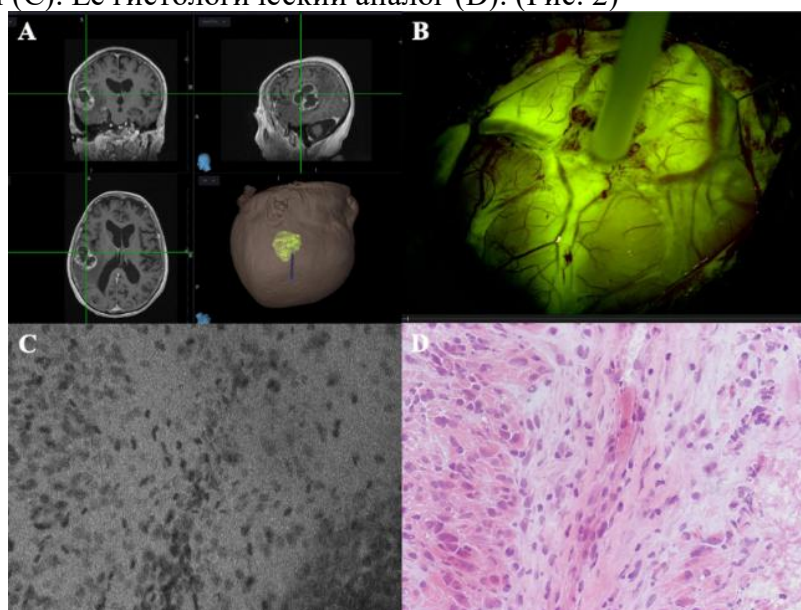


Рис. 2. Пример случая ГБМ *in vivo*

ВЫВОДЫ

1. Проанализированные публикации показывают многообещающую диагностическую эффективность CONVIVO по сравнению со стандартными методами в гистопатологии.

2. Цифровая биопсия может не только упростить клинические процессы во время операций на головном мозге, но и улучшить результаты лечения и выживаемость пациентов, устраняя необходимость в удалении тканей для анализа и повышая вероятность полного удаления опухоли.

3. В настоящее время три центра проводят более крупные клинические испытания (многоцентровое исследование в Германии: INVIVO, NCT04597801; исследование в Берне, Швейцария: CLEBT, NCT04280952; исследование в Милане, Италия: Совет по обзору Besta Institute, устный No 72/2020), уделяя особое внимание согласованию CLE с окончательным гистопатологическим анализом. Их результаты помогут в дальнейшем совершенствовании протоколов в различных исследованных опухолевых образованиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Флуоресцентная конфокальная лазерная эндомикроскопия *ex vivo* (система CONVIVO®) у пациентов с глиобластомой: результаты проспективного исследования / Ф. Ачерби, Б. Полло, К. Де Лаурентис [и др.] // Рубежи в онкологии. – 2020. – Т. 10. – С. 606574.

2. Интраоперационная конфокальная лазерная эндомикроскопия при опухолях головного мозга - потенциал и проблемы с невропатологической точки зрения / Т. Марагку, К. Квинт, Б. Полло [и др.] // Бесплатный невропатол. – 2022. – Т. 3. – С. 3-24.
3. Конфокальная лазерная эндомикроскопия для интраоперационной оценки опухоли: разработка концептуальной модели для оценочного исследования / М. Фоттелер, Л. Хенингер, Ф. Холл [и др.] // Видение медицинской информатики: от данных через информацию к знаниям. – 2019. – С. 376-379.
4. Диагностическая точность цитологического мазка и замороженного среза при глиоме / А. Зин, А. Мат, С. Зулькарнайн [и др.] // Азиатско-Тихоокеанский журнал по профилактике рака: APJCP. – 2019. – Т. 20. - № 2. – С. 321.
5. Точность диагностики опухолей головного мозга с помощью замороженного сечения: 11-летний опыт работы в центре третичной медицинской помощи / Ф.Н. Обейдат, Х.А. Авад, А.Т. Мансур [и др.] // Turk Neurosurg. – 2019. – Т. 29. - № 2. – С. 242-246.
6. Повторное введение флуоресцеина натрия улучшает интерпретацию изображений во время интраоперационной конфокальной лазерной эндомикроскопии опухолей головного мозга ex vivo / И. Абрамов, А.Б. Друг, Е. Белых [и др.] // Frontiers in oncology. – 2021. – Т. 11. – С. 668661.
7. Высокая доза флуоресцеина позволяет получить необычную конфокальную эндомикроскопическую визуализацию глиомы низкой степени злокачественности / Е. Белых, Н.Р. Онака, Х. Чжао [и др.] // Frontiers in neurology. – 2021. – Т. 12. – С. 668656.
8. Конфокальная лазерная визуализация в нейрохирургии: всесторонний обзор доклинических и клинических применений CONVIVO на основе флуоресцеина натрия / Ф. Рестелли, А.М. Матис, Дж. Хёне [и др.] // Рубежи в онкологии. – 2022. – Т. 12. – С. 998384.
9. Прогресс в области конфокальной лазерной эндомикроскопии для нейрохирургии и технические нюансы визуализации опухолей головного мозга с помощью флуоресцеина / Е. Белых, Е. Миллер, У.А. Каротен [и др.] // Фронт. – 2019. – Т. 9. - №554.
10. Диагностическая точность конфокального лазерного эндомикроскопа для дифференциации in vivo между нормальной поврежденной и опухолевой тканью при резекции глиомы под контролем флуоресцеина: лабораторное исследование / Е. Белых, Э.Дж. Миллер, А.А. Патель [и др.] // Мировая нейрохирургия. – 2018. – Т. 115.
11. Новый протокол исследования для оценки in vivo диагностики опухолей и микроскопической инфильтрации опухоли в полости резекции опухолей центральной нервной системы с помощью нового миниатюрного конфокального эндомикроскопа (системы CONVIVO) / Ф. Рестелли, Э.Маццапиччи, Б. Полло [и др.] // Журнал нейрохирургических наук. – 2023. – Т. 67. - № 3. – С. 280-287.
12. Интраоперационная конфокальная лазерная эндомикроскопия ex vivo исследование микроструктуры тканей во время флуоресцентной хирургии опухолей головного мозга / Е. Белых, Х. Чжао, Б. Нго [и др.] // Рубежи в онкологии. – 2020. – Т. 10. – С. 599250.
13. Интраоперационная визуализация опухолей головного мозга с помощью флуоресцеина: конфокальная лазерная эндомикроскопия в нейрохирургии. Клинический и пользовательский опыт / Й. Хёне, К.М. Шебеш, С. Зубаа [и др.] // Нейрохирургический фокус. – 2021. – Т. 50. - № 1. – С. E19.
14. Интраоперационная конфокальная лазерная эндомикроскопия: перспективное исследование возможности применения системы для лечения опухолей головного мозга в клинических условиях / И. Абрамов, М.Т. Парк, Е. Белых [и др.] // Журнал нейрохирургии. – 2022. – Т. 138. - № 3. – С. 587-597.
15. Применение лазерных методов 3D-печати в нейрохирургии / А.В. Яриков, М.В. Шпагин, Р.О. Горбатов [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т.8. - № 3. – С. 174-189.
16. Лихтерман, Л.Б. Технологический прорыв в нейрохирургии и его последствия / Л.Б. Лихтерман // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. – № 6. – С. 43-47.
17. Шкарубо, А.Н. Инновационные микрохирургические и эндоскопические технологии в лечении патологических процессов основания черепа и краниовертебрального перехода / А.Н. Шкарубо, И.В. Чернов, Д.Н. Андреев // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. - № 6. – С. 36-44.
18. Критерии идеального метода диагностики в нейрохирургии / Л.Б. Лихтерман // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. - № 2. – С. 73-76.
19. Использование нейронавигации методом дополненной реальности: экспериментальное исследование / А.А. Артемьев, Е.Ю. Тимофеева, Т.С. Мудинов [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2024. – № 4. - с. 28-34.
20. Парра, С.Л.А. Борьба с опухолями мозга: современные методы диагностики и лечения / С.Л.А. Парра, Н.М. Ноумех // Вестник науки. – 2025. – Т. 4. - № 3. – с. 449-456

Сведения об авторах

К. Д. Ланг* – студент

С. А. Ануфриева – студент

Д. Д. Сысueva – ассистент кафедры

Information about the authors

K.D. Lang* – Student

S. A. Anufrieva - Student

D. D. Sysueva– Department Assistant

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

katarinalang@mail.ru