

На правах рукописи

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

Ступак Вячеслав Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-исследовательского отдела нейрохирургии ФГБУ «Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивяна» Минздрава России

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 г. в __ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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; Habibi 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 (Бекяшев А.Х. и соавт., 2022). Целью микрохирургического удаления опухоли является обеспечение снижение 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	Страна 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	Страна 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).

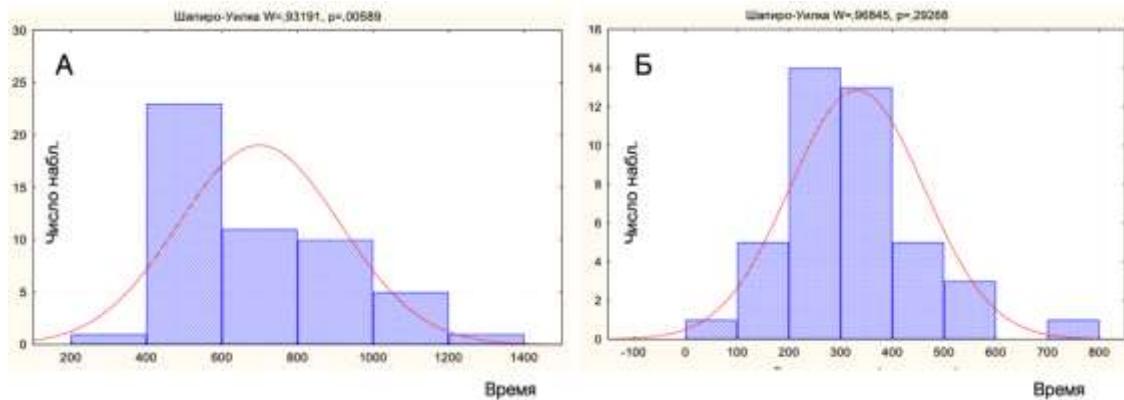


Рисунок 1 - Распределение частот у пациентов по медиане выживаемости, $p=0,578$
Примечание: А – Пациенты, оперированные с применением КИН (с 5 - АЛК); Б –
Пациенты, оперированные без КИН (без 5 - АЛК)

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).

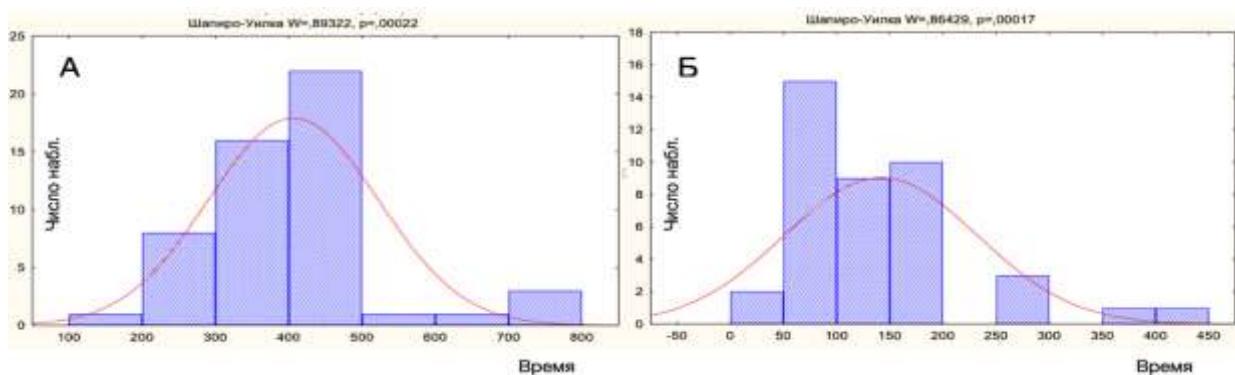


Рисунок 2 - Распределение частот у пациентов по медиане выживаемости, $p < 0,002$
Примечание: А – Пациенты, оперированные с применением КИН (с 5-ALA); Б – Пациенты, оперированные без КИН (без 5-ALA)

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 варьировалась 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. (A) Черными стрелками указан пример инфильтрации единичных опухолевых клеток (mts рака молочной железы) в перитуморальную ткань, (B, C) сосудистая кооптация у пациента с mts adenокарциномы 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 интароперационной 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 опухлевой 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 фотобличинга при выполнении резекции интракраниальных метастазов с применением метаболической навигации с 5 – АЛК требуется длительная работа в синем свете без частых переключений между режимами микроскопа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ 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. профессора А.Л. Поленова.** – 2022. – Т. 14, № 1-1. – С. 107-113.
2. Саркисян, Т.Г. Ограниченнное 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. профессора 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. Kocharyan, T. G. Sarkisyan, G. I. Kovalev [и др.] // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.** – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 43-49.
4. Саркисян, Т.Г. Монография: Флуоресценция в нейрохирургии / С.А. Горяйнов, А.А. Потапов, Т.Г. Саркисян [и др.]; под ред. Д.Ю. Усачева. – Москва: Легран Принт, 2024. – 352 с.
5. Саркисян, Т.Г. Декомпрессивная крациоэктомия в лечении сосудистых осложнений после удаления опухолей головного мозга / В. Э. Kocharyan, T. G. Sarkisyan, G. I. Kovalev [и др.] // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора 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. профессора 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. профессора 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. профессора А.Л. Поленова.** – 2020. – Т. 11. – С. 177.
9. Саркисян, Т. Г. Применение 5 ALA в хирургии церебральных метастазов / Т. Г. Саркисян, В. Э. Kocharyan, Г. Г. Музлаев, Г. И. Kovalev // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора 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
Мтс – метастаз
ИГХ – иммуногистохимическое исследование