

САРКИСЯН
ТИГРАН ГАГИКОВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ
МЕТАСТАЗОВ НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ
НАВИГАЦИИ

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар
2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Музлаев Герасим Григорьевич

Официальные оппоненты: Данилов Валерий Иванович
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский университет»
Минздрава России

Зуев Андрей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
Центром нейрохирургии ФГБУ «Национальный
медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Ведущая организация: ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента
здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в __ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-
исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на
сайте: <http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вторичное метастатическое поражение головного мозга – это группа интракраниальных новообразований, объединяющих различные по гистологической структуре, клиническому течению и происхождению злокачественные новообразования, первичной локализацией которых являются экстракраниальные опухоли (Музлаев Г.Г. и соавт., 2020; Bellur S. et al., 2023).

Выделяют ограниченное и множественное метастатическое поражение головного мозга. При ограниченном - количество очагов в головном мозге 4 и меньше. Множественное метастатическое поражение характеризуется наличием 5 и более очагов поражения (Arnold M. et al., 2022; Nabibi M.A. et al., 2024).

Больные, имеющие метастазы в головной мозг, по канонам онкологии относятся к группе онкологических больных с отдаленными метастазами, что требует комплексного подхода к их лечению. Выбор оптимального метода лечения метастатических опухолей различной гистологической структуры, локализации, с учётом распространённости экстракраниального процесса является актуальной проблемой. Улучшение качества жизни, быстрый регресс неврологической симптоматики и достижение локального контроля являются прямыми задачами нейрохирургического лечения (Kamp M.A. et al., 2019; Музлаев Г. Г. и соавт., 2020; Müller V. et al., 2023).

При наличии единичного и симптоматического церебрального метастаза и при отсутствии экстракраниальной диссеминации или удовлетворительном контроле первичного очага нейрохирургическое лечение является “золотым стандартом”, особенно для пациентов в возрасте до 60 лет (Бекашев А.Х. и соавт., 2022). Целью микрохирургического удаления опухоли является обеспечение снижения риска летального исхода от интракраниальной прогрессии за счет ликвидации угрожающих жизни состояний и уменьшения выраженности неврологической симптоматики (Голанов А.В. и соавт., 2023). Хирургия церебральных метастазов играет незаменимую роль в концепции мультимодальной

терапии, но она связана с необычайно высокой частотой локальных рецидивов, превышающей 50% (Yoo H. et al., 2009; Black P.M. et al., 2014). Несмотря на успехи последних десятилетий в понимании фундаментальных основ механизма нейроонкогенеза средняя продолжительность жизни пациентов увеличилась всего лишь на 2-4 месяца (Gerrard G.E. et al., 2003). До настоящего времени, несмотря на технические достижения в хирургии интракраниальных метастазов, профилактика локальных рецидивов остается сложной задачей. Следовательно, более детальное понимание механизмов местного рецидива может привести к улучшению стратегии лечения (Suess O. et al., 2001; Tan T.C. et al., 2023).

Первой публикацией о применении 5-АЛК для фотодинамической диагностики вторичных новообразований в интракраниальном пространстве, стала опубликованная в 2007 году группой нейрохирургов из Японии (Morofuji Y. et al., 2007). В работах Kamp et al. было установлено, что у 61,5% метастатических опухолей головного мозга наблюдалась положительная визуальная флуоресценция (Utsuki S. et al., 2007; Kamp M.A. et al., 2012; Ferraro N. et al., 2016). В результате более крупного исследования, проведенного Marbacher в 2014 году, было проанализировано значительное количество пациентов (n=65). Данные научного поиска показали, что средняя чувствительность метода составляет порядка 52% (Marbacher S. et al., 2014). Mercea et al. наблюдали видимую флуоресценцию в 69 % образцов метастатических опухолей и обнаружили, что флуоресценция 5-АЛК связана с ангиогенезом и, как следствие, ухудшением выживаемости пациентов (Mercea P.A. et al., 2021). Эта работа стала основой для внедрения метода 5-АЛК индуцированной резекции, который смог повысить радикальности операций на 20,45% и снизить частоту рецидивов в зоне лечения с 35% до 5,9%.

Различные авторы отмечают неоднородную чувствительность метаболической навигации в хирургии интракраниальных метастазов. Вышеизложенная парадигма стала основой для проведения когортного проспективного научно-клинического исследования с ретроспективной группой контроля, направленного на изучение результатов хирургического лечения пациентов с ограниченным

метастатическим поражением головного мозга, прооперированных с использованием комплексной интраоперационной навигации.

Степень ее разработанности

Инновационным подходом к улучшению интраоперационной визуализации ткани злокачественной опухоли в головном мозге является применение флуоресценции 5-аминолевулиновой кислоты (5 – АЛК) (Mintz A.H. et al., 1996; Obwegeser A. et al, 1998; Stummer W. et al., 2006). В первую очередь этот метод использовался для резекций глиом высокой степени злокачественности (Mintz A.H. et al., 1996). Несколько позже положительную флуоресценцию при применении метаболической навигации с 5 – АЛК стали наблюдать при удалении интракраниальных метастазов, и данная методика стала внедряться в хирургию вторичных злокачественных новообразований.

По мнению разных авторов, существует неоднородность чувствительности метаболической навигации с использованием 5 – АЛК в хирургии интракраниальных метастазов (Музлаев Г. Г. и соавт., 2020; Kamp M.A. et al., 2012; Kamp M.A., 2016; Kamp M.A. et al., 2019). Хотя большая часть вторичных новообразований демонстрирует видимый, но неоднородный паттерн флуоресценции 5 – АЛК, влияние 5 – АЛК на интракраниальные метастазы все еще остается спорным. Примечательно, что видимая флуоресценция была обнаружена также в перитуморальной ткани мозга после резекции церебральных метастазов (Kamp M.A., 2016; Kamp M.A. et al., 2019). Однако, на сегодняшний день, значение этой флуоресценции не определено. Если перитуморальную флуоресценцию можно было использовать для идентификации инфильтрации опухоли и/или ангиогенеза в перитуморальной ткани мозга, этот метод мог бы быть полезен для руководства индивидуальными концепциями периоперационного лечения (Музлаев Г.Г. и соавт., 2020; Саркисян Т. Г. и соавт., 2022; Ferraro N. et al., 2016).

Учитывая отсутствие в хирургии интракраниальных метастазов подтвержденных данных об улучшении медианы выживаемости у пациентов, прооперированных с использованием 5 - АЛК индуцированной резекции, некоторые авторы считают, что не существует достоверных доказательств для

повышения общей выживаемости (Phillips W.J. et al., 2021; Mercea P.A. et al., 2021; Winther R.R. et al., 2022).

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга путем повышения радикальности открытых операций.

Задачи исследования

1. Оценить результаты хирургического лечения пациентов с вторичным поражением головного мозга, оперированных с использованием комплексной интраоперационной навигации.

2. Провести анализ интенсивности визуальной флуоресценции вторичных интракраниальных новообразований различной органоспецифической природы для определения возможности применения 5 – АЛК индуцированной резекции в составе КИН.

3. Выявить степень опухолевой инвазии и гистопатологический коррелят зоны перитуморальной ткани церебральных метастазов по результатам открытых биопсий в зависимости от данных комплексной интраоперационной навигации.

4. Разработать дифференцированный подход к хирургическому лечению церебральных метастазов на основе применения комплексной интраоперационной навигации с использованием 5 – АЛК индуцированной резекции.

Научная новизна

Впервые на большой серии пациентов с разными гистологическими типами вторичных интракраниальных опухолей была показана высокая чувствительность метаболической навигации с применением 5 – АЛК, выявленная более чем в 84% случаев. Данный феномен позволяет достоверно применять 5 – АЛК индуцированную резекцию церебральных метастазов с целью повышения радикальности операций ($p < 0,0001$).

Впервые установлена целесообразность применения комплексной интраоперационной навигации при хирургии одиночного и ограниченного метастатического поражения головного мозга различными гистологическими вариантами

mts. Выявлена зависимость частоты локального рецидива от объема резекции перитуморальной зоны отека мозговой ткани ($p=0,004$).

На основании проведенного исследования изучен гистопатологический коррелят перитуморальной ткани церебральных метастазов и выявлена инфильтрация опухолевых клеток в 38,4% биоптатах, а средняя глубина инвазии составила порядка $8 \pm 1,4$ мм. Полученные данные явились основанием для проведения 5 – АЛК индуцированной супрамаргинальной резекции, которая достоверно увеличивает средние показатели общей выживаемости и безрецидивного периода до 699 и 406,2 дней соответственно ($p < 0,0005$). Эти данные послужили базисом для формирования дифференцированного подхода к хирургическому лечению церебральных метастазов.

Теоретическая и практическая значимость

На основании результатов исследования сформулированы практические рекомендации по использованию метаболической навигации при интракраниальных метастазах; разработаны алгоритмы внедрения комплексной интраоперационной навигации для оптимизации хирургического лечения церебральных метастазов.

Установлены характеристики флуоресценции 5 - АЛК при хирургии церебральных метастазов и проанализирована способность видимой флуоресценции стать аналогичным маркером, который коррелирует с агрессивностью опухоли ($p=0,001$). Произведена оценка инфильтрации опухолевых клеток и ангиогенеза в перитуморальной ткани мозга церебральных метастазов и обнаружена значительная связь ангиогенеза в перитуморальной ткани головного мозга с видимой флуоресценцией 5 - АЛК, а также со временем до прогрессирования / рецидива и медианой выживаемости ($p=0,0024$).

Выявлено, что опухолевая инвазия в перитуморальной ткани головного мозга может быть новым прогностическим маркером метастатического поражения головного мозга, а флуоресценция 5 - АЛК может помочь в разработке индивидуальных концепций периоперационного лечения в будущем.

Методология и методы исследования

Соответствуя современным тенденциям в области научно-исследовательской деятельности, было проведено ретроспективное и проспективное когортное исследование. Наиболее актуальные принципы в нейрохирургии и нейроонкологии, а также современные подходы к лечению вторичных опухолей головного мозга нашли отражение в данной методологии исследования. С целью оценки эффективности хирургического лечения и его последствий, всем пациентам был проведен комплексный сбор анамнеза (клинические проявления, данные пройденного нейрохирургического и онкологического лечения), анализировались результаты проведенных операций и их последствия. Все удаленные опухоли подвергались нейроморфологическому исследованию.

Научный интерес представляли пациенты не моложе 18 лет с вторичным солитарным/олигометастатическим (<4-х очагов поражения по данным МРТ) поражением головного мозга, контролем первичного очага и компенсированным состоянием (индекс Карновского >60), подвергшиеся хирургическому лечению в ГБУЗ НИИ ККБ№1 им проф. С.В. Очаповского в период с 2015 по 2020 годы, в том числе с применением методики комплексной интраоперационной навигации (интраоперационная флуоресцентная диагностика с 5-АЛК, нейросонография, нейронавигация).

Пациенты были прооперированы нейрохирургами нейрохирургического отделения №1 ГБУЗ НИИ ККБ№1, при этом 75% всех вмешательств выполнено непосредственно автором (как самостоятельно, так и в качестве ассистента). 103 пациента вошли в состав основной группы. Предмет исследования – особенности применения комплексной интраоперационной навигации (КИН) у пациентов с вторичными церебральными опухолями различной гистологической природы.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение 5 - АЛК в хирургии метастатического поражения головного мозга позволяет проводить интраоперационную идентификацию ткани опухоли с высокой чувствительностью и специфичностью, приводит к более радикальной

резекции опухоли, что достоверно увеличивает период безрецидивного течения и медиану общей выживаемости у пациентов ($p < 0,0005$).

2. Флуоресценция перитуморальной мозговой ткани является значимым маркером для определения степени отдаленной инвазии опухолевых клеток: 75 % интракраниальных метастазов были окружены флуоресцентным кольцом, а средняя глубина инвазии составляла порядка 1 см ($0,8 \text{ см} \pm 1,4 \text{ (мм)}$) ($p < 0,002$).

3. Супрамаргинальная резекция вне функционально значимых зон головного мозга под контролем комплексной интраоперационной навигации (КИН) может иметь решающее значение для снижения риска локального рецидива и, как следствие, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов с церебральными метастазами.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки пациентов, четкой постановкой цели и задач исследования, использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, применением корректных методов статистической обработки данных, соответствующих поставленным целям. По результатам проведенного исследования было установлено соответствие ряда сформулированных положений и результатов исследований, опубликованных в различных источниках информации, с информацией, которая содержится в независимых источниках.

Материалы диссертации были представлены на XIX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 11-12 ноября 2020 года, в формате онлайн; работа получила 2-е место в конкурсе докладов «Конференция молодых ученых»), а также XX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 31-2 апреля 2021 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Метод комплексной интраоперационной навигации был внедрен в работу нейрохирургических отделений на базе ГБУЗ НИИ ККБ№1 им проф. С.В. Очаповского, ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» МЗ КК, ГБУЗ «ГБ №1 г. Новороссийска» МЗ

КК, ГБУЗ РА АРКБ г. Майкоп. Также основные положения и результаты внедрены в учебный процесс кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Было принято непосредственное участие во всех этапах исследования: определение целей и задач исследования, участие в лечении и наблюдении за пациентами, проведение нейрохирургических операций с применением КИН (75% - в качестве оперирующего хирурга или ассистента), в формулировке выводов и практических рекомендаций, подготовке публикации результатов исследования, написании текста диссертации и автореферата.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 статьи опубликованы в научных рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 2 главы в профильной монографии, 5 – в виде тезисов в материалах конференций, съездов и конгрессов.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы “материалы и методы исследования”, четырех глав собственного исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст иллюстрирован 9 таблицами и 25 рисунками. Список литературы содержит 153 источника (из них 14 отечественных и 139 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

Работа основана на ретроспективном и проспективном когортном анализе результатов хирургического лечения и обследования 103 пациентов с вторичным солитарным/олигометастатическим поражением головного мозга, которым в период с 2015 по 2020 гг. в нейрохирургическом отделении №1 ГБУЗ «НИИ-ККБ

№1 имени профессора С.В. Очаповского» было проведено хирургическое вмешательство. В представленном исследовании все пациенты были разделены на две группы: оперированные с применением комплексной интраоперационной навигации, включающая в себя безрамную нейронавигацию, метаболическую 5 - АЛК навигацию и ультразвуковую нейросонографию; оперированные с применением только стандартной микрохирургической техники в белом свете. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Все участники исследования после разъяснения подписывали письменное информированное согласие (протокол заседания № 3 от 25 октября 2018 года).

Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, пациенты с верифицированным по данным МР/КТ томографии с внутривенным контрастированием вторичным солитарным/олигометастатическим поражением головного мозга. Критерии исключения: тяжелое декомпенсированное состояние пациентов, в том числе, связанное с наличием экстракраниального метастазирования; оценка по шкале Карновского <60 баллов. Средний возраст больных составлял 58,3 года (варьировал от 31 до 79 лет), мужчин было 59 (57,3%), женщин – 44 (42,7%). Критерием для операции являлась хирургическая доступность опухоли для тотального удаления с минимальным риском нарастания неврологического дефицита на фоне контролируемости первичного заболевания. 53 пациентам была выполнена краниотомия под общей анестезией с использованием комплексной интраоперационной навигации; 50 пациентов из второй группы прооперированы с использованием стандартной микрохирургической техники.

В ходе работы анализировались: интенсивность визуальной флуоресценции интракраниальных метастазов различной гистологической структуры, факторы, влияющие на наличие и интенсивность флуоресценции: возраст и пол пациентов, размер и локализация опухоли, структура опухоли и органоспецифичность mts; также клиническая симптоматика и ее динамика в послеоперационном периоде, объем и методика оперативного лечения, послеоперационные осложнения, характер рецидивирования и его лечения.

Клиническая характеристика

Среди 103-х пациентов солитарное поражение отмечалось у 92 (89,3%), олигометастатическое у 11 (10,7%). Из них в группе пациентов с применением КИН: 48 – солитарное (90,6%), 5 – олигометастатическое (9,4%); во второй группе пациентов: солитарное – 44 (88%), олигометастатическое – 6 (12%). Распределение пациентов в исследуемых группах, по гистологическим формам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Гистологический спектр представленных групп пациентов

Первичный очаг	Группа прооперированных пациентов с КИН n=53	Группа сравнения (стандартная микрохирургическая резекция) n=50
Рак легкого	19	16
Рак молочной железы	12	16
Меланома	9	9
Колоректальный рак	6	4
Рак почки	3	1
Другие нозологии	4	4

Метастазы супратенториальной локализации наблюдались в 72-х случаях (69,9%), субтенториальной у 31-ого пациента (30,1 %). При супратенториальной локализации на первом месте отмечалось поражение теменной доли – 25 пациентов (24,3%), лобной – 23 (22,3%), височной доли – 12 (11,7%), затылочной доли – 12 (11,7%). При субтенториальной локализации интракраниальных метастазов поражение червя мозжечка наблюдалось у 5 пациентов (4,8 %), полушария мозжечка – 26 (25,2 %) (Таблица 2).

Таблица 2 – Данные о локализации метастатического очага у исследуемых пациентов

Локализация (n=50)			Число наблюдений (%)
Супратенториальная	Сторона левая/правая		34 (68,0%)
Лобная доля	6	5	11 (32,3%)
Височная доля	3	2	5 (14,8%)
Теменная доля	5	7	12 (35,3%)
Затылочная доля	4	2	6 (17,6%)
Субтенториальная			16 (32,0%)
Червь мозжечка	3		3 (18,8%)
Полушария мозжечка	6	7	13 (81,2%)
Локализация (n=53)			Число наблюдений (%)
Супратенториальная	Сторона левая/правая		38 (71,7 %)
Лобная доля	7	5	12 (31,6%)
Височная доля	3	4	7 (18,4%)
Теменная доля	5	8	13 (34,2%)
Затылочная доля	3	3	6 (15,8%)
Субтенториальная			15 (28,3%)
Червь мозжечка	2		2
Полушария мозжечка	8	5	13 (86,7%)

Клиническая картина у пациентов включала в себя общемозговые симптомы (40% пациентов), признаки внутричерепной гипертензии в связи с выраженным перифокальным отеком и воздействием на диски зрительных нервов (20%), очаговые симптомы – прежде всего моторный дефицит при локализации опухоли вблизи двигательных зон мозга (27,1%), зрительные нарушения в виде гемианопсии (15,8%), гемигипестезия (19,2%), пароксизмальную симптоматику (12,8%).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Видимая флуоресценция 5 - АЛК была обнаружена в 84,9% (у 45 из 53-х пациентов) случаев прооперированных больных с вторичными интракраниальными метастазами. Из флуоресцирующих метастазов 57,7% продемонстрировали яркую флуоресценцию (3 балла по шкале, принятой в НИИ Нейрохирургии им Н.Н.Бурденко (см. Приложение В), 24,5% - умеренную (2 балла) и 17,8%- слабую

флуоресценцию (1 балл). Отсутствие флуоресценции наблюдалось в 8 (15,1%) сериях пациентов (Таблица 3).

Таблица 3 - Распределение интенсивности флуоресценции интракраниальных метастазов

Первичный очаг	Наличие флуоресценции (в серии из 53-х пациентов)		Интенсивность флуоресценции		
	да	нет	Выраженная (3 балла)	Умеренная (2 балла)	Слабая (1 балл)
Рак легкого	17 (32%)	2 (3,8%)	15 (88,2%)	2 (11,8%)	0 (0%)
Рак молочной железы	12 (22,6%)	0 (0%)	7 (58,3%)	2 (16,7%)	3 (25%)
Меланома	6 (11,3%)	3 (5,7%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50%)
Колоректальный рак	6 (11,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)
Рак почки	1 (1,9%)	2 (3,8%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Другие нозологии	3 (5,7%)	1 (1,9%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0%)

Из всех гистологических типов интракраниальных метастазов, прооперированных с применением метаболической навигации (в комплексе с КИН), группы пациентов с метастазами рака легкого (17 пациентов) и рака молочной железы (12 пациентов) преобладали. Наибольшая интенсивность визуальной флуоресценции встречалась у метастазов рака легкого (88,2 %) и рака молочной железы (58,3%). У метастазов иной локализации степень флуоресценции была достаточно гетерогенной. В группе метастазов рака лёгкого зафиксированы только интенсивные виды свечения (2 и 3 балла=100%), в то время как в группе остальных метастазов (рака молочной железы; меланомы; колоректального рака, рака почки, других нозологий) распределение свечений по интенсивности примерно равномерное (0-1 балла = 48,4%, 2-3 балла = 54,8%) ($p=0,0024$). Наибольшее количество серий с отрицательной флуоресценцией пришлось на метастазы меланомы (50%). Мы сравнили группы метастазов рака молочной железы и рака легкого по характеру флуоресценции. Статистически значимых различий с помощью двустороннего

точного критерия Фишера по наличию видимой флуоресценции (есть/нет) выявлено не было ($p=0,7$). Однако, в группе метастазов рака лёгкого зафиксированы только интенсивные виды свечения, в то время как в группе остальных метастазов (рака молочной железы, меланомы, колоректального рака, рака почки, других нозологий) распределение свечений по интенсивности примерно равномерное.

С целью исследования факторов, влияющих на увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с mts, нами было изучено влияние 5-АЛК-индуцированной резекции на медиану безрецидивного течения (локального рецидива) и выживаемости у пациентов с вторичными интракраниальными mts. Все пациенты из группы оперированных с КИН, были разделены на две подгруппы по интенсивности видимой флуоресценции: флуоресценция высокой интенсивности (2-3 балла), флуоресценция низкой интенсивности (0-1 балл). Первая подгруппа составляла 37 наблюдений, вторая – 16 наблюдений. Медиана общей выживаемости в первой подгруппе 643 дня, во 2-ой подгруппе 832 дня. В группе пациентов, оперированных с применением стандартной микрохирургической техники, медиана общей выживаемости составила 331 день (Таблица 4).

Таблица 4 – Анализ общей выживаемости у пациентов с вторичным mts поражением головного мозга

5-ALA	Медиана общей выживаемости	Станд. отклонение	Станд. ошибка
Без 5-ALA	331,7 дней (от 60 до 750 дней)	130,4	20,1
С 5-ALA (в комплексе с КИН)	699 дней (от 400 до 1260 дней)	213,8	29,9
Флуоресценция высокой интенсивности (2-3 балла)	643,6 дней (от 400 до 1080 дней)	187,1	31,2
Флуоресценция низкой интенсивности (0-1 балл)	832,0 дня (от 480 до 1260 дней)	221,2	57,1

Сравнение групп с помощью логарифмического рангового критерия не выявило различий между группами ($p=0,578$), однако можно отметить, что общая

выживаемость пациентов в группе с флуоресценцией высокой интенсивностью несколько меньше по сравнению с группой с низкой интенсивностью видимой флуоресценции, хотя уровень статистической значимости достигнут не был (Рисунок 1).

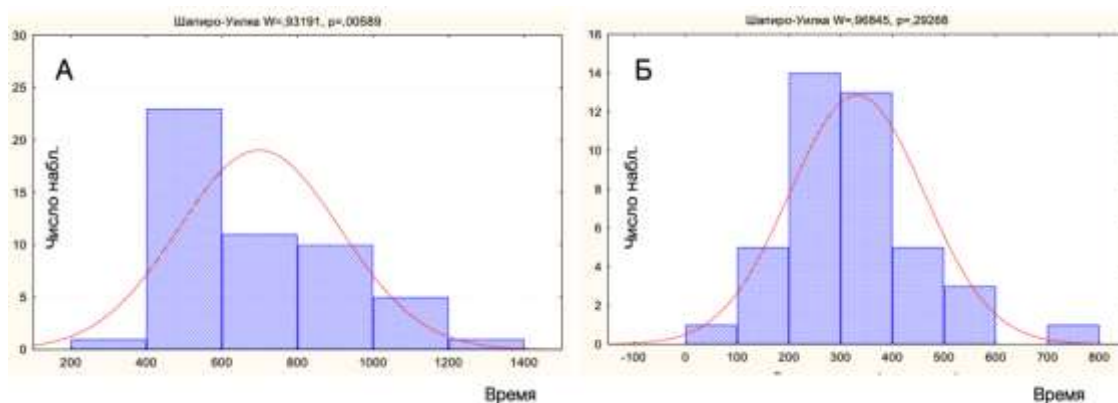


Рисунок 1 – Распределение частот у пациентов по медиане выживаемости, $p=0,578$

Примечание: А – Пациенты, оперированные с применением КИН (с 5 - АЛК); Б – Пациенты, оперированные без КИН (без 5 - АЛК)

Всего в группе пациентов, оперированных при помощи стандартной микрохирургической техники, данные о рецидивах были известны в 37 из 50 случаев. В первой группе пациентов было зарегистрировано 23 случая локального рецидива. В группе пациентов, оперированных при помощи КИН – в 29 случаях из 53 пациентов. Аналогичным образом в зависимости от статуса визуальной флуоресценции метастатического очага были сформированы две подгруппы: пациенты со статусом флуоресценции высокой интенсивности (2-3 балла), пациенты со статусом флуоресценции низкой интенсивности (0-1 балл). Численность первой подгруппы составляла 17 наблюдений, второй – 12 наблюдений. В первой подгруппе было зарегистрировано 6 случаев локального рецидива, во второй 4. Медиана безрецидивного течения у группы пациентов, оперированных при помощи обычной микрохирургической техники составила 142 дня; у подгруппы пациентов, оперированных с КИН и интраоперационной визуальной флуоресценцией высокой интенсивности – 411 дней, а у подгруппы пациентов с флуоресценцией низкой интенсивности – 393 дня (Таблица 5).

Таблица 5 – Медиана безрецидивного течения у пациентов с/без комплексной интраоперационной навигацией

5-ALA	Медиана	Станд. отклонение	Станд. ошибка
Без 5-ALA	141,6 дней (от 30 до 420 дней)	90,5	14,1
С 5-ALA (в комплексе с КИН)	406,2 дня (от 180 до 750 дней)	115,9	16,1
Флуоресценция высокой интенсивности (2-3 балла)	411,5 дней (от 180 до 750 дней)	131,0	21,5
Флуоресценция низкой интенсивности (0-1 балл)	393,1 дня (от 240 до 480 дней)	67,5	17,4

Статистически значимых различий между пациентами групп сравнения выявлено не было ($p=0,9$). Таким образом, у пациентов, оперированных без КИН, отмечалось недостоверное уменьшение медианы безрецидивного течения. В то время как пациенты, прооперированные при помощи КИН с применением метаболической навигации, имели более длительный период безрецидивного течения. При анализе групп пациентов, оперированных с 5 - АЛК индуцированной резекцией, было выявлено, что в группе пациентов с флуоресценцией высокой интенсивности имеется тенденция к увеличению периода безрецидивного течения и, соответственно, медианы выживаемости (Рисунок 2).

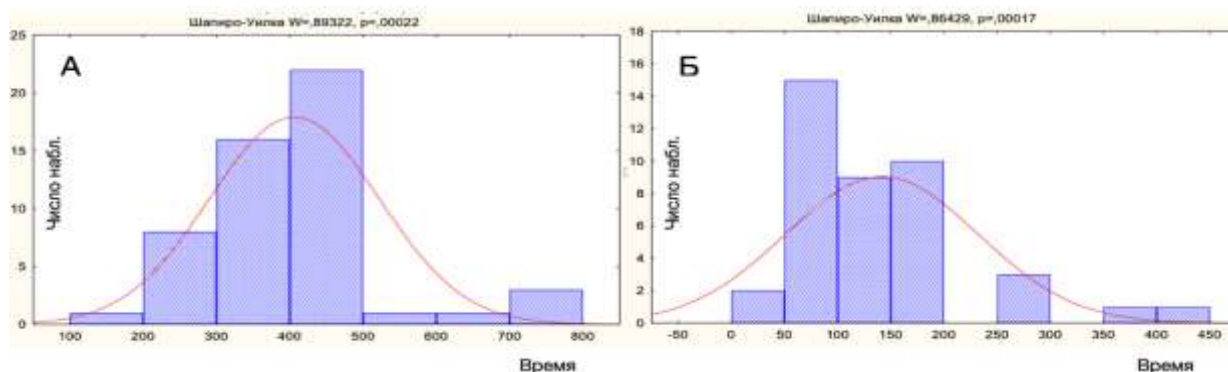


Рисунок 2 – Распределение частот у пациентов по медиане выживаемости, $p < 0,002$

Примечание: А – Пациенты, оперированные с применением КИН (с 5-ALA); Б – Пациенты, оперированные без КИН (без 5-ALA)

В нашей серии имелась статистически значимая положительная выраженная корреляционная связь между периодом безрецидивного течения (5 АЛК 2-3 балла - 411,5 дней; 5 АЛК 0-1 балл – 393,1 день) и медианой выживаемости пациентов (5 АЛК 2-3 балла - 643,6 дней; 5 АЛК 0-1 балл – 832,0 дня, без 5 – АЛК – 331,7 дней) ($p < 0,005$). При анализе групп пациентов, оперированных с 5-АЛК индуцированной резекцией, было выявлено, что в группе пациентов с флуоресценцией высокой интенсивности имеется тенденция к увеличению периода безрецидивного течения и, соответственно, медианы выживаемости. На наш взгляд, это может быть связано с более эффективной радикальностью удаления опухолевого узла, которая увеличивается при лучшем визуальном контроле с применением биохимической навигации в составе комплексной интраоперационной навигации.

После макроскопической резекции опухоли под контролем комплексной интраоперационной навигации, включающей ультразвуковую/нейро-/биохимическую навигацию с 5 – АЛК, нами проводилась оценка флуоресценции перитуморальной ткани головного мозга. Перитуморальная инфильтрация опухолевых клеток в данном исследовании отмечалась в 75% случаев, а глубина варьировала от 0,2 до 3,4 см (Рисунок 3).



Рисунок 3 – иммуногистохимическое исследование (ИГХ), экспрессия цитокератина в материале перитуморальной ткани под световой микроскопией.

Увеличение 100 мкм. (А) Черными стрелками указан пример инфильтрации единичных опухолевых клеток (mts рака молочной железы) в перитуморальную ткань, (В, С) сосудистая кооптация у пациента с mts аденокарциномы легкого

В нашей серии наблюдений из 45-ти прооперированных интракраниальных метастазов с положительной флуоресценцией, ложе удаленной опухоли флуоресцировало у 34-х пациентов (75,6%). Наиболее часто выраженная

флуоресценция (3 балла) ложа удаленной опухоли была отмечена у метастазов рака легкого (85,7%). Из флуоресцирующих метастазов 19 (55,9%) продемонстрировали яркую флуоресценцию (3 балла), 11 (32,3%) - умеренную (2 балла) и 4 (11,8%) - слабую флуоресценцию (1 балл). Также стоит отметить, что метастазы меланомы обладали в 60% (3 из 5) случаев умеренной видимой флуоресценцией ложа в то время, как основной опухолевый узел имел слабую интенсивность свечения. Всего исследовано 112 биоптатов у 29 пациентов из ложа удаленных флуоресцирующих mts. Опухолевую инвазию считали положительной, если хотя бы в одном из взятых биоптатов обнаруживалась инфильтрация клеток вторичного mts. Из 112 исходных биопсий в серии из 29 пациентов диффузная инфильтрация единичных клеток была обнаружена в 43 биоптатах (38,4%).

После макроскопической резекции интракраниального метастаза нами проводилась оценка флуоресценции перитуморальной ткани головного мозга: при положительной флуоресценции, локализации процесса без заинтересованности функционально значимых зон головного мозга, - выполнялась супрамаргинальная резекция под контролем интраоперационной ультразвуковой навигации на глубину до 8 мм. Ввиду отсутствия вблизи участков моторных и речевых зон головного мозга нарастания очагового неврологического дефицита у пациентов в послеоперационном периоде отмечено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение церебральных метастазов является признаком неблагоприятного исхода и часто считается терминальной стадией у пациентов с системными злокачественными новообразованиями. У 30%-40% онкологических больных развиваются верифицированные интракраниальные mts (а по данным аутопсий - до 70%), которые часто определяют основную клиническую симптоматику. Стратегия лечения пациентов с церебральными метастазами изменилась за последние два десятилетия благодаря прогрессу в методах и технологиях в области нейрохирургии. Более того, благодаря новым методам

визуализации, включая компьютерную и магнитно-резонансную томографию (КТ, МРТ), хирургическая резекция метастазов стала более актуальной.

Различные авторы отмечают неоднородную чувствительность метаболической навигации в хирургии интракраниальных метастазов. Вышеизложенная парадигма послужила базисом для проведения когортного проспективного научно-клинического исследования с ретроспективной группой контроля, направленного на изучение результатов хирургического лечения пациентов с вторичным ограниченным метастатическим поражением головного мозга, прооперированных с использованием комплексной интраоперационной навигации. На основе проведенного анализа разработан алгоритм хирургического лечения пациентов с вторичным ограниченным метастатическим поражением головного мозга, который был внедрен в работу клиник Краснодарского края и позволил добиться увеличения общей выживаемости и безрецидивного периода у нейроонкологических пациентов до 699 и 406,2 дней соответственно. Эти данные более чем на треть превосходят средние цифры по данной патологии. В итоге научного поиска подтверждена более высокая фотодинамическая чувствительность различных гистологических типов вторичных интракраниальных метастазов.

Принимая во внимание всю собранную информацию, 5 – АЛК индуцированная резекция в комплексе с интраоперационной ультразвуковой и нейронавигацией является эффективной в отношении вторичных церебральных метастазов. Она позволяет локализовать опухоль в паренхиме головного мозга и удалить ткань mts вместе с прилегающими инфильтрированными участками, которые могут оказать существенное влияние на рецидив после операции. Конечно, важно учитывать, что флуоресценция ложа удаленной опухоли может быть связана с экстравазацией аминолевулиновой кислоты в паренхиму нормальной мозговой ткани и, что флуоресценция может быть ложноположительной. В этих условиях, при возникновении сомнений относительно масштабов необходимой резекции, интраоперационная ультразвуковая навигация и нейронавигация могут являться дополнительным инструментом для идентификации остаточной опухолевой ткани.

ВЫВОДЫ

1. Применение 5 – АЛК индуцированной резекции с КИН у больных с солитарным/олигометастатическим поражением головного мозга позволяет достичь медианы общей выживаемости 699,0 дней, тогда как в группе пациентов, оперированных без КИН эти данные составляют 331,7 дней. Медиана общей выживаемости в подгруппе высокой интенсивности флуоресценции (2-3 балла) составляет 643,6 дня; в подгруппе флуоресценции низкой интенсивности (1 балл) - 832,0 дня.

2. Установлено, что медиана безрецидивного течения у пациентов, оперированных с КИН, составляет 406, 2 дня; в группе без КИН - 141, 6 дня. В подгруппах пациентов со статусом флуоресценции 5 – АЛК высокой интенсивности – 411, 5 дня, низкой интенсивности – 393,1 день. Полученные данные связаны с более эффективной радикальностью удаления опухолевого узла, которая увеличивается при лучшем визуальном контроле с применением биохимической навигации ($p=0,001$).

3. Видимая флуоресценция обнаруживается более чем у 84% пациентов с вторичными интракраниальными опухолями, из них 57,7% продемонстрировали яркую флуоресценцию, 24,5% - умеренную и 17,8% - слабую флуоресценцию ($p < 0,005$). Наибольшая интенсивность визуальной флуоресценции: mts рака легкого (88,2 %), mts рака молочной железы (58,3%) ($p=0,0024$). Наибольшее количество серий с отрицательной флуоресценцией пришлось на метастазы меланомы (50%).

4. Метаболическая навигация с 5 – АЛК позволяет выявить инфильтративную часть mts в перитуморальной мозговой ткани и является положительной в ложе удаленной опухоли в 75,6% у пациентов с положительной флуоресценцией церебрального метастаза. Во взятых образцах из перитуморальной ткани головного мозга инфильтрация опухолевых клеток обнаружена в 38,4% биоптатах. Средняя глубина инвазии составила порядка $8 \pm 1,4$ (мм).

5. Алгоритм хирургического лечения пациентов с вторичным поражением головного мозга, включающий в себя применение комплексной

интраоперационной навигации, является эффективным методом выявления церебральных метастазов при микрохирургических операциях и обеспечивает средние показатели общей выживаемости и безрецидивного периода 699 и 406,2 дней соответственно ($p=0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При хирургическом лечении вторичного солитарного/ограниченного поражения головного мозга необходимо использовать метаболическую навигацию с 5 – аминолевулиновой кислотой и одномоментным применением безрамной навигации и интраоперационной ультразвуковой навигации.

2. При выполнении 5 – АЛК индуцированной резекции и выявлении опухолевых клеток в ложе удаленного метастаза по данным срочной биопсии, а также работе вне функционально значимых зон головного мозга, целесообразно выполнение супрамаргинальной резекции (до $8 \pm 1,4$ мм).

3. С целью предотвращения эффекта фотобликинга при выполнении резекции интракраниальных метастазов с применением метаболической навигации с 5 – АЛК требуется длительная работа в синем свете без частых переключений между режимами микроскопа.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С целью дальнейшего развития в последующих исследованиях целесообразно продвижение спектроскопических технологий в нейроонкологии. Необходимо продолжить исследования нефлуоресцирующих гистологических типов вторичных опухолей ЦНС на основе комбинированной спектроскопии. Дальнейшего исследования требует также методика измерения объективной оценки градиента накопления протопорфирина опухолевой тканью (конфокальная микроскопия, рамановская спектроскопия, оптическая когерентная томография, терагерцовая спектроскопия). Для последующего совершенствования хирургического лечения церебральных метастазов необходимо также продолжить поиск

новых флуоресцирующих веществ. Следует проанализировать применение таргетных флуорофоров, крещил фиолетового, демеклоциклина.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Саркисян, Т.Г. Перитуморальное микроокружение: прогностическое значение флуоресценции 5-ALA, инфильтрации опухолевых клеток и ангиогенеза при вторичном метастатическом поражении головного мозга / Т. Г. Саркисян, В. Э. Кочарян, О. Н. Понкина [и др.] // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – 2022. – Т. 14, № 1-1. – С. 107-113.

2. Саркисян, Т.Г. Ограниченное метастатическое поражение головного мозга: современное состояние методов хирургического лечения. Обзор литературы / Т. Г. Саркисян, В. Э. Кочарян, Г. И. Ковалев, Г. Г. Музлаев // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 79-84.

3. Саркисян, Т.Г. Тактика оперативного лечения пациентов с послеоперационными геморрагическими осложнениями в хирургии опухолей головного мозга / В. Э. Кочарян, Т. Г. Саркисян, Г. И. Ковалев [и др.] // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 43-49.

4. Саркисян, Т.Г. Монография: Флуоресценция в нейрохирургии / С.А. Горайнов, А.А. Потапов, Т.Г. Саркисян [и др.]; под ред. Д.Ю. Усачева. – Москва: Легран Принт, 2024. – 352 с.

5. Саркисян, Т.Г. Декомпрессивная краниэктомия в лечении сосудистых осложнений после удаления опухолей головного мозга / В. Э. Кочарян, Т. Г. Саркисян, Г. И. Ковалев [и др.] // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – 2022. – Т. 14, № 1-1. – С. 47-54.

6. Саркисян, Т. Г. Результаты хирургического лечения больных с одиночным метастатическим поражением головного мозга / Т. Г. Саркисян, Г. Г. Музлаев, Г. И. Ковалев // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – 2021. – Т. 13, № S1. – С. 67.

7. Саркисян, Т.Г. Применение “Комплексной интраоперационной навигации” при одиночном и ограниченном поражении головного мозга / Т. Г. Саркисян, Г. Г. Музлаев, Г.И. Ковалев [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2020. – Т. 11. – С. 176-177.

8. Саркисян, Т.Г. Зависимость частоты локальных рецидивов от метода хирургической резекции при одиночном метастатическом поражении головного мозга / Т.Г. Саркисян, Г.Г. Музлаев, Г.И. Ковалев [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2020. – Т. 11. – С. 177.

9. Саркисян, Т. Г. Применение 5 ALA в хирургии церебральных метастазов / Т. Г. Саркисян, В. Э. Кочарян, Г. Г. Музлаев, Г. И. Ковалев // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2021. – Т. 13, № S1. – С. 54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота
иУЗИ – интраоперационная ультразвуковая диагностика
КИН – комплексная интраоперационная навигация
МРТ – магнито-резонансная томография
ПП IX – протопорфирин IX
ТМО – твердая мозговая оболочка
УЗ – ультразвук
ФД – флуоресцентная диагностика
Mts – метастаз
ИГХ – иммуногистохимическое исследование