

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУБАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САРКИСЯН
ТИГРАН ГАГИКОВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ
МЕТАСТАЗОВ НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ
НАВИГАЦИИ

3.1.10 Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Музлаев Герасим Григорьевич

Краснодар – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. Обзор Литературы	13
1.1 Развитие современных концепций лечения	13
1.2 Применение 5 - АЛК в хирургии церебральных метастазов	17
1.3 Связь метаболической навигации с 5 – АЛК с объемом резекции опухоли в хирургии интракраниальных метастазов.....	21
1.4 Роль хирургической резекции при рецидивах интракраниальных метастазов	22
1.5 Проблема контроля локального рецидива в хирургии церебральных метастазов	23
1.6 Анализ перитуморального микроокружения интракраниальных метастазов и его роль в интенсивности флуоресценции	25
1.7 Периоперационные осложнения хирургии вторичного злокачественного поражения головного мозга	28
1.8 Краткая история развития метода флуоресцентной диагностики	30
Глава 2. Материал и методы исследования	34
2.1 Характеристики основных исследуемых групп пациентов	34
2.2 Методика микрохирургических оперативных вмешательств с применением комплексной интраоперационной навигации при метастатическом поражении головного мозга	37
2.3 Послеоперационный контроль.....	42
2.4 Оценка неврологических исходов и катамнеза пациентов.....	42
2.5 Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования	43
Глава 3. Анализ чувствительности флуоресцентной диагностики метастазов различных раков и результаты применения комплексной интраоперационной навигации в хирургии интракраниальных метастазов	44
3.1 Интенсивность визуальной флуоресценции интракраниальных метастазов и общая чувствительность метода.....	44
3.2 Факторы, влияющие на наличие и интенсивность флуоресценции	45

3.3 Анализ общей выживаемости пациентов с вторичным поражением головного мозга.....	48
3.4 Анализ безрецидивного течения у пациентов с метастатическим поражением головного мозга	54
3.5 Анализ перитуморального свечения церебральных метастазов при удалении с использованием комплексной интраоперационной навигации	56
3.6 Прогностическое значение флуоресценции 5 - АЛК, инфильтрации опухолевых клеток и ангиогенеза в перитуморальной ткани интракраниальных метастазов	60
Резюме	64
Глава 4. Хирургическая техника, контроль радикальности операций и исходы лечения	65
4.1 Роль хирургического этапа в комплексном лечении пациентов с вторичным поражением головного мозга	65
4.2 Контроль радикальности операций и локального прогрессирования	68
4.3 Сведения о неврологических исходах после хирургического лечения.....	72
4.4 Анализ неврологических нарушений у пациентов с метастатическим поражением головного мозга после оперативного лечения	79
4.5 Осложнения у пациентов, оперированных с применением комплексной интраоперационной навигации	80
Резюме	81
Заключение	84
Выводы	97
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	99
Практические рекомендации.....	100
Список сокращений	101
Список литературы	102
Приложение А	119
Приложение Б	120
Приложение В.....	121

Приложение Г	123
Приложение Д.....	124
Приложение Ж.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Вторичные злокачественные новообразования 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 3 и меньше. Множественное метастатическое поражение характеризуется наличием 4 и более очагов поражения (Arnold M. et al., 2022; Nabibi M.A. et al., 2024).

Установление оптимального способа лечения интракраниальных метастазов различной гистологической структуры, локализации, с учётом распространённости экстракраниального процесса представляется актуальной задачей в настоящее время. Неотъемлемыми составляющими нейрохирургического лечения являются улучшение качества жизни, быстрый регресс неврологической симптоматики и послеоперационный локальный контроль (Музлаев Г. Г. и соавт., 2020; Kamp M.A. et al., 2019; 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 разработанности темы

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 исследования

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 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 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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Развитие современных концепций лечения

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 (Egawa S. et al., 1986; Mintz A.H. et al., 1996; Murray K.J. et al., 1997; Улитин А.Ю., 2010; Горяйнов С. А. и соавт., 2019; Куканов К.К. и соавт., 2024). В соответствии данным, представленным Американской ассоциацией по изучению метастазов в головном мозге, ежегодно в США обнаруживается около 170 000-200 000 случаев вторичных интракраниальных опухолей, и этот показатель год от года увеличивается (Kaufmann T.J. et al., 2020).

Без какого-либо лечения ожидаемое время выживания пациентов с метастазированием в головной мозг ранее составляло около одного месяца (Egawa S. et al., 1986). В середине 1950-х годов впервые было сообщено о лучевой терапии всего мозга (ОВГМ) для лечения метастазов в головном мозге и это улучшило выживаемость с одного месяца до 3–6 (Горяйнов С. А. и соавт., 2019; Murray K.J. et al., 1997). Использование ОВГМ стало стандартом медицинской помощи в 1980-х годах и долгое время оставалось основным методом лечения пациентов с интракраниальными метастазами. 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.

Ряд ретроспективных исследований, проведенных в 1980-х годах, выявили более благоприятный исход при хирургической резекции у пациентов с одиночным

метастатическим поражением головного мозга, хорошим функциональным статусом и контролируемым состоянием первичного очага поражения (Barker F.G., 2004). Чтобы подтвердить эффективность хирургической резекции, в начале 1990-х годов Patchell et al. сравнивали метод лучевой терапии (ОВГМ), с комбинированным применением хирургической резекции и послеоперационным облучением всего головного мозга для лечения единичных метастазов в головной мозг. В этой оригинальной работе авторы описали, что прооперированные больные имеют более длительный период выживания (40 нед. по сравнению с 15 нед.), лучший функциональный статус и снижение частоты рецидивов (Patchell R.A. et al., 1990). Vecht et al. в 1993 году получили аналогичные результаты, но авторы отметили, что длительная выживаемость при хирургическом лечении наблюдается только у пациентов со стабильным экстракраниальным соматическим статусом (Vecht C.J. et al., 1993; Kamp M.A. et al., 2012). После данных исследований хирургическая резекция стала золотым стандартом лечения пациентов с интракраниальными метастазами.

Хирургическая резекция является незаменимым этапом лечения онкологических больных, когда речь заходит о вторичном ограниченном поражении головного мозга и, когда объем очагов поражения превышает пределы для радиохирургических методов лечения, а также в случаях, когда наличие опухолевого узла приводит к выраженному перитуморальному отеку мозговой ткани. Также данный этап лечения остается определяющим в случаях, когда необходимо установить гистопатологический диагноз (Bhangoo S.S. et al., 2010; Mut M. et al., 2012). Оперативное лечение может облегчить симптомы у онкологических больных и продлить медиану выживаемости (Soffietti R. et al., 2017). Учитывая ряд анатомо-физиологических особенностей, хирургия церебральных метастазов не может соответствовать общим онкологическим принципам абластики и антибластики, однако, современные нейроонкологические тенденции в хирургии интракраниальных метастазов все больше наталкивают нас на попытки «грубой» тотальной резекции (а иногда и супрамаргинальной), что конечно имеет свои ограничения. Они как правило связаны с частым расположе-

нием опухолевого узла вблизи функционально значимых зон головного мозга, а иногда с трудностями выявления границ опухолевой ткани. Все это может привести к непреднамеренной субтотальной резекции, что влечет за собой увеличение рисков локального прогрессирования онкологического процесса и снижает шансы пациентов на благоприятный исход.

Доказано, что при глиомах обширная резекция опухоли приводит к более длительной общей выживаемости пациентов (Olesrud I.C. et al., 2019; Karschnia P. et al., 2021). С другой стороны, в одном из недавних исследований Jünger et al. показали, что степень резекции метастатического очага не повлияла на общую выживаемость в группе из 197 пациентов, которые получали адъювантное лечение (послеоперационная лучевая терапия и системная терапия) (Jünger S.T. et al., 2021). Тем не менее, другие исследования сообщают, что как более длительная общая выживаемость, так и о более длительный период безрецидивного течения у пациентов с церебральными метастазами, значительно выше в группе пациентов с подтвержденной тотальной резекцией, чем у пациентов с субтотальной резекцией (Lee C.H. et al., 2013; Kamp M.A. et al., 2015; Olesrud I.C. et al., 2019). В крупном многоцентровом исследовании Winther et al. с целью решения вопроса о клинической важности степени резекции после оперативного лечения по поводу церебральных метастазов, были проанализированы результаты общей выживаемости у пациентов с тотальной резекцией метастатического очага в сопоставлении с группой, которая подверглась субтотальной резекции (Winther R.R. et al., 2022). В группе из 374 пациентов тотальная резекция была определена как отсутствие видимой остаточной опухоли через 12-48 часов после операции по данным МРТ. В случаях выявления остаточной опухолевой ткани на послеоперационной МРТ, пациенты были классифицированы в группу субтотальной резекции. У большинства пациентов была серия T1 с контрастным усилением на 1,5 Т аппарате МРТ в сочетании с аксиальными сериями T2 и FLAIR 3D. Количество метастатических очагов на до- и послеоперационной визуализации было дважды проверено, чтобы убедиться, что на момент операции не было пациентов с более чем одним интракраниальным метастазом.

Тотальная резекция была подтверждена на послеоперационной МРТ головного мозга у 239 пациентов (64%). Общий процент осложнений в данной группе пациентов составил 7%. Наиболее распространенными осложнениями были: внутричерепные кровоизлияния (3%), ликворея (1 %) и пневмония (1%). Медиана общей выживаемости в группе пациентов с тотальной резекцией составила 13 месяцев, а в группе с подтвержденной субтотальной резекцией 8,0 месяцев ($p < 0,001$) соответственно, как показано на рисунке 1.

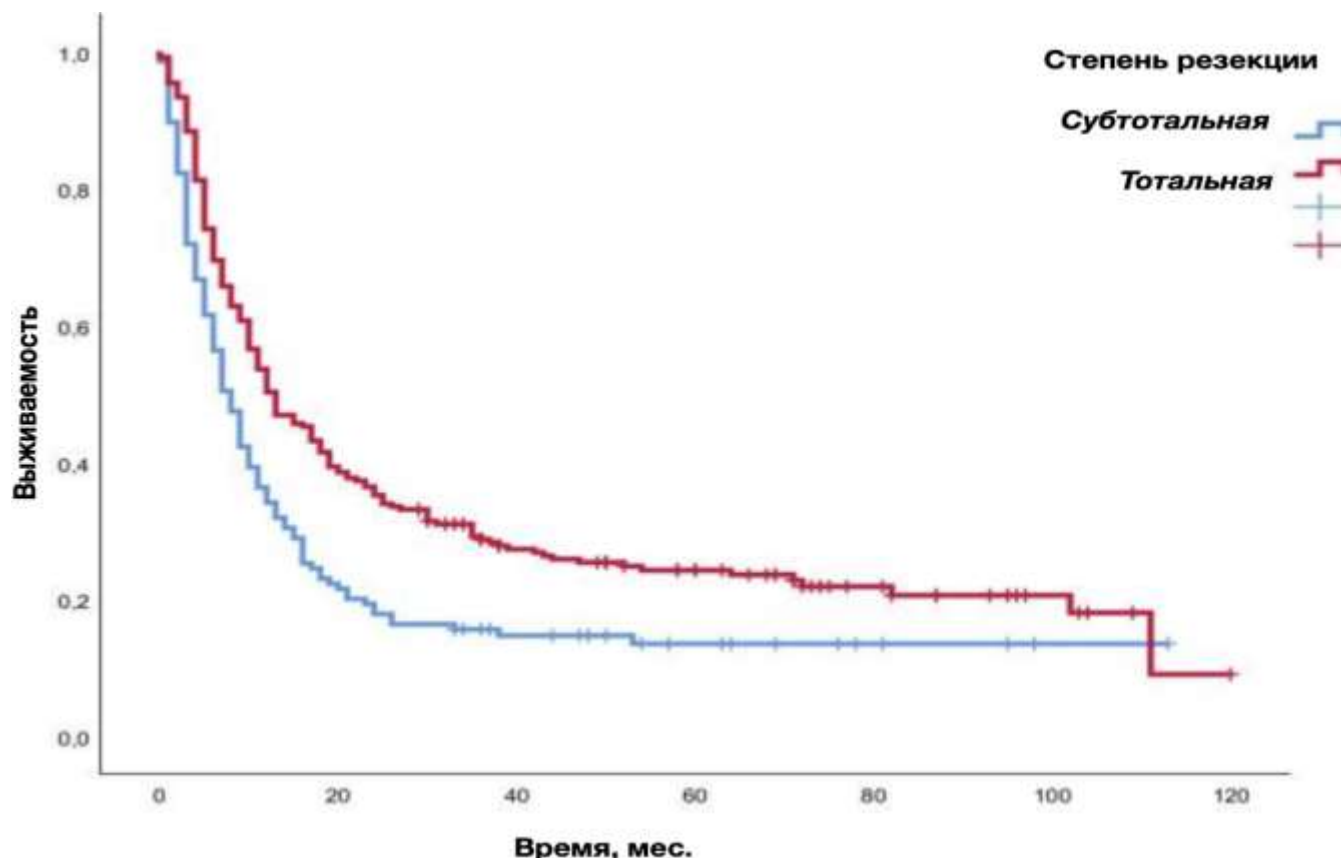


Рисунок 1 – Сравнение медианы общей выживаемости в группах с тотальной и субтотальной резекцией опухолевого узла (из работ Winther et al.)

Основная цель этого ретроспективного исследования заключалась в том, чтобы удостовериться в важности степени резекции у пациентов, которые подвергаются хирургическому лечению при вторичном солитарном поражении головного мозга. Объем резекции был независимо связан с медианой общей выживаемости, в том числе, после корректировки известных предоперационных прогностических переменных, таких как возраст, первичный очаг поражения, наличие экстракраниальных метастазов, статус ECOG. Использование

интраоперационного флюоресцеина может улучшить идентификацию остаточной опухолевой ткани, что делает тотальную резекцию более достижимой (Kofoed M.S. et al., 2021). Сочетание этого метода с интраоперационной нейронавигацией и мониторингом может позволить выполнять даже супрамаргинальную резекцию и увеличить общую выживаемость, не увеличивая при этом риски нарастания послеоперационного неврологического дефицита (Wang J.L. et al., 2020).

Также для лечения пациентов с церебральными метастазами используется стереотаксическая радиохирургия (SRS), которая позволяет облучить очаг поражения диаметром до 3–3,5 см. высокой дозой ионизирующего излучения (Baumert B.G. et al., 2006; Kamp M. A., 2016; Kamp M. A. et al., 2019). В первую очередь кандидатами на SRS являются пациенты с хирургически недоступными поражениями головного мозга, отсутствием контроля первичного очага или с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Достижения методов лучевой терапии (нейтрон-захватная терапия, облучение сфокусированным пучком, векторная лучевая терапия) открывают различные варианты лечения интракраниальных метастазов. Тем не менее, хирургическая резекция все еще остается основным вариантом лечения для данной группы пациентов (Бекашев А.Х. и соавт., 2022).

1.2 Применение 5 - АЛК в хирургии церебральных метастазов

Внутриклеточное превращение предшественника порфирина 5-аминолевулиновой кислоты (5 - АЛК) в флуоресцентный протопорфирин IX (ПП IX) обычно происходит более эффективно в злокачественных новообразованиях и воспалительной ткани (Obwegeser A. et al., 1998). Из-за этого уникального свойства АЛК, которое дает возможность обеспечить контрастирование опухоли в реальном времени, 5 - АЛК индуцированная резекция ПП IX с флуоресцентной реакцией (ALA-FGR) широко используется в хирургии для многих видов злокачественных новообразований (Peng Q. et al., 1997; Miyatake S. et al., 2019). Но до настоящего

времени не было проведено достоверных исследований об эффективности ALA-FGR в лечении вторичных опухолей головного мозга.

В работах Kamp et al. было установлено, что у 61,5% метастатических опухолей головного мозга наблюдалась опухолевая флуоресценция (Utsuki S. et al., 2007; Kamp M.A. et al., 2019; Ferraro N. et al., 2022). В более свежих работах Xiao et al., ретроспективное исследование с выборкой 38 пациентов показало, что большинство метастатических опухолей головного мозга (82%) демонстрируют 5-ALA-индуцированную флуоресценцию ПП IX (Xiao S.Y. et al., 2018).

В исследованиях R. Yagi et al. было обнаружено, что 88% (14/16) метастатических опухолей головного мозга были окружены неопределенным флуоресцентным кольцом мозговой ткани. Неопределенная флуоресцентная зона перитуморального очага находилась на расстоянии от 2 до 6 мм от опухоли. Не было никакой корреляции между флуоресценцией опухоли и флуоресценцией прилежащей мозговой ткани. Флуоресценция в прилегающей ткани мозга наблюдалась даже в случаях с отсутствием центральной опухолевой флуоресценции. Эти результаты показывают, что вторичные церебральные новообразования часто могут иметь неопределенный флуоресцентный ободок, но это может быть не связано с собственной флуоресценцией опухоли (Yagi R. et al., 2017).

Кроме того, было обнаружено, что 75% метастатических опухолей головного мозга проникали в перитуморальную мозговую ткань со средней глубиной $10 \pm 1,4$ (мм). На основании этих результатов в большинстве случаев может быть применена супрамаргинальная резекция с захватом мозговой ткани (Yagi R. et al., 2017).

Впервые анализ факторов, влияющих на наличие и степень интенсивности флуоресценции, был исследован в хирургии первичных опухолей ЦНС (Marbacher S. et al., 2014). Marbacher et al. в своей работе выявили широкий спектра факторов: степень злокачественности опухоли, ее структура, объем кровопотери во время операции, до и послеоперационный прием глюкокортикостероидов, способы фиксации флуоресценции, модель интраоперационного микроскопа и самого

флуоресцентного модуля и др. Все эти факторы оказывают существенное влияние на интраоперационную интенсивность визуальной флуоресценции опухолевого узла различных гистологических типов первичных опухолей центральной нервной системы. С другой стороны, при изучении работ, посвященных вопросу флуоресценции вторичных церебральных новообразований, значимость дополнительных факторов остается неосвещенной. Авторы утверждают о возможной корреляции между характеристиками флуоресценции и гистологическими, морфологическими, биохимическими свойствами опухолевой ткани (Mercea P.A. et al., 2021; Schatlo B. et al., 2020), однако статистический анализ влияния гистологических характеристик интракраниальных метастазов в зависимости от первичного источника поражения на наличие / отсутствие свечения был проведен лишь в работах M. Kamp et al.

Таблица 1 – Резюме исследований, посвященных анализу поведения флуоресценции 5 – АЛК при хирургии интракраниальных метастазов

Первый автор	Журнал	Год издания	Количество пациентов в группах	Положительная флуоресценция 5 - АЛК	
Utsuki	Brain Tumor Pathol	2007 г.			
Hefti	SwissMedWkly	2008 г.			
Valdes	JNS	2011 г.		6/12 образцов	
Schucht	Acta Neurochirurg	2011 г.			
Kamp	Acta Neurochirurg	2012 г.			
Widhalm	Neurosurg Rev	2012 г.	4 балла (6 образцов)	3/6 образцов (расплывчато)	
Suero Molina	Clin Neurol Neurosurg				
Eljamel	Photodiagnosis Photodyn Ther.			5 (смешанный, не красный интенсивный)	
Marbacher	Neurosurg Focus	2014 г.			
Belloch	Acta Neurochirurg	2014 г.			

Продолжение таблицы 1

Piquer	BioMed Research International	2014 г.			
Coburger	Neurosurg Focus	2014 г.			
Yagi	World Journal of Surgical Oncology	7 г.	16	14	8 8
Xiao	Journal of Clinical Oncology	8 г.	20	16	8 2
Goryaynov	Frontiers in Oncology	г.	72	61	8 4
Schatlo	World Neurosurgery	2020 г.			8
Mercea	Cancers	21 г.	55	36	6

На основании данных опубликованных работ в представленной таблице 1, можно прийти к заключению о том, что средняя чувствительность метода интраоперационной метаболической навигации с 5 - АЛК в хирургии интракраниальных метастазов составила 69% (от 33% до 100%). Выполнить количественную оценку специфичности данного метода не представляется возможным по причине недостаточности исходных данных, однако на основе предварительных расчетов можно предположить, что она составляет около 30%. Камп и соавт. получили следующие результаты оценки чувствительности флуоресцентной навигации с 5 - АЛК при различных mts: рак молочной железы - 42%, рак легкого – 60%, при других раках (почка, меланома, кишечник) – не более 50%, что подтверждает значительную вариабельность чувствительности данного метода (Kamp M.A. et al., 2012; Kamp M.A., 2016; Kamp M.A. et al., 2019).

1.3 Связь метаболической навигации с 5 – АЛК с объемом резекции опухоли в хирургии интракраниальных метастазов

Вторичное поражение головного мозга часто представляет собой хорошо отграниченный патологический очаг с капсулой, который в целом компримирует мозговую ткань, но не инфильтрирует её. Это позволяет проводить полную резекцию опухоли без разрушения капсулы (Tendulkar R.D. et al., 2006).

Tendulkar et al. изучили корреляцию степени резекции опухоли и выживаемости у пациентов с метастазами в головной мозг. Выявлено, что медиана выживаемости была выше в группе тотальной резекции, чем у пациентов в группе субтотальной резекции (10,6 и 8,7 месяцев соответственно; $p = 0,07$), хотя разница не была статистически значимой. Это совпало с более ранними результатами Agboola et al., который продемонстрировал увеличение медианы выживаемости на два месяца у пациентов с тотальной резекцией (Agboola O. et al., 1998). Ретроспективное исследование, проведенное A.J. Patel, сообщило о более высоком риске локального рецидива опухоли при резекции по частям, чем при резекции en bloc. Было обнаружено, что метастазы, которые удалены фрагментарно, рецидивируют с частотой в 1,7 раза выше, чем те, которые удаляются единым блоком (Patel A.J. et al., 2010). Эти данные свидетельствуют о том, что резекция en bloc, если это технически возможно, предотвращает распространение опухолевых клеток, которые вызывают локальный рецидив (Горяйнов С. А. и соавт., 2019). Возможность интраоперационной диагностики инфильтрации перитуморальной мозговой ткани опухолевыми клетками могло бы позволить улучшить отдаленные результаты лечения. Примечательно, что видимая флуоресценция 5-АЛК была обнаружена также в перитуморальной ткани мозга после резекции церебральных метастазов (Kamp M. A., 2016; Marhold F. et al., 2020; Nabibi M.A. et al., 2024). 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.

1.4 Роль хирургической резекции при рецидивах интракраниальных метастазов

Al-Zabin et al. проанализировали серию из 25 пациентов с локальным рецидивом при одиночном метастатическом поражении головного мозга метастазами рака легкого (84% с немелкоклеточным раком легкого и 16% с мелкоклеточным раком легкого). Было показано значительное улучшение функционального статуса пациентов после хирургической резекции рецидивирующих метастазов в головной мозг, и хирургическое вмешательство обеспечило этим пациентам лучшее качество жизни, несмотря на их ожидаемо короткую медиану выживаемости (Al-Zabin M. et al., 2010). Bindal et al. сообщили о 48 пациентах, которым была произведена повторная хирургическая резекция рецидивирующих интракраниальных метастазов. Они пришли к выводу, что первая повторная операция, а также вторая повторная операция могут увеличить медиану выживаемости и качество жизни. Медиана времени между первой краниотомией и диагностикой рецидива составила 6,7 месяца. Медиана выживаемости составила 11,5 месяцев после повторной операции (Bindal R.K. et al., 1995). Многофакторный анализ показал, что состояние пациентов по шкале Карновского менее 70, время до рецидива менее четырех месяцев, возраст ≥ 40 лет, были связаны с плохой выживаемостью (Karnofsky D.A. et al., 1948). Arbit E et al. также сообщили о 214 пациентах с вторичным поражением головного мозга из рака легкого, которым была проведена повторная хирургическая резекция. Они пришли к выводу, что повторная операция эффективна для увеличения срока выживаемости пациентов. Несмотря на то, что нет проспективного исследования, оценивающего роль повторной операции при рецидивах интракраниальных метастазов, эти исследования выглядят перспективными для проведения повторной хирургической резекции (Arbit E. et al., 1995). Все это указывает на необходимость дальнейшего

поиска оптимальных методов лечения и совершенствования хирургической техники в лечении вторичного метастатического поражения головного мозга.

1.5 Проблема контроля локального рецидива в хирургии церебральных метастазов

Одним из первостепенных этапов в концепции мультимодальной терапии пациентов с вторичными злокачественными новообразованиями является хирургическое лечение, но оно связано с необычайно высокой частотой локальных рецидивов, превышающей 50% (Yoo H. et al., 2009; Black P.M. et al., 2014).

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. Существует три основных объяснения локального рецидива.

Первое - неполная резекция опухоли. Чтобы решить эту проблему в последнее время используется интраоперационная МРТ, нейронавигация, нейросонография. Эти методы позволяют увеличить объем резекции, снизить частоту локального рецидива и улучшить выживаемость пациентов. Операция с визуальным контролем 5 - АЛК – это метод идентификации фрагментов остаточной опухолевой ткани (Улитин А. Ю., 2010).

Вторая причина рецидива – распространение (отсев) раковых клеток в операционном поле. Для предотвращения этого явления рекомендована резекция опухоли по типу en bloc. В актуальных публикациях говорится о том, что данный метод резекции является эффективным для предотвращения распространения раковых клеток (D'Andrea G. et al., 2005; Salvati M. et al.; 1996). Кроме того, данная методика имеет возможность быть еще более результативной в том случае, если будет применяться метаболическая навигация в окружающей опухоль мозговой ткани.

Третий фактор, который способствует локальному прогрессированию – это инфильтрация опухолевых клеток в перитуморальную мозговую ткань. Хотя большинство церебральных метастазов макроскопически хорошо отграничены, опухолевые клетки могут микроскопически проникать на расстояние до 1 см в окружающую мозговую ткань и вдоль периваскулярных пространств (Modha A. et al., 2005; Kawaguchi T. et al., 2015).

В недавнем исследовании, на основе данных послеоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ), Kamp et al. показали, что остаточная опухолевая ткань встречается примерно в 25% случаев после выполненной хирургом макроскопически тотальной резекции (Kamp M. A., 2016). Кроме того, предполагается, что перитуморальная ткань является важным фактором для дальнейшего роста опухоли. В этой связи, в работах последних лет, наблюдалась высокая частота mts с инфильтративным ростом в перитуморальную ткань головного мозга, хотя эти опухоли изначально считались хорошо отграниченными новообразованиями (Baumert B.G. et al., 2006; Berghoff A.S. et al., 2013; Kamp M. A., 2016). Как правило, это инфильтративное поведение вторичных церебральных опухолей состоит либо из роста вдоль уже существующих кровеносных сосудов по так называемой «сосудистой кооптации» модели роста, либо из диффузной «глиомоподобной» одноклеточной инфильтрации перитуморальной ткани головного мозга (Музлаев Г.Г. и соавт., 2020; Berghoff A.S. et al., 2013). В связи с развитием таргетных методов лечения ангиогенез интракраниальных метастазов привлекает больше внимания в области нейроонкологии в последние несколько лет, однако в перитуморальной ткани метастазов его потенциальное влияние на прогрессирование / рецидив mts до сих пор не выяснено.

1.6 Анализ перитуморального микроокружения интракраниальных метастазов и его роль в интенсивности флуоресценции

В исследованиях R. Yagi et al. было обнаружено, что 88% (14/16) метастатических опухолей головного мозга были окружены неопределенным флуоресцентным кольцом мозговой ткани. Неопределенная флуоресцентная зона перитуморального очага находилась на расстоянии от 2 до 6 мм от опухоли. Не было никакой корреляции между флуоресценцией опухоли и флуоресценцией прилежащей мозговой ткани. Флуоресценция в прилегающей ткани мозга наблюдалась даже в случаях с отсутствием центральной опухолевой флуоресценции. Эти результаты показывают, что метастатические опухоли головного мозга часто могут иметь неопределенный флуоресцентный ободок, но это может быть не связано с собственной флуоресценцией опухоли. Кроме того, было обнаружено, что 75% метастатических опухолей головного мозга проникали в перитуморальную мозговую ткань со средней глубиной $10 \pm 1,4$ (мм) (Рисунок 2).

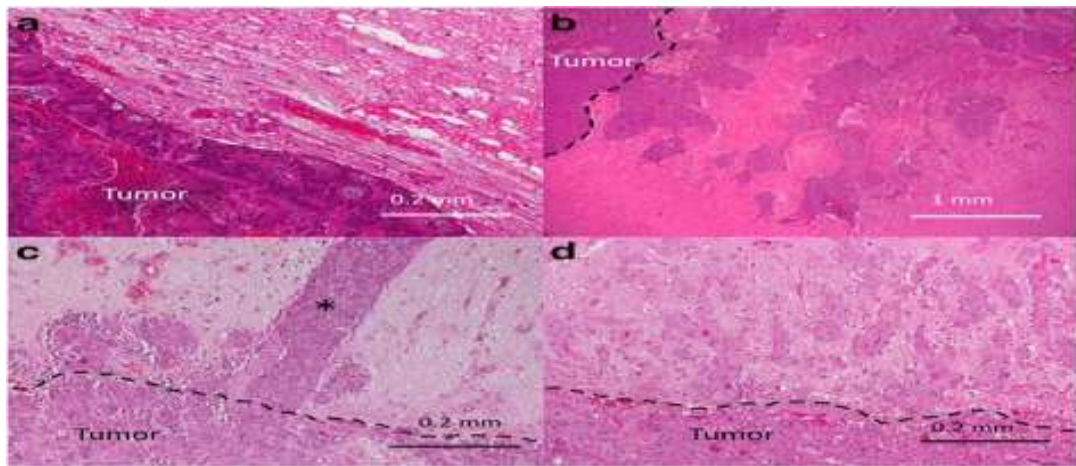


Рисунок 2 - Гистопатологические данные на границе между опухолью и перитуморальной мозговой тканью (из работы Yagi R. et al., 2017); **a**-край вторичного mts ясен и инфильтрации опухолевых клеток не наблюдается. **b**-границы опухоли довольно неясны, а крупные скопления опухолевых клеток проникают глубоко в ткань мозга. Глубина инвазии составляет 3–4 мм. **c**-может наблюдаться инвазия клеток в микрососудах перитуморальной мозговой ткани. Глубина внутрисосудистой инвазии опухоли составляла приблизительно $0,82 \pm 0,07$ мм. **d**- край метастатического опухолевого узла неясен, кластеры клеток проникают в перитуморальную мозговую ткань на глубину 1,6 мм (Yagi R. et al., 2017)

Также ключевым вопросом является нахождение двух типов отдаленной инвазии, которая может быть обнаружена: внутри- или периваскулярно. Обычно, оба типа инвазии трудно отличить в ходе операции. Тем не менее, выяснилось, что такой кластер опухолевых клеток был окружен краем неопределенной флуоресценции мозговой ткани, что было наглядно показано в ходе исследования. Следовательно, неопределенная флуоресценция перитуморальной мозговой ткани может стать полезным маркером для определения степени отдаленной инвазии раковых клеток (Музлаев Г. Г. и соавт., 2020; Yagi R. et al., 2017). В данном исследовании было показано, что тотальная резекция опухолевого узла с перитуморальной флуоресцирующей мозговой тканью имеет важное значение для снижения риска локального рецидива и, как следствие, увеличение продолжительности и качества жизни пациента с интракраниальными метастазами.

В литературе доступны только сообщения о корреляции статуса флуоресценции 5-АЛК опухоли с прогностическими факторами. В этом смысле Kamp et al. в двух своих исследованиях предположили, что статус флуоресценции 5-АЛК в опухолевой ткани церебральных метастазов может рассматриваться как прогностический маркер для опухолей с более агрессивным поведением (Kamp M.A., 2016; Kamp M.A. et al., 2019). Siam et al. описали значительно более низкую выживаемость у пациентов с перитуморальной инфильтрацией опухолевой тканью, по сравнению с mts без инфильтративного роста в окружающую мозговую ткань (Музлаев Г. Г. и соавт., 2020; Siam L. et al., 2017). Инновационным подходом к улучшению интраоперационной визуализации ткани злокачественной опухоли в головном мозге является применение флуоресценции 5-аминолевулиновой кислоты (5 - АЛК) (Горяйнов С. А. и соавт., 2019; Музлаев Г. Г. и соавт., 2020; Kamp M.A. et al., 2012; Kamp M.A., 2016; Kamp M.A. et al., 2019). В первую очередь этот метод использовался для резекций глиом высокой степени злокачественности. В последнее время видимая флуоресценция наблюдалась и при удалении интракраниальных метастазов. Хотя большая часть mts демонстрирует видимый, но неоднородный паттерн флуоресценции 5 - АЛК, влияние 5- АЛК на церебральные метастазы все еще остается спорным. Примечательно, что видимая

флуоресценция 5 - АЛК была обнаружена также в перитуморальной ткани мозга после резекции mts (Kamp M.A., 2016; Kamp M.A. et al., 2019). Однако, на сегодняшний день, значение этой флуоресценции не определено. В случае если отсутствует четкая взаимосвязь между видимой флуоресценцией 5 - АЛК в перитуморальной ткани мозга и наличием опухолевой ткани, возможно, это является следствием «диффузной утечки» протопорфирина IX, который является флуоросцирующим субстратом метаболизма 5 - АЛК, в прилегающую к мозгу ткань. Как пример, Utsuki et al. в своих работах также затронули тему «ложноположительного» эффекта флуоресцентной активности 5 - АЛК при злокачественных опухолях головного мозга (Utsuki S. et al., 2007). Например, авторами была обнаружена инфильтрация иммунных клеток и реактивных астроцитов в перитуморальной мозговой ткани, а не только инвазию опухолевых клеток в ней (Spanberger T. et al., 2012). Кроме того, Siam et al. обнаружили уникальную «глиальную защитную систему», на границе опухоль-мозг (Siam L. et al., 2017). Мы предполагаем, что эти важные факторы могут дополнительно влиять на видимую флуоресценцию 5 - АЛК в перитуморальной ткани мозга, что ставит под сомнение текущее понимание механизмов метаболической навигации. Несмотря на это, недавние исследования выявили тесную взаимосвязь между флуоресцентной активностью 5 - АЛК в перитуморальной ткани головного мозга и инфильтрацией опухолевых клеток в ней (Berghoff A.S. et al., 2013). Если бы эффект свечения перитуморальной мозговой ткани можно было использовать для идентификации инфильтрации опухоли и/или ангиогенеза вокруг самого опухолевого узла, этот метод мог бы быть полезен для периперационного лечения пациентов с вторичными злокачественными новообразованиями.

1.7 Периоперационные осложнения хирургии вторичного злокачественного поражения головного мозга

Хирургия церебральных метастазов обычно не несет высоких рисков послеоперационных осложнений, при этом летальность в первые 30 дней после оперативного лечения составляет порядка 5% (Patel A.J. et al., 2015). Основное внимание уделяется снижению общехирургических осложнений (Schmieder K. et al., 2016). Даже опухоли, расположенные вблизи функционально значимых зон головного мозга, таких как первичная моторная кора (пирамидный тракт), могут быть подвергнуты резекции без серьезных неврологических осложнений (Niikura N. et al., 2014). Kellogg et al. сообщили, что у 94% пациентов после хирургической резекции церебральных метастазов были стабильные или улучшенные неврологические исходы спустя три месяца после операции (Kellogg R.G. et al., 2013). Крупные многоцентровые исследования показали, что предоперационная лучевая терапия является отрицательным прогностическим фактором для нарастания неврологического дефицита в раннем послеоперационном периоде (Kellogg R.G. et al., 2013; Obermueller T. et al., 2013). Высокий показатель по шкале Карновского обычно считается положительным прогностическим фактором. Пожилой возраст, неблагоприятный гистологический тип опухоли и ранее наблюдаемый грубый очаговый неврологический дефицит, были описаны как значимые прогностические факторы для более высоких рисков послеоперационных осложнений (Gil-Gil M.J. et al., 2013). Частота локальных рецидивов после хирургического вмешательства, без какого-либо дополнительного вмешательства, составляет 15-40% (Nieder C. et al., 2007; Patel A.J. et al., 2015). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что стереотаксическая лучевая терапия снижает риск рецидива с 40% до 12,5% (Andrews D.W. et al., 2008).

На тему безопасного применения препарата “Аласенс” (аминолевулиновая кислота), Teixidor et al. в 2006 году провел крупное многоцентровое исследование. В это проспективное когортное исследование вошли 844 пациента с первичными и вторичными интракраниальными опухолями, получавшими 5 - АЛК перед

операцией. Все пролеченные пациенты оценивались на предмет побочных эффектов и осложнений в отношении неблагоприятных явлений данного препарата. Не сообщалось о сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных или кожных эффектах. Никаких серьезных или опасных для жизни осложнений выявлено не было. Все пациенты после приема препарата оценивались на предмет когнитивных расстройств и проходили тщательный неврологический осмотр. Что касается лабораторных показателей, то сообщалось об изменениях в общем анализе крови и гепатобилиарных ферментах. Не сообщалось ни об ухудшении функции почек, ни о нарушениях свертывающей функции крови:

Гематологические расстройства встречались достаточно часто, но были легкими и быстро восстанавливались спонтанно. К ним относятся лейкоцитоз, анемия и тромбоцитопения.

Было описано легкое и бессимптомное увеличение гепатобилиарных ферментов. Пациенты с изолированными и клинически значимыми повышениями печеночных ферментов до операции подвергались риску дальнейшего повышения их в послеоперационном периоде. Аланинаминотрансфераза и гамма-глутамилтрансфераза наиболее часто были подвержены отклонению от нормальных показателей. Трансаминазы (АСТ и АЛТ) и билирубин увеличились через 24 часа после операции, но все они постепенно уменьшались в течение следующего месяца. Щелочная фосфатаза не была изменена. Через 24 часа после операции значения ферментов амилазы были ненормальными у 34% пациентов (максимум: 1232 е/л), но постепенно нормализовались в течение следующего месяца.

При обзоре литературы за последние 10 лет только в нескольких статьях упоминается об осложнениях, связанных с резекцией субтенториальных церебральных метастазов и только в двух, описываются конкретные осложнения, требующие хирургического вмешательства. С технической точки зрения, только Ampil et al. и Rompili et al. ссылаются на хирургическую технику. По сравнению с другими публикациями в их работах не прослеживается большого количества послеоперационных осложнений и выявлено более краткосрочное пребывание

пациентов в стационаре. Pompili et al. отметили осложнения, возникшие у 44 пациентов, перенесших резекцию субтенториальных метастазов. Из девяти возникших осложнений восемь включали гематомы червя или полушарий мозжечка, которые требовали хирургического удаления, и один венозный инфаркт. Одним из основных факторов в развитии послеоперационных осложнений авторы выделяют размер опухолевого узла, который составлял более 3,5 см (Ampil F.L. et al., 2016; Pompili A. et al., 2018).

1.8 Краткая история развития метода флуоресцентной диагностики

Использование флуоресценина при опухолях головного мозга различной степени злокачественности впервые было опубликовано в 1947 году. Результаты исследования были представлены на примере группы пациентов, состоящей из 46 человек (Moore G.E., 1947). Эта работа была посвящена опыту использования данного вещества, которое до появления более точных методов визуализации позволяло эффективно идентифицировать ткань опухоли за счет накопления в ней во время операции. Авторы сделали вывод о том, что накопление флуоресцеина вероятно связано с нарушением проницаемости гемато – энцефалического барьера. Эффект свечения был обнаружен при введении данного вещества как в самом опухолевом узле, так и в прилегающей мозговой ткани.

В конце 90-х годов прошлого века появились первые сообщения о том, что 5 – АЛК может быть использована в нейрохирургии. После этого было установлено, что более интенсивное накопление ПП IX (протопорфирина IX) в опухолевых клетках происходит не только из-за увеличения проницаемости ткани для 5-АЛК, но и из-за усиления захвата 5-АЛК опухолевыми клетками, а также из-за изменения активности ферментов, которые катализируют превращение ПП IX в гем. (Nefti M. et al., 2008). Первые публикации были посвящены злокачественным глиомам, а практичность данного метода в лечении злокачественных метастазов не была тщательно исследована до недавнего времени.

Механизм действия данного препарата заключается в том, что внутриклеточное превращение предшественника порфирина 5-аминолевулиновой кислоты в флуоресцентный протопорфирин IX обычно происходит более эффективно в злокачественных новообразованиях и воспалительной ткани. Поскольку это уникальное свойство АЛК может обеспечивать контрастирование опухоли в реальном времени, 5-АЛК индуцированная резекция с флуоресценцией широко используется в хирургии для многих типов злокачественных новообразований. Метод основан на селективном накоплении большого количества протопорфирина IX (ПП IX) в злокачественных клетках с помощью избыточной концентрации 5-АЛК, но в нормальных тканях мозга ПП IX накапливается в незначительных количествах или не накапливается вовсе (Hebeda K.M. et al., 1998; Novotny A. et al., 2000).

В основе прогноза при злокачественных опухолях головного мозга лежит радикальность удаления новообразования (Кобяков Г.Л., 2012). Согласно результатам исследования, проведенного в крупном клиническом эксперименте на стадии III фазы (в исследовании приняли участие более 2000 пациентов), радикальность в удалении глиом различной степени злокачественности с использованием метаболической навигации с 5-АЛК больше, чем при удалении их с помощью обычной микрохирургической техники без использования вспомогательных методов (65% и 35% соответственно). Авторы отметили увеличение 6-месячной безрецидивной выживаемости в группе пациентов, оперированных с применением биохимической навигации с 5-АЛК (41,0% и 21,1% соответственно) (Stummer W. et al., 2006).

В работе Ferraro et al., 2016 года было проведено одно из самых крупных исследований, в котором применялась 5-АЛК в хирургии интракраниальных опухолей различной гистологической структуры (включая вторичные церебральные новообразования различных раков). Установленные данные были основаны на метаанализе 22 публикаций, которые были посвящены хирургии опухолей головного мозга с 5-АЛК метаболической навигацией и включали в себя серию из 1163 пациентов с глиомами, менингиомами и злокачественными

метастазами головного мозга. Для глиом высокой степени злокачественности чувствительность флуоресцентной диагностики составила 85%, для глиом низкой степени злокачественности - 3%; 81% для интракраниальных менингиом (128/158) и 42-59% при интракраниальных метастазах. Применение 5 – АЛК метаболической навигации в хирургии церебральных метастазов, несмотря на масштабность данной работы, было ограничено небольшими сериями пациентов (рак молочной железы и рак легкого, другие нозологии раков были единичные). Позже в исследовании 154 пациентов со 157 метастатическими опухолями Marhold et al. обнаружили видимую флуоресценцию в 66% случаев, причем в 84% случаев флуоресценция была неоднородной (Marhold F. et al., 2020). В результате более крупного исследования, проведенного Marbacher в 2014 году, было проанализировано значительное количество пациентов (n=65). Полученные результаты показали, что средняя чувствительность составляет 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). Флуоресценция, вызванная 5-АЛК, также была показана в областях перитуморальной ткани вокруг метастатических опухолей, поэтому в таких случаях ее следует использовать с осторожностью.

Крупная серия пациентов, оперированных с использованием 5-АЛК в хирургии интракраниальных метастазов, впервые была описана российскими хирургами в 2011 году (Куржупов М.И., 2011). Это исследование, которое было проведено М.И. Куржуповым включало в себя 34 пациента. Применяя метод флуоресцентной диагностики с 5-АЛК, автор также использовал фотодинамическую терапию. Проведенные исследования выявили, что разработанная методика обладает высокой эффективностью, которая способствует повышению радикальности операций на 20,45% и снижению частоты рецидивов в зоне лечения с 35% до 5,9% при этом. Самым крупным исследованием в этой области является работа С. А. Горяйнова и соавторов (2021), где на большой серии пациентов было показано, что общая чувствительность флуоресцентной

диагностики у пациентов с интракраниальными метастазами составляет 87% (Горяйнов С. А. и соавт., 2019). Общее количество публикаций на эту тему в литературе значительно меньше, чем при первичных опухолях ЦНС (по данным Pub Med на февраль 2024г обнаружено всего 49 публикаций при использовании поисковых слов “5 ALA brain metastasis”).

Многие авторы отмечают, что в хирургии интракраниальных метастазов существует неоднородная чувствительность метаболической навигации. Однако в работах последних лет до сих пор не уделяется значительного внимания вопросу о факторах, влияющих на наличие и величину флуоресцентного эффекта церебральных метастазов. Также известно, что объем резекции опухолевой ткани mts оказывает влияние на медиану выживаемости и период безрецидивного течения пациентов с интракраниальными метастазами (Kamp M.A. et al., 2019). Можно предположить, что применение 5 – АЛК индуцированной резекции как метода, потенциально влияющего на повышение радикальности удаления метастатического очага, способно увеличить продолжительность жизни и обеспечить приемлемое качество жизни пациентов в послеоперационном периоде. Применение комплексной интраоперационной навигации в аспекте дифференцированного подхода к хирургическому лечению церебральных метастазов может обеспечить достижение указанного результата. Таким образом, на сегодняшний день проведение исследования, направленного на изучение результатов хирургического лечения пациентов с интракраниальными метастазами, а также факторов, влияющих на радикальность удаления и частоту локального прогрессирования, может иметь не только теоретический, но и обоснованный прикладной интерес. Высокий процент местного рецидива церебральных метастазов указывает на необходимость совершенствования как хирургической техники, так диагностических и системных методов воздействия.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристики основных исследуемых групп пациентов

С октября 2017 года с целью контроля радикальности удаления интракраниальных метастазов и снижения риска локального рецидива на базе нейрохирургического отделения №1 ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» был внедрен метод «комплексной интраоперационной навигации» (КИН), включающий в себя безрамную нейронавигацию, метаболическую 5 - АЛК навигацию и ультразвуковую нейросонографию. За период времени с 2015 по 2020 гг. было пролечено 103 пациента с вторичным солитарным/олигометастатическим поражением головного мозга (от 1-ого до 3-х интракраниальных mts включительно). Все пациенты были разделены на две группы: в первой группе состояло 50 пациентов, прооперированных с применением стандартной микрохирургической техникой; во второй группе 53 пациента, прооперированные с применением КИН (включающей 5 - АЛК-индуцированную резекцию). Среди 103-х пациентов солитарное поражение отмечалось у 92, олигометастатическое у 11. Из них в группе пациентов с применением КИН: 48 – солитарное, 5 – олигометастатическое; в первой группе пациентов: солитарное – 44, олигометастатическое – 6.

Работа представляет собой проспективное когортное исследование с ретроспективной группой сравнения.

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 18 до 79 лет;
- вторичное солитарное/олигометастатическое (1-3 интракраниальных очага) поражение головного мозга;
- индекс Карновского не менее 60;
- контроль первичного очага поражения (отсутствие экстракраниальных метастазов).

Критерии исключения:

- множественное (≥ 4) метастатическое поражение головного мозга;
- наличие у пациентов серьезных сопутствующих соматических заболеваний;

Распределение пациентов по нозологиям представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов в исследуемых группах, по гистологическим формам

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
ИТОГО: 53- прооперированные пациенты с применением КИН (в том числе с 5 – АЛК), 50-стандартная микрохирургическая резекция		

Не было обнаружено достоверных различий между группами при помощи двустороннего варианта критерия Фишера ($p=0,98$).

Средний возраст больных составлял 58,3 года (варьировал от 31 до 79 лет), мужчин было 59 (57,3%), женщин – 44 (42,7%). Состояние пациентов на момент операции оценивалось по шкале Рекурсивного парциального анализа: RPA I класс – 61 (59,2%), RPA II класс – 28 (27,2%), RPA III класс – 14 (13,6%).

Критерием для операции являлась хирургическая доступность опухоли для тотального удаления с минимальным риском нарастания неврологического дефицита на фоне контролируемости первичного заболевания. На первом этапе перед операцией все пациенты проходили комплексное медицинское обследование: МРТ/КТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, а также выполнялся дополнительно онкопоиск (КТ органов грудной клетки, брюшной

полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастным усилением).

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%). Преобладали пациенты с метастазами рака легкого 35 (34%), рака молочной железы – 28 (27,1%) и меланомы – 18 (17,5%). Все пациенты были прооперированы первично. Солитарные узлы имелись у 92 пациентов (89,3 %), остальные пациенты на момент операции имели олигометастатическое поражение головного мозга – 11 (10,7 %). 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 3).

Таблица 3 – Данные о локализации метастатического очага у исследуемых пациентов

Локализация (n=50)			Число наблюдений (%)
1	2		3
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 (%)

Продолжение таблицы 3

1	2		3
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%)

Метаболическая навигация (в комплексе с КИН) была применена у 53 пациентов с интракраниальными метастазами.

2.2 Методика микрохирургических оперативных вмешательств с применением комплексной интраоперационной навигации при метастатическом поражении головного мозга

Все пациенты перед хирургическим вмешательством проходили комплексное обследование: МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, а также онкопоиск (КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастным усилением). Каждый пациент получал пероральную дозу раствора гидрохлорида 5 – аминоливулиновой кислоты (20 мг / кг массы тела) за 2 часа до индукции анестезии. Во время резекции опухоли 5 - АЛК -индуцированную флуоресценцию и аутофлуоресценцию ПП IX визуализировали с использованием флуоресцентного модуля операционного микроскопа OPMI Pentero 900, Carl Zeiss. Тотальную макроскопическую резекцию опухоли выполняли под контролем флуоресценции, нейронавигации и УЗ сонографии. Все хирургические вмешательства проводились с использованием микрохирургической техники и операционного микроскопа с модулем BL 400.

Оперативный подход к опухоли осуществлялся в проекции расположения mts под контролем нейронавигации. Далее перед вскрытием ТМО проводился УЗ навигационный контроль аппаратом ВК Medical для уточнения расположения опухолевого узла в проекции трепанационного окна, а также для уточнения глубины расположения метастаза и оптимального микрохирургического подхода. После достижения медикаментозной релаксации мозговой ткани осуществлялась дуротомия. Дальнейший ход операции постоянно сопровождался УЗ локацией (в том числе ультрасонографией в ангиорежиме). При глубинно расположенных очагах чаще использовался нейронавигационный контроль при помощи навигационной системы Stryker NAV2I. После подхода к опухоли оценивался статус визуальной флуоресценции при включенном на операционном микроскопе модуле BL 400. Далее оценивалось наличие и интенсивность свечения опухоли по шкале, принятой в НИИ Нейрохирургии им Н.Н. Бурденко, где 0 баллов – отсутствие флуоресценции, 1 балл – слабая флуоресценция (бледно-розовое свечение), 2 балла – умеренная флуоресценция (розовое свечение), 3 – яркая флуоресценция (яркое малиновое свечение). В процессе удаления опухоли при помощи микрохирургической техники, происходит постоянная смена режимов работы микроскопа с режима в белом свете на режим BL 400 (в синем цвете) (Рисунок 3).

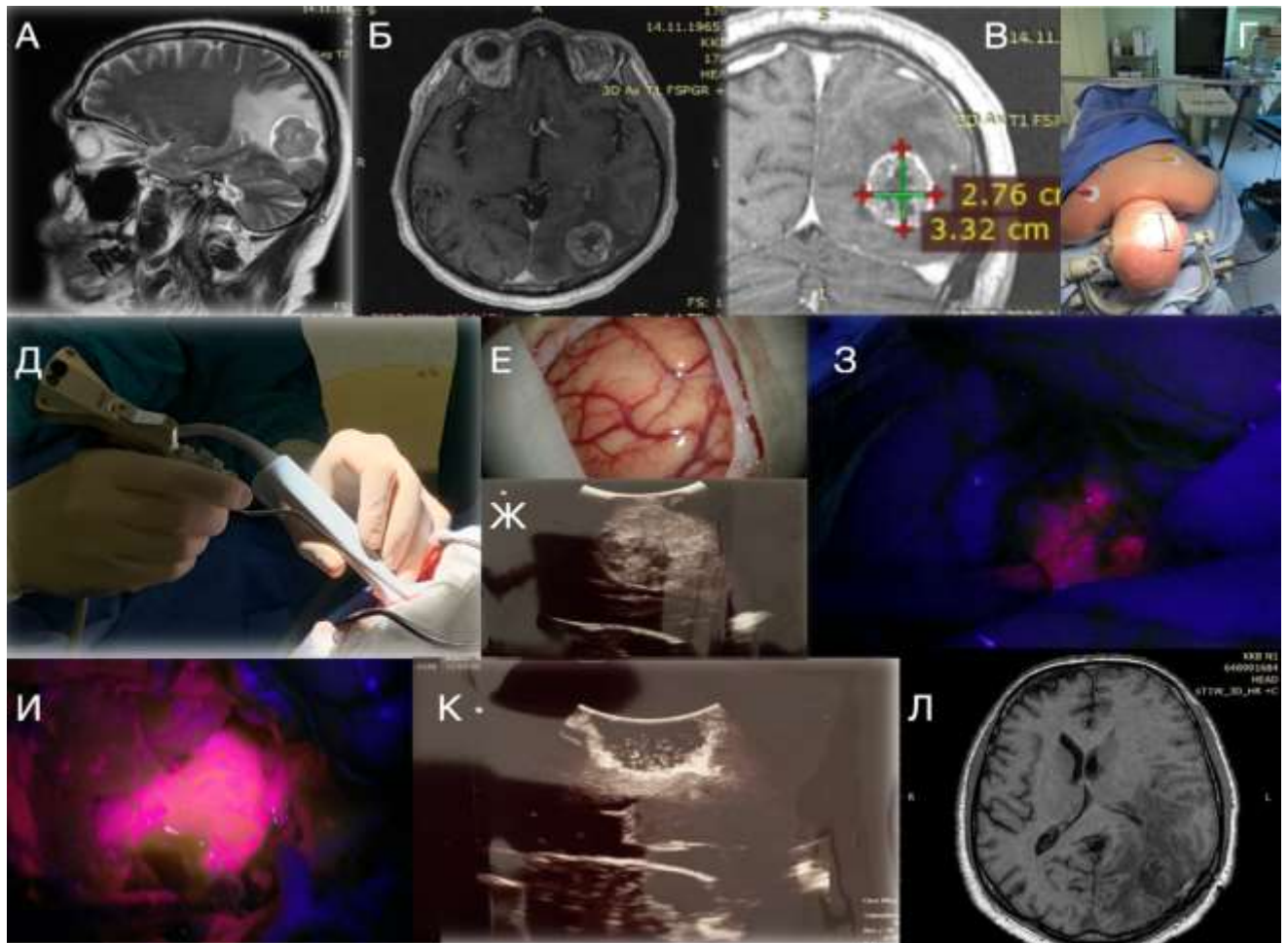


Рисунок 3 – Схематичное представление этапов хирургического лечения с применением КИН в условиях операционной; А, Б, В – МРТ пациента (Та-ян Г.Г., и/б 23868/19) с одиночным mts левой теменно-затылочной локализации в T1 режиме с контрастным усилением

Примечание: Сагитальный (А), аксиальный (Б) и фронтальный (В) срез до операции; Г-позиционирование пациента на операционном столе; Д, Ж – применение нейронавигации и интраоперационной УЗ сонографии перед дуротомией; Е – вид интактной коры головного мозга перед микрохирургической кортикотомией; З – визуализирована опухолевая ткань метастаза в синем цвете; И – яркое свечение опухоли в флуоресцентном режиме; К – УЗ контроль после удаления ткани метастаза; Л – МРТ контроль в T1 режиме с контрастным усилением в первые 24 часа после операции

Оценку визуальной флуоресценции перитуморальной ткани головного мозга мы проводили сразу после завершения макроскопической резекции основного опухолевого узла: при положительной флуоресценции выполнялась супрамаргинальная резекция на глубину до 8 мм. Пример представлен на рисунке 4.

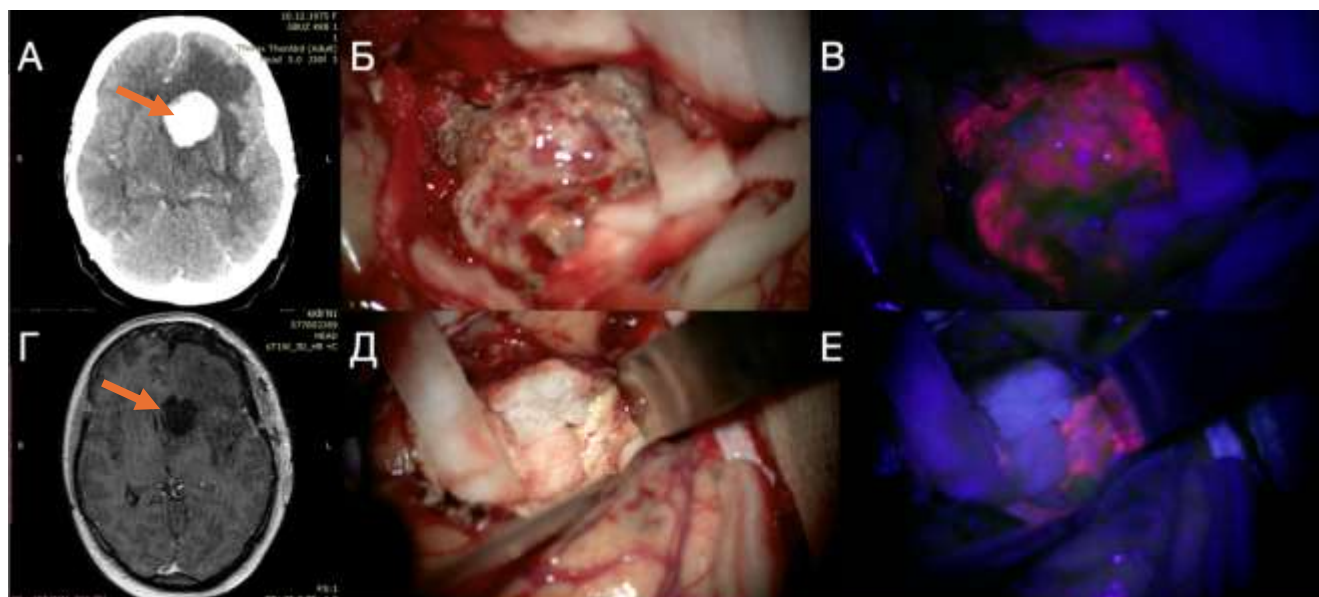


Рисунок 4 – Резекция метастаза рака молочной железы медиобазальных отделов левой лобной доли (Пациент Те-ав Н.Л., и/б 16261/20)

Примечание: А – КТ до операции, аксиальный срез, с контрастным усилением; Б - вид опухоли на этапе удаления в белом свете; В – яркая флуоресценция ткани метастаза в процессе резекции под лампой BL 400; Г - МРТ контроль в T1 режиме, аксиальный срез, с контрастным усилением в первые 24 часа после операции; Д – вид удаленной опухоли в белом свете, остатков опухолевой ткани в белом свете не выявлено; Е – положительная флуоресценция перитуморальной мозговой ткани, резекция опухоли продолжена с выполнением супрамаргинальной резекцией

Далее были собраны образцы перитуморальной ткани головного мозга без риска вызвать очаговый неврологический дефицит в послеоперационном периоде. В первую очередь место сбора материала было основано на том, что перитуморальная ткань обладает визуальной флуоресценцией (статус флуоресценции) и является безопасной для получения биоптата. В результате, отбор образцов не зависел от макроскопических факторов, таких как измененные сосуды в перитуморальной ткани мозга или подозрение на инфильтрацию белого вещества. Образцы тканей из флуоресцирующих областей безопасно отбирались в случае их видимой флуоресценции (Рисунок 5). Сбор материала проходил под непосредственным контролем расстояния при помощи ультразвуковой и нейронавигации. Комплексная интраоперационная навигация всегда применялась при интраоперационных расчетах глубины опухолевой инвазии с целью отбора биоптатов на фиксированной глубине. В случае отсутствия визуальной флуоресценции, отбор материала проводился из полюсов основного узла на

расстоянии от функционально значимых зон, но также под контролем расчета глубины взятия при помощи ультразвуковой и нейронавигации.

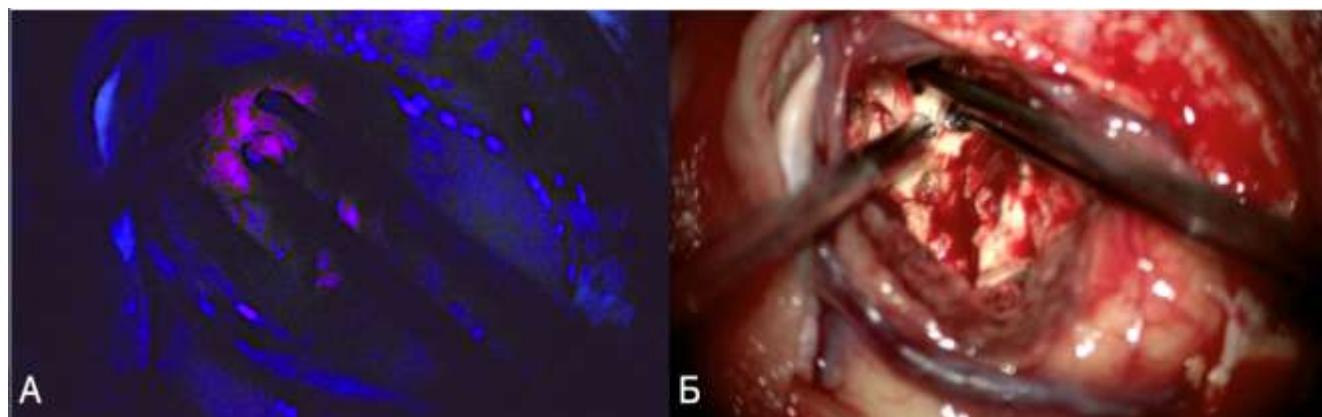


Рисунок 5 – Интраоперационное взятие биоптата под контролем 5 - АЛК у пациентки (И/б 22309/19) с mts рака молочной железы

Примечание: А – взятие биоптата из зоны свечения в ложе в режиме BL-400; Б – взятие биоптата из перитуморальной мозговой ткани в белом свете

Специалистом патологоанатомического отделения нашей клиники был подтвержден диагноз метастатического поражения головного мозга. Кроме того, было проведено дополнительное исследование всех образцов из перитуморальной ткани головного мозга. Это было необходимо для оценки наличия опухолевых клеток, различных паттернов инфильтрации и ангиогенеза (окрашиванию гематоксилином и эозином) на одном срезе каждого образца. Характер инфильтративного роста опухоли был классифицирован как «диффузная одноклеточная инфильтрация» или «кооптация сосудов» (Barker F.G. et al., 2006). Установлено, что наличие ангиогенеза в перитуморальной ткани головного мозга характеризуется сосудами, которые представляют собой многослойный эндотелий (Забродская Ю. А. и соавт., 2013). «Отсутствие ангиогенеза» было определено для сосудов с одним эндотелиальным слоем. Однако наличие множественного слоя, которые содержат эндотелиальные клетки, а также разнообразие их конфигурации было признано как ангиогенез. Таким образом, инфильтрация опухолевых клеток или ангиогенез считались присутствующими в перитуморальной ткани мозга, если

хотя бы один образец демонстрировал гистопатологические особенности опухолевой ткани или ангиогенеза.

2.3 Послеоперационный контроль

Послеоперационная КТ/МРТ была выполнена всем больным в первые 48 часов после хирургического лечения. В ходе исследования 68 пациентам была выполнена МРТ в T1 режиме/ T2 – FLAIR с в/в контрастным усилением, T2 – FLAIR режиме; 35 пациентам КТ головного мозга с в/в контрастным усилением. Определены объемы опухоли в стандартных режимах сегментации на аппарате МРТ 3T General Electric. Объем резекции опухоли оценивали как: тотальная резекция – 95% и более удаленного объема опухоли, субтотальная – резекция 75-94 % объема опухолевой ткани, частичное удаление – 50-74%, биопсия – при удалении менее 50% опухоли.

2.4 Оценка неврологических исходов и катамнеза пациентов

Шкала Карновского (Приложение А, Таблица А.1) и шкала ECOG (Приложение А, Таблица А.2) были использованы для оценки состояния пациентов в период до послеоперационного периода. В раннем послеоперационном периоде и в ходе сбора катамнеза фиксировалась информация по поводу появления/ нарастания или регресса (чаще в отдаленном периоде в катамнезе) очагового неврологического дефицита (в основном гемипарезов с оценкой по 5 балльной шкале) и афазий (оценка импрессивной и экспрессивной речи: грубая сенсомоторная афазия, акустико-мнестическая афазия, акустико-гностическая афазия, семантическая афазия, моторная афазия).

При плановом посещении поликлиники в Краевой клинической больнице, пациентам проводилось анкетирование. Также проводился опрос по телефону. В процессе обследования пациентов, были получены следующие данные: состояние

на момент осмотра, какое лечение проводилось в послеоперационном периоде, дата рецидива, дата летального исхода. Дополнительно были рассчитаны показатели безрецидивного течения и общей выживаемости, которые затем сопоставлялись с помощью кривых Каплана-Майера.

2.5 Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования

В программе STATISTICA 6.1 (stat.inc USA) был осуществлен статистический анализ данных. Среднее арифметическое и ошибка среднего арифметического использовались для характеристики распределения непрерывных случайных величин. В качестве способов описания распределения категориальных величин, были использованы доли (процентов). Чтобы сравнить множественные непрерывные случайные величины, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Для того чтобы установить взаимосвязь между категориальными переменными, был использован точный критерий Фишера, который используется в таблицах 2x2. С помощью кривых Каплана-Мейера была оценена функция общей или безрецидивной выживаемости. С помощью лог-рангового критерия и модели регрессии Кокса (в одномерном и многомерном случаях) был проведен анализ предикторов общей и безрецидивной выживаемости. На уровне значимости $p < 0,05$ различия и взаимосвязи признавались статистически значимыми.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗОВ РАЗЛИЧНЫХ РАКОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ НАВИГАЦИИ В ХИРУРГИИ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ

3.1 Интенсивность визуальной флуоресценции интракраниальных метастазов и общая чувствительность метода

Видимая флуоресценция 5 - АЛК была обнаружена в 84,9% (у 45 из 53-х пациентов) случаев прооперированных больных с злокачественными интракраниальными метастазами. Из флуоресцирующих метастазов 57,7% продемонстрировали яркую флуоресценцию (3 балла по шкале, принятой в НИИ Нейрохирургии им Н.Н.Бурденко (Приложение Б), 24,5% - умеренную (2 балла) и 17,8%- слабую флуоресценцию (1 балл). Было обнаружено, что в 8 (15,1%) случаях у пациентов не наблюдалось видимой флуоресценции (Таблица 4).

Таблица 4 – 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%)

3.2 Факторы, влияющие на наличие и интенсивность флуоресценции

При помощи программы STATISTICA 6.1 (stat.inc USA) выполнен статистический анализ с выявлением статистически значимой связи между факторами.

Пол. С учетом результатов двустороннего точного критерия Фишера, мы не обнаружили значимых различий по полу между группами пациентов, оперированных с использованием КИН и без КИН ($p=0,5$). В группе пациентов, оперированных с КИН, но разных по интенсивности свечения 5 – АЛК, также не было выявлено статистически значимых отличий ($p=0,9$).

Возраст. Медиана возраста в группе пациентов, прооперированных с применением стандартной микрохирургической техники, варьировала от 31 до 74 лет и составила 59,4 года; в группе пациентов с применением КИН – от 38 до 79 лет и составила 58,1 лет (Рисунок 6). Значения в обеих группах имели нормальное распределение.

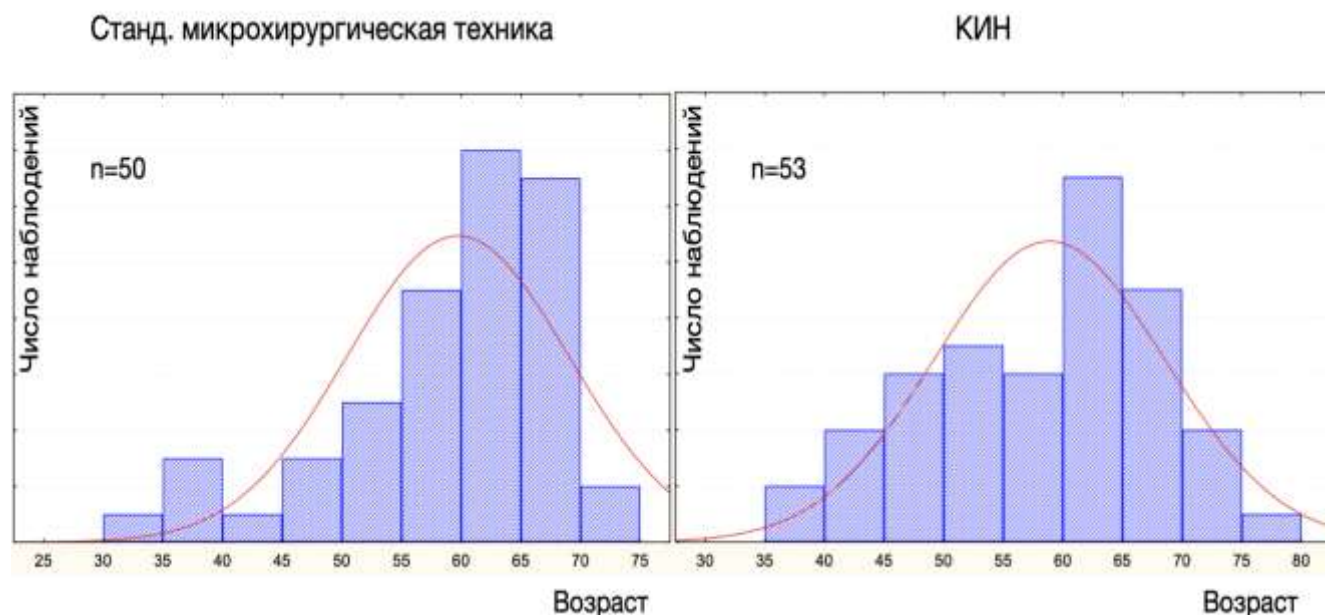


Рисунок 6 – Распределение пациентов в группах по возрасту

Значимых различий между соотношением мужчин и женщин в % и их средним возрастом не выявлено ($p=0,7$).

При помощи непараметрического критерия Манна - Уитни. произведено сравнение двух групп. Статистически значимой разницы между соотношением мужчин и женщин в % и их средним возрастом не выявлено ($p=0,7$) (Рисунок 7).

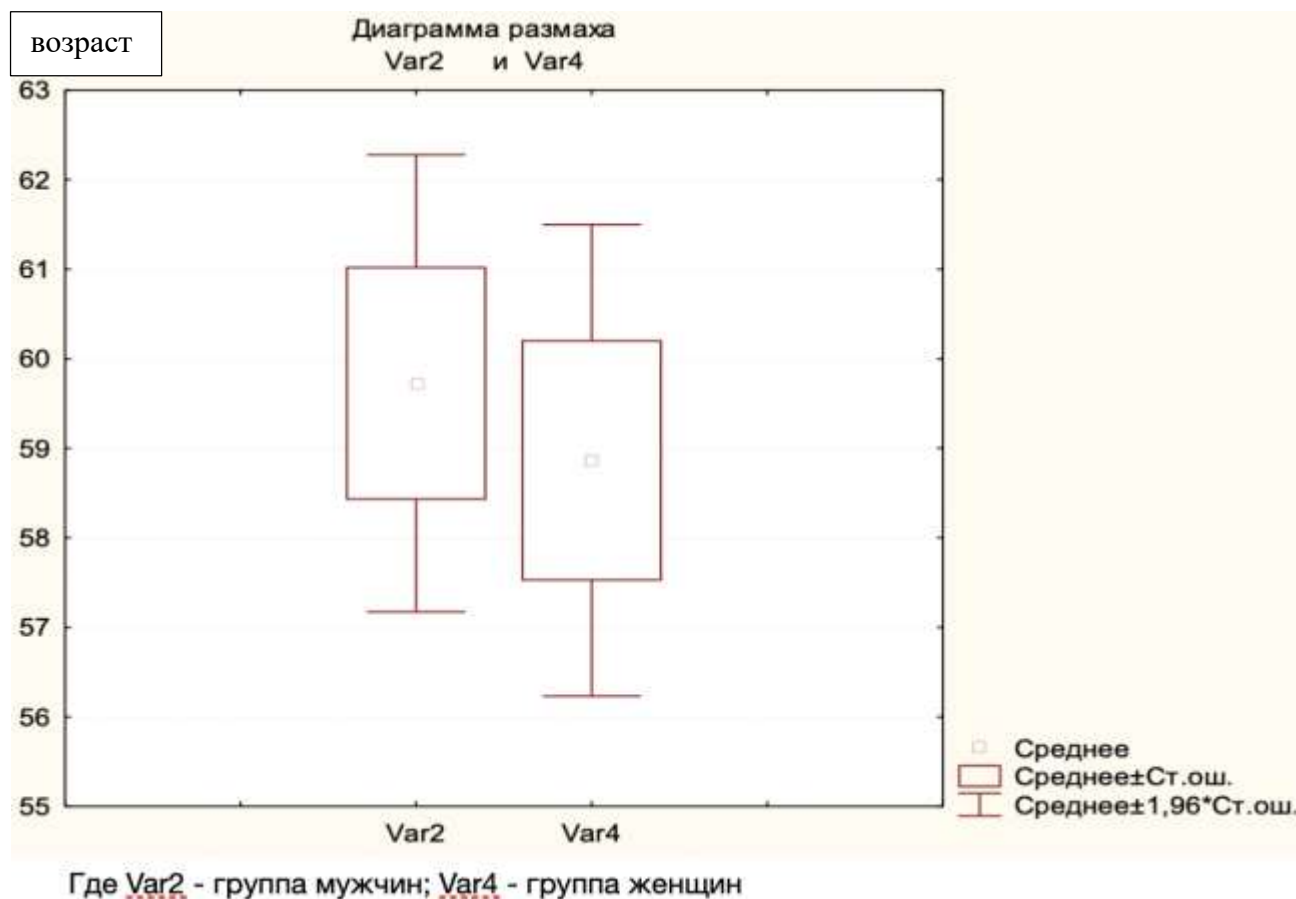


Рисунок 7 – Соотношением мужчин и женщин в % и их средними возрастaми с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Диаграмма размаха. Значимых различий между соотношением мужчин и женщин в % и их средним возрастом не выявлено ($p=0,7$)

Локализация. Все интракраниальные метастазы были разделены на две группы – супратенториальной локализации и субтенториальной локализации. Достоверных различий, на основании двустороннего варианта точного критерия Фишера, между группами выявлено не было ($p=0,98$). При локализации над мозговым наметом все метастатические очаги были разделены на группы: лобная доля, теменная, височная, затылочная. С помощью одностороннего точного критерия Фишера, который также используется для анализа данных, не удалось

обнаружить статистически значимых различий в характере флуоресценции между группами ($p=0,4$).

Структура опухоли. В зависимости от плотности метастатического очага все опухоли были разделены на кистозные и солидные. Группа солидной структуры насчитывала 82 случая, кистозной – 21. Далее в группе пациентов, оперированных с КИН, оценивалось наличие и интенсивность флуоресценции в зависимости от структуры метастатического очага. Из 53-х пациентов кистозные метастазы встречались у 12 пациентов, солидные у 41. Статистически значимых отличий, на основании точного критерия Фишера, в группах по интенсивности флуоресценции выявлено не выявлено ($p=0,15$).

Органоспецифичность очага. Их всех гистологических типов интракраниальных метастазов, прооперированных с применением метаболической навигации (в комплексе с КИН), группы пациентов с метастазами рака легкого и рака молочной железы преобладали. При сравнении групп вторичных mts рака легкого и рака молочной железы, мы обнаружили различия в характере флуоресценции. С помощью двустороннего точного критерия Фишера, который определяет наличие видимой флуоресценции (есть/нет), не было обнаружено статистически значимых различий ($p= 0,7$). Несмотря на это, в группе метастазов рака лёгкого, были обнаружены только интенсивные виды свечения (2 и 3 балла=100%), а в группах других mts (рака молочной железы, меланомы, колоректального рака, рака почки, других нозологий) распределение по интенсивности флуоресценции примерно равномерное ((0-1 балла = 48,4%, 2-3 балла = 54,8%) $p=0,0024$ - при гипотезе, что количество случаев слабого свечения у рака лёгкого стремится к бесконечно малому).

Размер опухоли. В процессе оценки размеров опухоли на дооперационном этапе, учитывались данные МРТ; в ходе исследования интраоперационных размеров опухоли, использовались данные УЗ сонографии. В группе пациентов, оперированных с применением КИН, все метастазы были разделены на 2 группы. Установлено, что опухоль в первой группе была размером до 4 см (21 пациент; по данным измерений максимальной из плоскостей), а во второй группе размер

опухоли превышал 4 см (32 пациента). Двусторонний точный критерий Фишера показал отсутствие различий между наличием ($p=1,3$) и яркостью ($p=0,8$) визуальной флуоресцентной окраски. Корреляционный анализ, проведенный в ходе исследования, не показал статистически значимой взаимосвязи между размерами метастаза и степенью визуальной флуоресценции ($p=1,1$).

3.3 Анализ общей выживаемости пациентов с вторичным поражением головного мозга

За период времени с 2015г по 2020г было пролечено 103 пациента, из них 53 пациента с применением 5 - АЛК-индуцированной резекции (в комплексе с КИН). Среди 103-х пациентов солитарное поражение отмечалось у 92, олигометастатическое у 11. Все пациенты были разделены на две группы: оперированные с применением комплексной интраоперационной навигации; оперированные с применением стандартной микрохирургической техники. Данные катамнеза были известны у 89 пациентов из 103. Зафиксированы случаи летального исхода у 47 пациентов. 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. С целью исследования факторов, влияющих на увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с интракраниальными метастазами, было изучено влияние 5 - АЛК - индуцированной резекции на медиану безрецидивного течения (локального рецидива) и выживаемости у пациентов с вторичными интракраниальными опухолями (Таблица 5).

Таблица 5 – Анализ общей выживаемости у пациентов с вторичным 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 8).

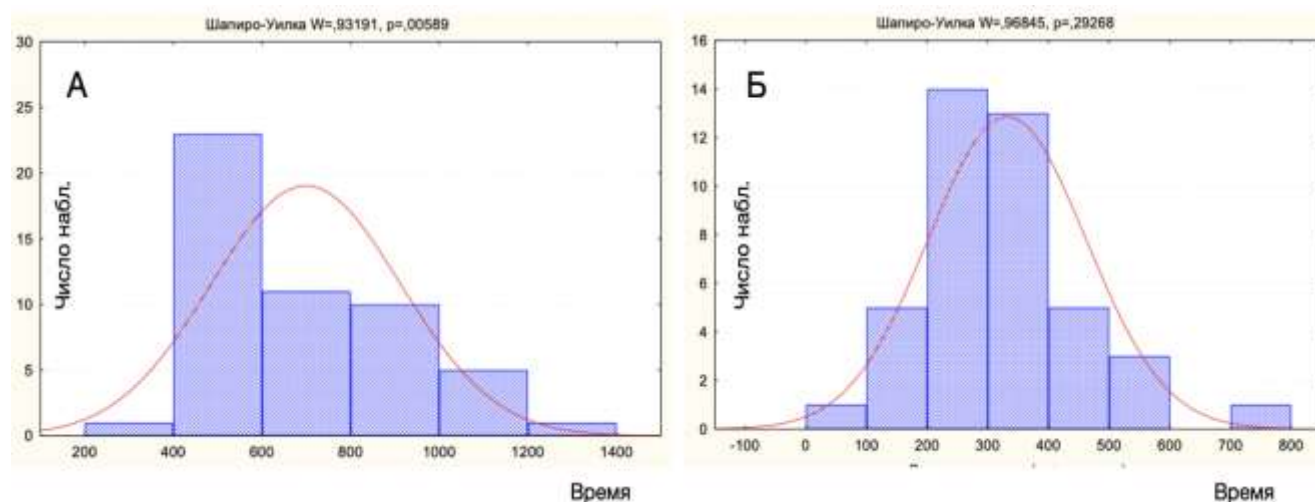


Рисунок 8 – Распределение частот у пациентов по медиане выживаемости, $p=0,578$

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

Далее в тексте указаны клинические наблюдения, которые дают наглядное представление и характеристиках флуоресценции различных гистологических типов вторичных злокачественных опухолей у пациентов, прооперированных в ходе данного клинического исследования с использованием комплексной интраопера-ционной навигации.

Клиническое наблюдение 1

Пациент К-як С.А. 58 лет (И/б 57534/20) обратился на плановый прием к врачу – онкологу в ГБУЗ НИИ – ККБ №1 с жалобами на головную боль, головокружение, общую слабость. В анамнезе у пациента с-г верхней доли правого легкого pT2aN0Mx, мелкоклеточный; состояние после 8 курсов ПХТ. При обследовании на КТ онкопоиске верифицировано объемное новообразование левой теменно - затылочной локализации, других отдаленных mts не обнаружено. При обследовании врачом-офтальмологом обнаружен начальный застой диска зрительного нерва слева. По данным МРТ диагноз подтвердился. На онкологическом консилиуме было принято решение о проведении оперативного лечения – удаление опухоли с применением 5 - АЛК флуоресцентной навигации (в комплексе с КИН). Интраоперационно опухоль светилась равномерным розовым цветом и была удалена тотально, что отражено на данных послеоперационной МРТ (Рисунок 9). Гистологический диагноз: метастаз мелкоклеточного рака легкого.

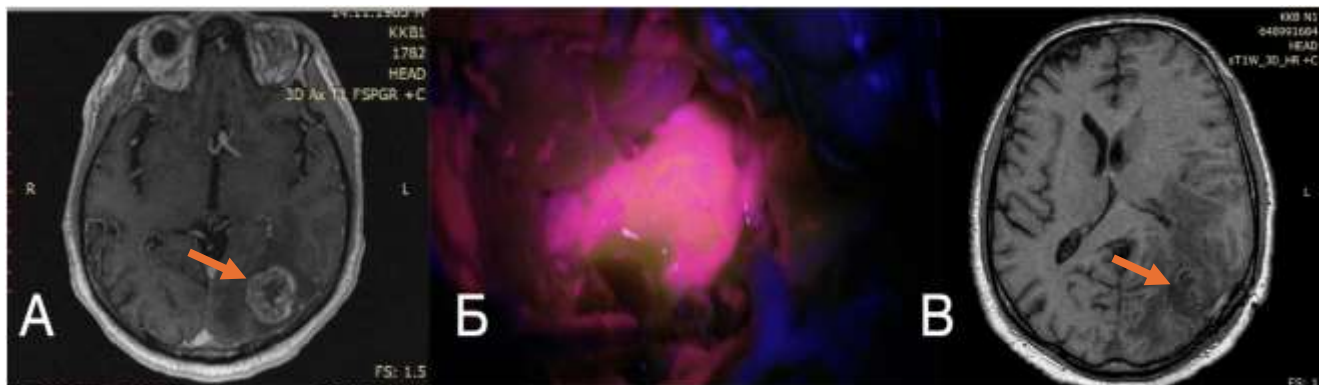


Рисунок 9 – Пример флуоресценции mts мелкоклеточного рака легкого
 А – МРТ пациента (И/б 57534/20) с одиночным mts левой теменно-затылочной локализации в T1 режиме с контрастным усилением, аксиальный срез до операции; Б – Флуоресценция опухоли в режиме BL-400; В – МРТ контроль в первые 24 часа после операции

Клиническое наблюдение 2

Пациентка М-ва А.Н. 46 лет (И/б 87267/19) обратилась в поликлинику на прием к врачу – нейрохирургу в ГБУЗ НИИ – ККБ №1 с жалобами на головную боль, головокружение, тошноту, нарушение походки. При обследовании на КТ онкопоиске верифицировано объемное новообразование в области левого полушария мозжечка с компрессией варолиева моста. В анамнезе онкологической патологии пациентка не отмечает. При обследовании врачом-офтальмологом обнаружен начальный застой обоих дисков зрительного нерва. По данным МРТ диагноз подтвердился. На онкологическом консилиуме было принято решение о проведении оперативного лечения – удаление опухоли с применением 5 - АЛК флуоресцентной навигации (в комплексе с КИН) с целью удаления и верификации гистологического диагноза. Операция включала в себя ретросигмовидную костно-пластическую трепанацию ЗЧЯ. Опухоль была представлена кистозно-солидным типом mts, в режиме BL 400 имела неоднородную интенсивность визуальной флуоресценции, что улучшило визуализацию очага (Рисунок 10). После тотального удаления получен гистологический диагноз: метастаз рака молочной железы. В послеоперационном периоде наблюдался регресс общемозговой симптоматики и очагового неврологического дефицита. Пациентка выписана на 10-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии и переведена в отделение онкологии ГБУЗ НИИ – ККБ №1 для дальнейшего лечения.



Рисунок 10 - Пример флуоресценции mts рака молочной железы (И/б 87267/19)
Примечание: А – МРТ пациентки (И/б 87267/19) с mts рака молочной железы в левое полушарие мозжечка в T1 режиме с контрастным усилением, аксиальный срез до операции; Б – Свечение опухоли в режиме BL-400; В – КТ контроль после операции

Клиническое наблюдение 3

Пациент Ч-як А.П. 68 лет (И/б 113147/18) обратился на прием к врачу – неврологу в ГБУЗ НИИ – ККБ №1 с жалобами на приступообразную головную боль, нарушение походки. При неврологическом осмотре выявлена лобная атаксия, астазия, абазия. При обследовании на КТ онкопоиске верифицировано объемное новообразование в области медиобазальных отделов левой лобной доли. В анамнезе онкологической патологии пациент не отмечает. По данным МРТ диагноз подтвердился. На онкологическом консилиуме было принято решение о проведении оперативного лечения – удаление опухоли с применением 5 - АЛК флуоресцентной навигации (в комплексе с КИН) с целью удаления и верификации гистологического диагноза. Интраоперационно при синем свете визуализирована 2-х балльная неоднородная визуальная флуоресценция (Рисунок 11). Опухоль удалена тотально, что подтверждено данными КТ спустя 24 часа после операции. Гистологический диагноз – метастаз меланомы.

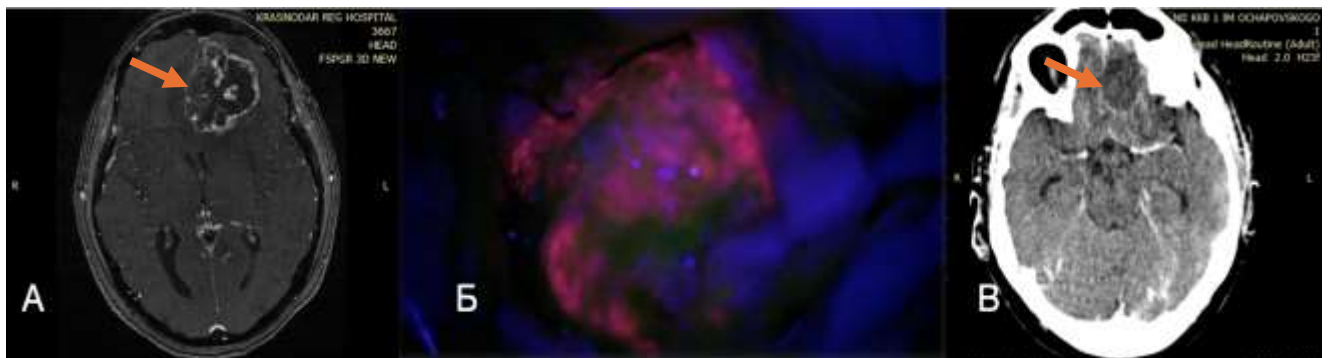


Рисунок 11 - Пример флуоресценции mts меланомы (И/б 113147/18)

Примечание: А – МРТ пациента (И/б 113147/18) с mts меланомы в базальные отделы левой лобной доли в T1 режиме с контрастным усилением, аксиальный срез до операции; Б – Интраоперационная флуоресценция опухоли в режиме BL-400; В – КТ контроль после операции

Видимая флуоресценция 5-АЛК была обнаружена в более чем 84% (45/53-х пациентов) случаев прооперированных пациентов с интракраниальными метастазами. Из флуоресцирующих метастазов 57,7% продемонстрировали яркую флуоресценцию (3 балла по шкале, принятой в НИИ Нейрохирургии им Н.Н.

Бурденко, 24,5% - умеренную (2 балла) и 17,8%- слабую флуоресценцию (1 балл). Отсутствие флуоресценции наблюдалось в 8 (15,1%) сериях пациентов (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение интенсивности флуоресценции интракраниальных метастазов

Первичный очаг	Всего (103 пациента, из них 53 с 5-АЛК)	Наличие флуоресценции (в серии из 53-х пациентов)		Интенсивность флуоресценции		
		да	нет	Выражен ная (3 балла)	Умерен ная (2 балла)	Слабая (1 балл)
Рак легкого	35 (34%)/19 (35,9%)	17 (32%)	2 (3,8%)	15 (88,2%)	2 (11,8%)	0 (0%)
Рак молочной железы	28 (27,1%)/1 2 (22,7%)	12 (22,6%)	0 (0%)	7 (58,3%)	2 (16,7%)	3 (25%)
Меланома	18 (17,5%)/9 (16,9%)	6 (11,3%)	3 (5,7%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50%)
Колоректальный рак	10 (9,7%)/6 (11,4%)	6 (11,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)
Рак почки	4 (3,9%)/3 (5,6%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Другие нозологии	8 (7,8%)/4 (7,5%)	3 (5,7%)	1 (1,9%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0%)

В группе метастазов рака лёгких 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%) ($p=0,0024$; при гипотезе, что количество случаев слабого свечения у рака лёгкого стремится к бесконечно мииинимальному).

3.4 Анализ безрецидивного течения у пациентов с метастатическим поражением головного мозга

С целью исследования факторов, влияющих на увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с церебральными метастазами, было изучено влияние 5 – АЛК - индуцированной резекции на медиану безрецидивного течения (локального рецидива) и выживаемости у пациентов с злокачественными интракраниальными метастазами. 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. Одновременно с этим, в зависимости от того, какая степень флуоресценции метастатического очага фиксировалась интраоперационно, были сформированы две подгруппы: пациенты со статусом флуоресценции высокой интенсивности (2-3 балла), пациенты со статусом флуоресценции низкой интенсивности (0-1 балл). Установлено, что в первой подгруппе было проведено 17 наблюдений, во второй – 12 наблюдений. В первой подгруппе было выявлено 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. Отмечено отсутствие статистически значимых различий между пациентами групп сравнения ($p=0,9$). Таким образом, в ходе наблюдения за больными, оперированными без КИН, было установлено, что у пациентов наблюдалось 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 (Таблица 7).

Таблица 7 – Медиана безрецидивного течения у пациентов с КИН/без КИН

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

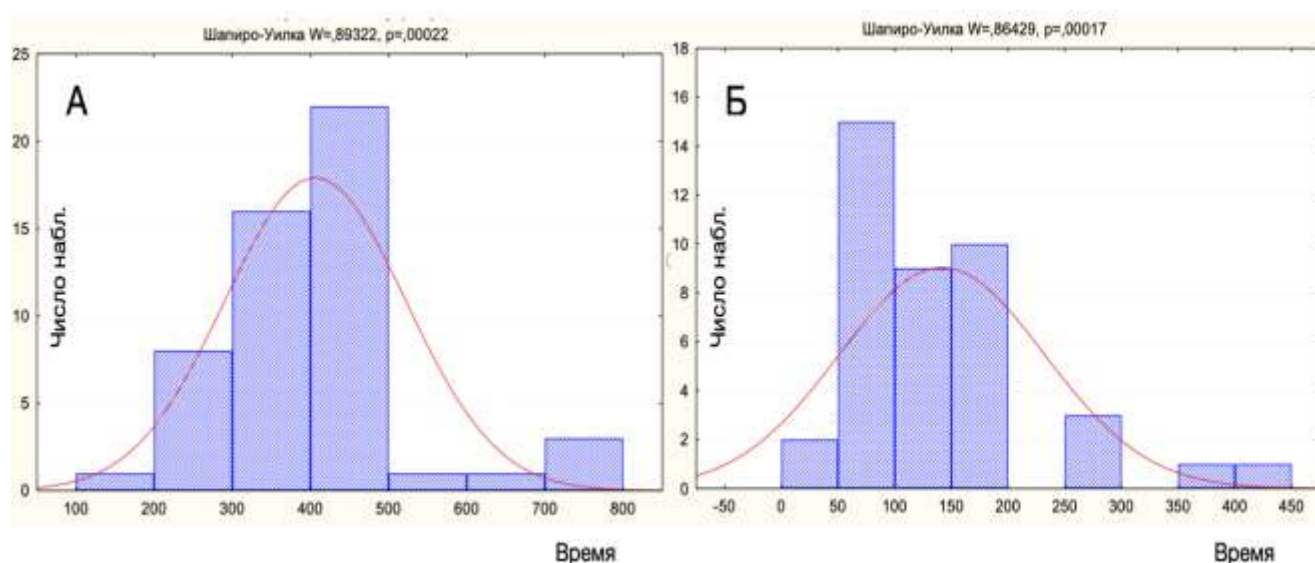


Рисунок 12 - Распределение частот у пациентов по медиане выживаемости, $p < 0,002$

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

На диаграмме рассеяния с линейной кривой корреляции наблюдаем, что имеется статистически значимая положительная выраженная корреляционная

связь между периодом безрецидивного течения и медианой выживаемости пациентов (Рисунок 13).

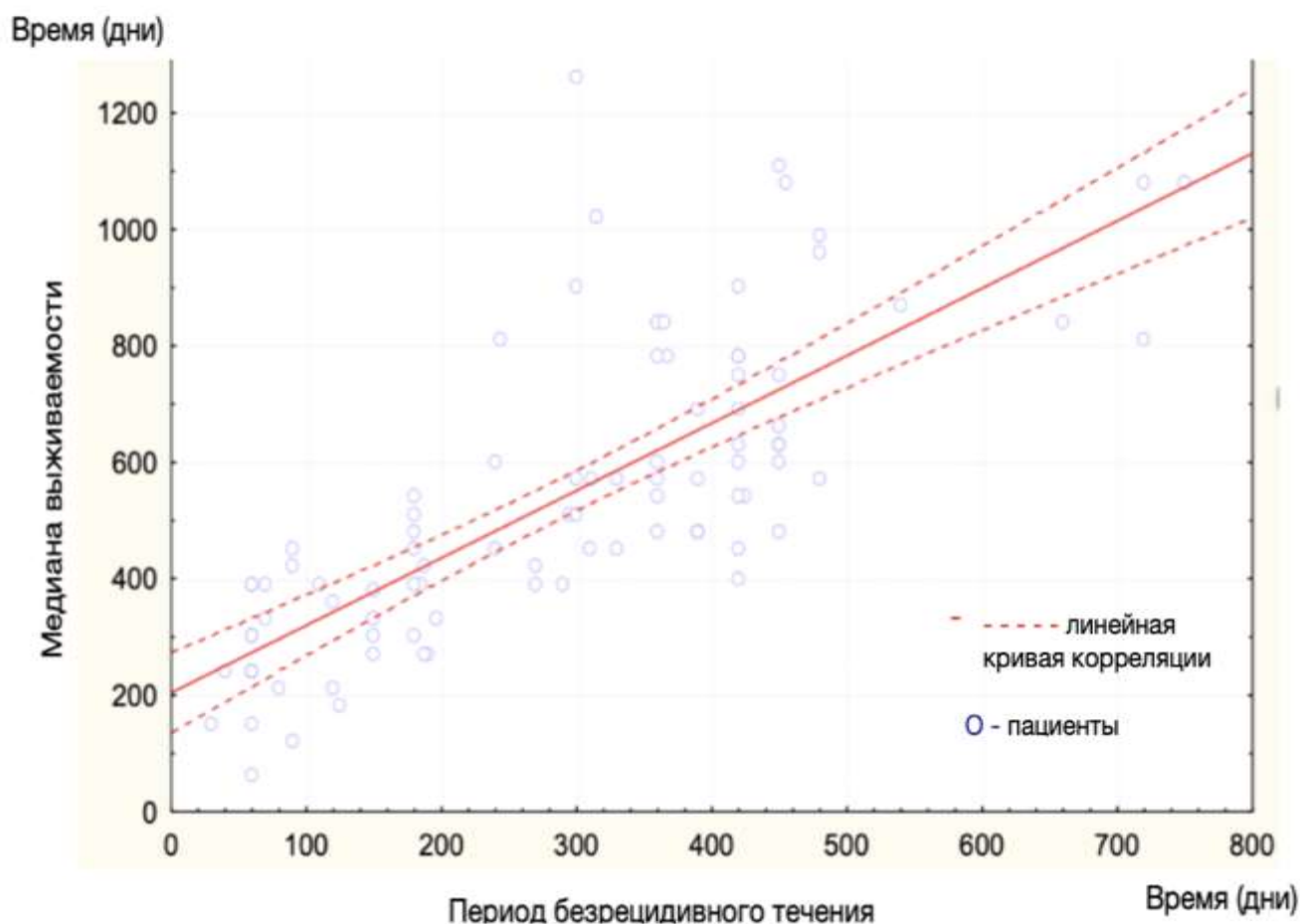


Рисунок 13 - Диаграмма рассеяния для периода безрецидивного течения и медианы выживаемости пациентов с интракраниальными метастазами; $p < 0,005$

3.5 Анализ перитуморального свечения церебральных метастазов при удалении с использованием комплексной интраоперационной навигации

После макроскопической резекции интракраниального метастаза нами проводилась оценка флуоресценции перитуморальной ткани головного мозга (при положительной флуоресценции выполнялась супрамаргинальная резекция на глубину до 8 мм).

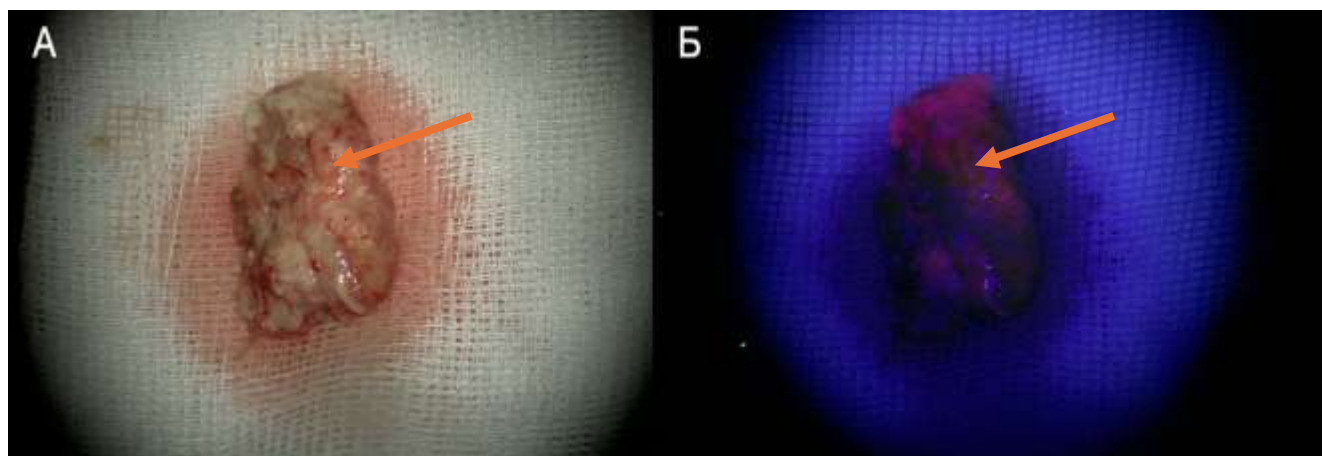


Рисунок 14 – Пример удаленного метастаза меланомы (И/б 127107/19)
Примечание: А – Вид удаленной опухоли в белом свете; Б – Вид удаленной опухоли в синем свете (BL 400)

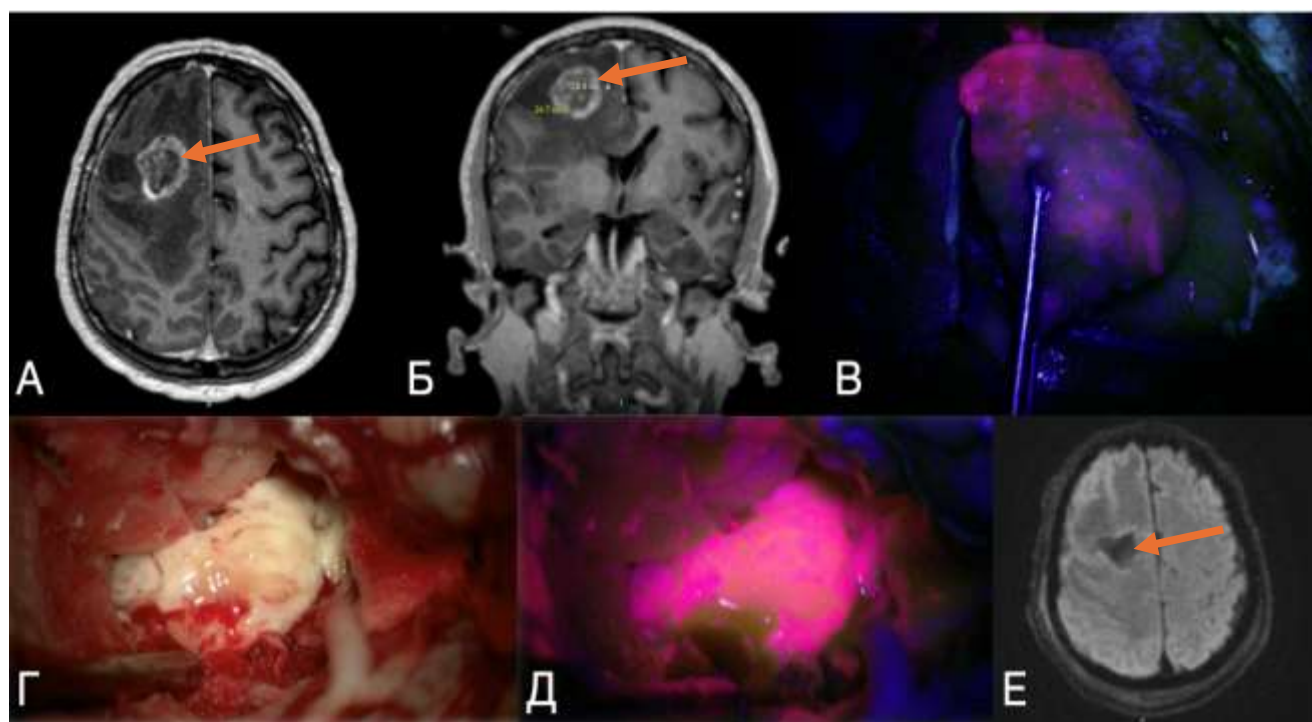


Рисунок 15 – Примеры флуоресценции прилегающей мозговой ткани
Примечание: А, Б – МРТ пациента (И/б 127107/19) с одиночным mts меланомы в правую лобную долю в Т1 режиме с контрастным усилением, аксиальный (А) и фронтальный (Б) срез до операции; В – Флуоресценция удаленной опухоли в режиме BL-400 указана стрелкой; Г – ложе удаленной опухоли в белом свете; Д – яркая флуоресценция ложа удаленной опухоли в режиме BL-400; Е – МРТ контроль в первые 24 часа после операции

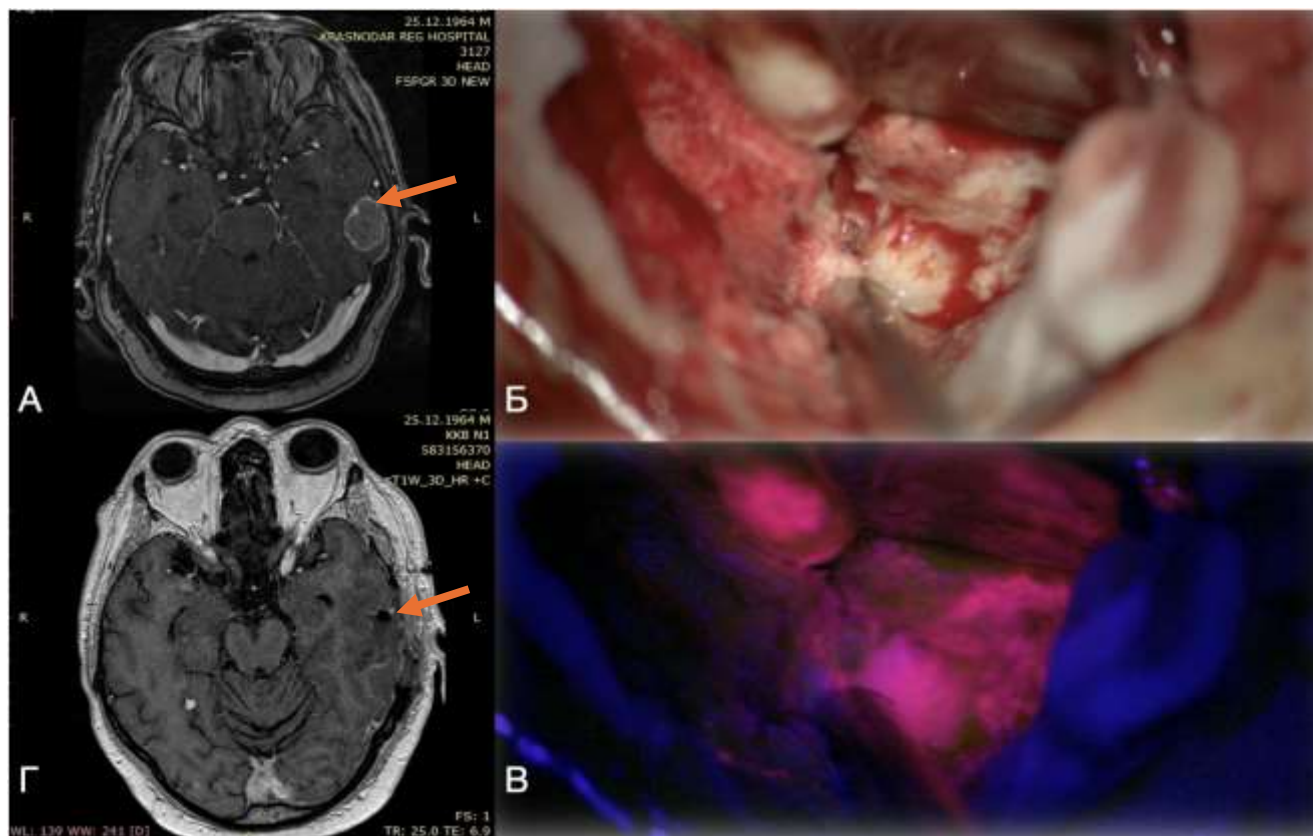


Рисунок 16 - Пример флуоресценции ложа, удаленного интракраниального метастаза (И/б 178054/18)

Примечание: А – МРТ пациента (И/б 178054/18) с одиночным mts мелкоклеточного рака легкого в левую височную долю в T1 режиме с контрастным усилением, аксиальный срез до операции; Б – ложе удаленного mts в белом свете; В – яркое свечение ложа удаленной опухоли в режиме BL-400; Г – МРТ контроль в первые 24 часа после операции

В нашей серии наблюдений из 45-ти оперированных интракраниальных метастазов с положительной флуоресценцией (группа с КИН), ложе удаленной опухоли флуоресцировало у 34-х пациентов (75,6%) (Таблица 8).

Таблица 8 - Распределение интенсивности флуоресценции ложа удаленной опухоли разных гистологических типов mts в группе пациентов с положительным свечением интракраниальных метастазов

Первичный очаг	Интенсивность флуоресценции 5-ALA опухолевого узла			Интенсивность флуоресценции 5-ALA перитуморальной ткани		
	Выраженная (3 балла)	Умеренная (2 балла)	Слабая (1 балл)	Выраженная (3 балла)	Умеренная (2 балла)	Слабая (1 балл)
Рак легкого	15 (88,2%)	2 (11,8%)	0 (0%)	12 (85,7%)	2 (14,3%)	0 (0%)
Рак молочной железы	7 (58,3%)	2 (16,7%)	3 (25%)	6 (75%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)
Меланома	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50%)	0 (0%)	3 (75%)	1 (25%)
Коло-ректальный рак	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
Рак почки	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Другие нозологии	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)

Далее были собраны образцы перитуморальной ткани головного мозга без риска вызвать очаговый неврологический дефицит в послеоперационном периоде. Место сбора материала было в первую очередь основано на статусе визуальной флуоресценции перитуморальной ткани головного мозга и безопасности получения биоптата. Как правило, отбор образцов не зависел от макроскопических факторов, таких как измененные сосуды в перитуморальной ткани мозга или подозрение на инфильтрацию белого вещества. Если обнаруживалась видимая флуоресценция, то образцы тканей безопасно отбирали из флуоресцирующих областей. При отсутствии видимого свечения отбор материала проводился из полюсов основного узла на расстоянии от функционально значимых зон. Всего исследовано 112 биоптатов у 29 пациентов из ложа удаленных mts. На основе полученных образцов из перитуморальной ткани головного мозга мы провели гистопатологический анализ и выявили инфильтрацию опухолевых клеток у 22-х пациентов (75,9%). 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%).

Что касается типа первичной опухоли, не было выявлено значимой связи со статусом флуоресценции 5 - АЛК в перитуморальной ткани головного мозга ($p=1.3$), инфильтрацией опухолевых клеток ($p=0,516$). Кроме того, мы не обнаружили значительной связи между конкретными подтипами рака легкого (немелкоклеточный или мелкоклеточный рак легкого) или меланомы (наличием/отсутствием BRAF мутаций,) и флуоресценцией 5 - АЛК в перитуморальной ткани головного мозга. Не было обнаружено значимой связи между состоянием флуоресценции 5 - АЛК перитуморальной ткани мозга и инфильтрацией опухолевых клеток ($p=1.1$).

3.6 Прогностическое значение флуоресценции 5 - АЛК, инфильтрации опухолевых клеток и ангиогенеза в перитуморальной ткани интракраниальных метастазов

В работах последних лет наблюдалась высокая частота интракраниальных метастазов с инфильтративным ростом в перитуморальную ткань головного мозга, хотя эти опухоли изначально считались хорошо отграниченными новообразованиями (Zugazagoitia J. et al., 2016; McTyre E.R. et al., 2017). Как правило, это инфильтративное поведение интракраниальных метастазов состоит либо из роста вдоль уже существующих кровеносных сосудов по так называемой «сосудистой кооптации» модели роста, либо из диффузной «глиомоподобной» одноклеточной инфильтрации перитуморальной ткани головного мозга (Саркисян Т. Г. и соавт., 2020). В связи с развитием таргетных методов лечения, ангиогенез и клеточная инфильтрация церебральных метастазов привлекает больше внимания в области нейроонкологии в последние несколько лет. Однако наличие ангиогенеза и

клеточной инвазии в перитуморальной ткани головного мозга и их потенциальное влияние на прогрессирование / рецидив интракраниальных mts до сих пор не выяснено. Другой проблемной областью является обнаружение двух типов отдаленной инвазии: внутри или периваскулярной. Как правило, оба типа инвазии трудно идентифицировать во время операции. Было обнаружено, что такой кластер опухолевых клеток был окружен краем неопределенной флуоресценции мозговой ткани (Yagi R. et al., 2017). Следовательно, флуоресценция перитуморальной мозговой ткани может стать полезным маркером для определения степени отдаленной инвазии опухолевых клеток.

С этой целью специалистами ГБУЗ НИИ ККБ №1 были исследованы определенные гистопатологические параметры флуоресцирующей и нефлуоресцирующей перитуморальной ткани, взятой у пациентов, прооперированных с применением 5 - АЛК - индуцированной резекции. В патологоанатомическом отделении нашей клиники был подтвержден диагноз вторичного злокачественного поражения головного мозга. Кроме того, были дополнительно исследованы все собранные образцы из перитуморальной ткани головного мозга. С этой целью оценивали наличие опухолевых клеток, различные паттерны инфильтрации и ангиогенез (окрашиванию гематоксилином и эозином) на одном срезе каждого образца. Характер инфильтративного роста опухоли был классифицирован как «диффузная одноклеточная инфильтрация» или «кооптация сосудов». Наличие ангиогенеза в перитуморальной ткани головного мозга было определено как сосуды, представляющие многослойный эндотелий (Yoo H. et al., 2009; Забродская Ю. А. и соавт., 2013). Сосуды с одним эндотелиальным слоем были определены как «отсутствие ангиогенеза», в то время как наличие множественного слоя эндотелиальных клеток, а также разнообразие конфигурации сосудов были определены как ангиогенез (Рисунок 17).



Рисунок 17 - ИГХ исследование, 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

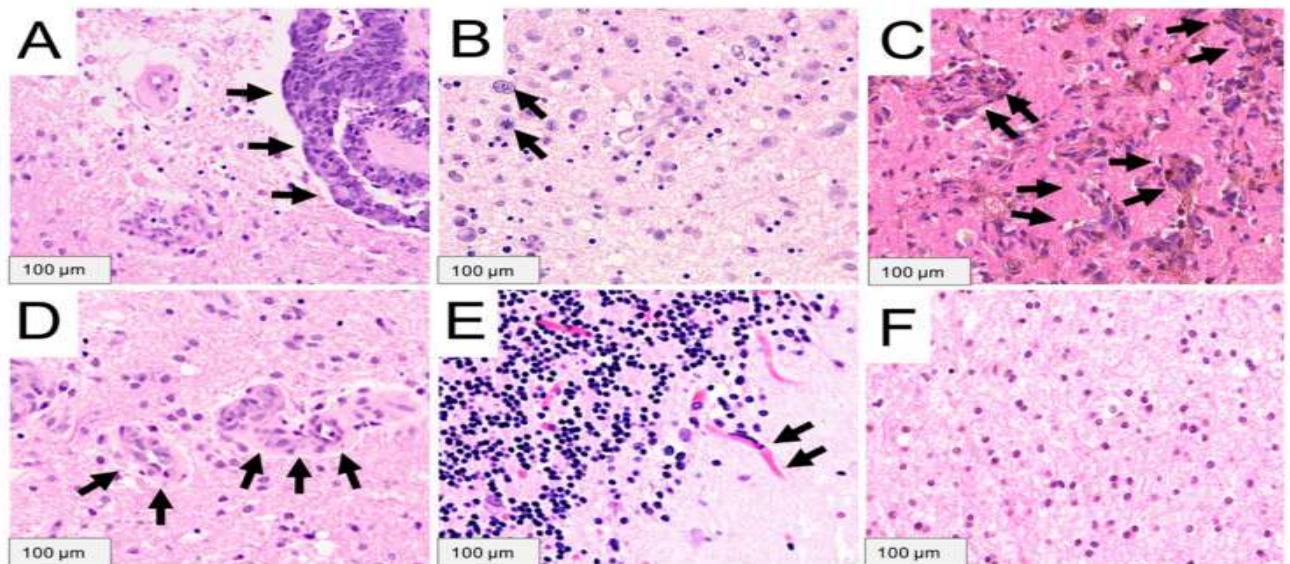
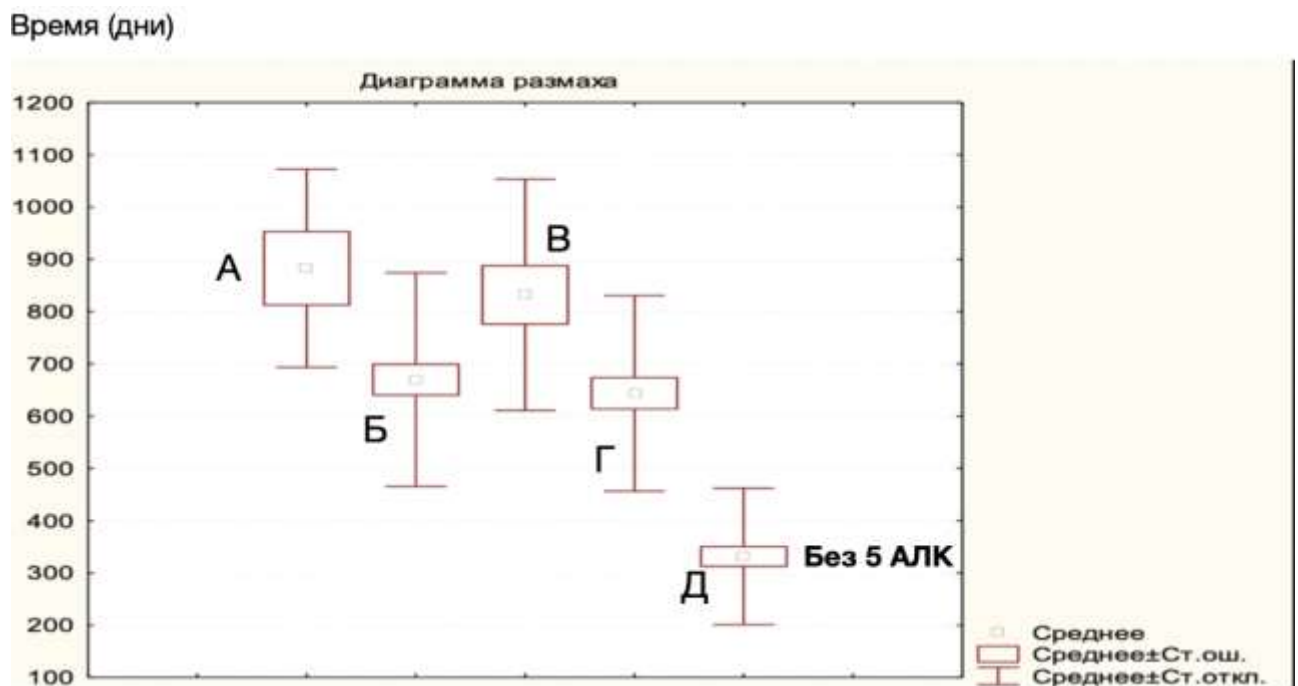


Рисунок 18 - Примеры, демонстрирующие различные паттерны инфильтрации опухолевыми клетками и ангиогенетические особенности в перитуморальной ткани головного мозга при церебральных метастазах с использованием окрашивания гематоксилин-эозином под световой микроскопией; (А) Хорошо отграниченный образец роста mts колоректального рака (черные стрелки) без признаков инфильтрации опухолевых клеток в перитуморальную ткань мозга. (В)

Напротив, гистопатологическая оценка демонстрирует инфильтрацию опухолевых клеток в перитуморальную ткань головного мозга либо с диффузной «глиомоподобной» инфильтрацией единичных клеток (черные стрелки), либо (С) с ростом вдоль уже существующих кровеносных сосудов в «сосудистую кооптацию» (черные стрелки) у двух пациентов с верифицированной меланомой. (D) Кроме того, гистопатологический анализ показывает наличие ангиогенеза с характерным многослойным эндотелием (черные стрелки) в перитуморальной ткани мозга у пациента с колоректальным раком. (Е) Сосуды с одним эндотелиальным слоем были определены как «без ангиогенеза», (F), или отсутствие ангиогенеза (пациент с немелкоклеточным раком легкого)

Инфильтрация опухолевых клеток или ангиогенез считались присутствующими в перитуморальной ткани мозга, если хотя бы один образец демонстрировал гистопатологические особенности опухолевой ткани или ангиогенеза.

В нашей серии пациентов не наблюдалось значимой связи между флуоресценцией 5 - АЛК в перитуморальной ткани или инфильтрацией опухолевых клеток и временем до прогрессирования / рецидива, или одногодичной выживаемости. Однако мы обнаружили значительную связь ангиогенеза в перитуморальной ткани головного мозга с видимой флуоресценцией 5 - АЛК, а также со временем до прогрессирования / рецидива и медианой выживаемости (Рисунок 19).



Выявлена статистически значимая разница между группами, $p < 0,005$

Рисунок 19 - Сравнение пациентов с флуоресценцией опухолевого узла низкой (А) /высокой (Б) интенсивности и 5 - АЛК флуоресценцией ложа удаленной опухоли также двух групп слабое (В) и сильное (Г) свечение с группой без КИН (без 5 - АЛК) по медиане выживаемости

Примечание: А – Группа интенсивного свечения опухолевого узла; Б – Группа флуоресценции интракраниального mts низкой интенсивности; В – Группа пациентов со слабым свечением ложа удаленной опухоли; Г – Группа пациентов с интенсивной флуоресценцией ложа удаленной опухоли; Д – Контрольная группа пациентов без 5 – АЛК (стандартное микрохирургическое удаление)

Выявлена статистически значимая разница между группами пациентов без 5 - АЛК и с 5 – АЛК по свечению ложа и самого mts. 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.

Резюме

Детальное понимание механизмов местного рецидива может привести к улучшению стратегии лечения. В нашей серии имела статистически значимая положительная выраженная корреляционная связь ($p < 0,005$) между периодом безрецидивного течения и медианой выживаемости пациентов. 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 (411,5 против 393,1 дней) и, соответственно, медианы выживаемости (643,6 против 331,7 дней в группе без 5 – АЛК). Это может быть связано с более эффективной радикальностью удаления опухолевого узла, которая увеличивается при лучшем визуальном контроле с применением биохимической навигации.

ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА, КОНТРОЛЬ РАДИКАЛЬНОСТИ ОПЕРАЦИЙ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Роль хирургического этапа в комплексном лечении пациентов с вторичным поражением головного мозга

В комплексном лечении пациентов с вторичным злокачественным поражением головного мозга нами был разработан алгоритм резекции метастазов с использованием флуоресцентной навигации, который унифицировал внедрение КИН в работу врачей-нейрохирургов в операционной (Рисунок 20) (см. Приложение Е). Основной этап операции при положительной флуоресценции сопровождался постоянной сменой работы хирурга в белом свете на синий, т.е. работы под модулем blue 400. 5 – АЛК индуцированная резекция имеет ряд сложностей в отличие от стандартной микрохирургии в белом свете. Следует учитывать, что для адекватной работы в синем свете хирургу приходится добиваться качественного промежуточного гемостаза, т. к. сгустки крови не позволяют наблюдать видимую флуоресценцию также, как и наличие в операционной ране вспомогательного расходного материала (ватники, турунды, гемостатическая марля, вата). Также требуется постоянное переключение между режимами и чем дольше хирург работает под модулем blue 400, тем быстрее он привыкает к интенсивности флуоресценции, что приводит к более качественной 5 – АЛК индуцированной резекции. Стандартная микрохирургическая резекция в большинстве случаев подразумевает удаление церебрального метастаза en bloc, если это возможно. При отсутствии возможности удаления опухолевого узла единым блоком (большие размеры опухоли, рыхлая консистенция опухолевого узла, глубинная локализация и узкий хирургический коридор) нами применялся ультразвуковой деструктор-аспиратор CUSA Clarity. Однако мы считаем, что удаление опухоли en bloc в синем свете вместе с применением техники супрамаргинальной резекции является приоритетным, если хирург работает на

расстоянии от функционально значимых зон головного мозга и нет высокого риска нарастания очагового неврологического дефицита в раннем послеоперационном периоде.

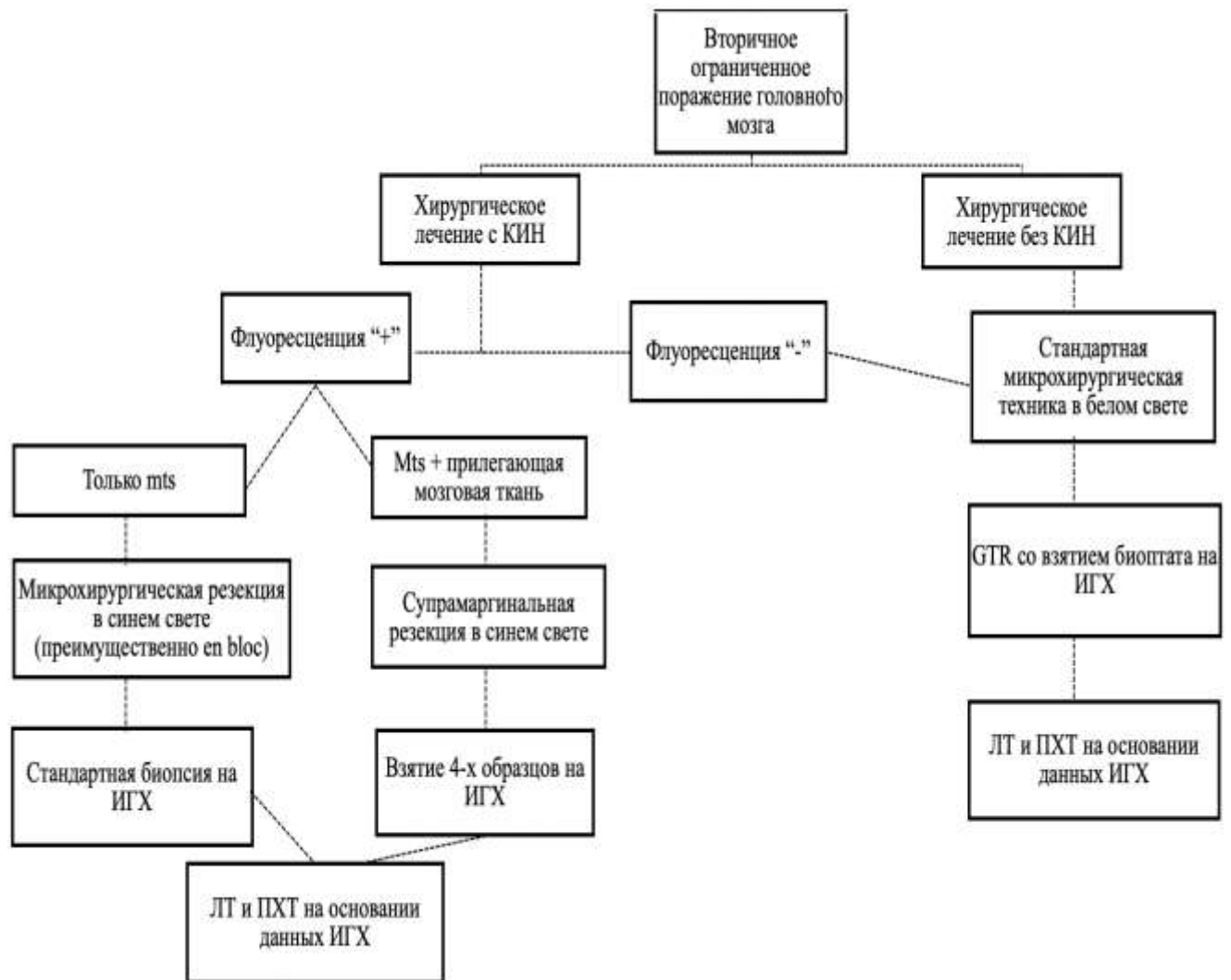


Рисунок 20 – Алгоритм комплексного лечения пациентов с вторичным ограниченным поражением головного мозга.

53 пациентам была выполнена краниотомия под общей анестезией с использованием комплексной интраоперационной навигации. Нейронавигация использовалась при планировании краниотомии и точной локализации опухоли. Для подхода к опухолевому узлу использовался самый безопасный хирургический коридор так, чтобы кортикотомия была выполнена как можно ближе к очагу поражения, путем сохранения кортикальных вен при их наличии или, по возможности, выполнения трансскульярногo подхода. Ультразвуковой аппарат всегда был доступен для использования в операционной, если точность

нейронавигационной системы была под вопросом. После завершения краниотомии и вскрытия твердой мозговой оболочки, расположение опухоли вновь подтверждалось нейронавигацией и УЗ - навигацией. Во всех случаях последующие этапы операции сопровождались применением операционного микроскопа. В нашей серии пациентов, прооперированных с применением КИН, в 100% (53 пациента) была выполнена тотальная резекция опухолевого узла (gross total resection), что подтверждено данными МРТ через 16-48 часов после операции. В зависимости от структуры опухолевого узла мы выделяли кистозные – 14 (26,4%), солидные – 31 (58,5%) и смешанные (кистозно-солидные) – 8 (15,1%) типы метастазов. Для удаления опухолевого узла солидной структуры чаще всего применялась тактика микрохирургической диссекции полюсов опухоли с последующим удалением очага поражения en bloc. При удалении опухолей больших размеров (более 4,5 см) или, если размеры опухолевого узла несоизмеримо больше выполненной кортикотомии, вначале выполняется внутренний дебалкинг опухоли с целью ее внутренней декомпрессии, а затем микрохирургическая диссекция с дальнейшим выполнением en bloc резекции. При кистозных и смешанных типах метастазах структура опухолевого узла не всегда позволяет хирургу выделить ткань опухоли единым блоком. В таких случаях, для удаления опухоли, мы применяли ультразвуковой деструктор CUSA Clarity. Следует отметить, что и в том, и в другом случае удаление сопровождалось постоянным применением метаболической навигации, а также безрамной нейронавигации и УЗ локации. После макроскопической резекции опухоли нами проводилась оценка флуоресценции перитуморальной ткани головного мозга. При положительной флуоресценции и подходящей для безопасного удаления опухоли локализации выполнялась супрамаргинальная резекция на среднюю глубину $\mu = 8 \pm 1,4$ (мм).

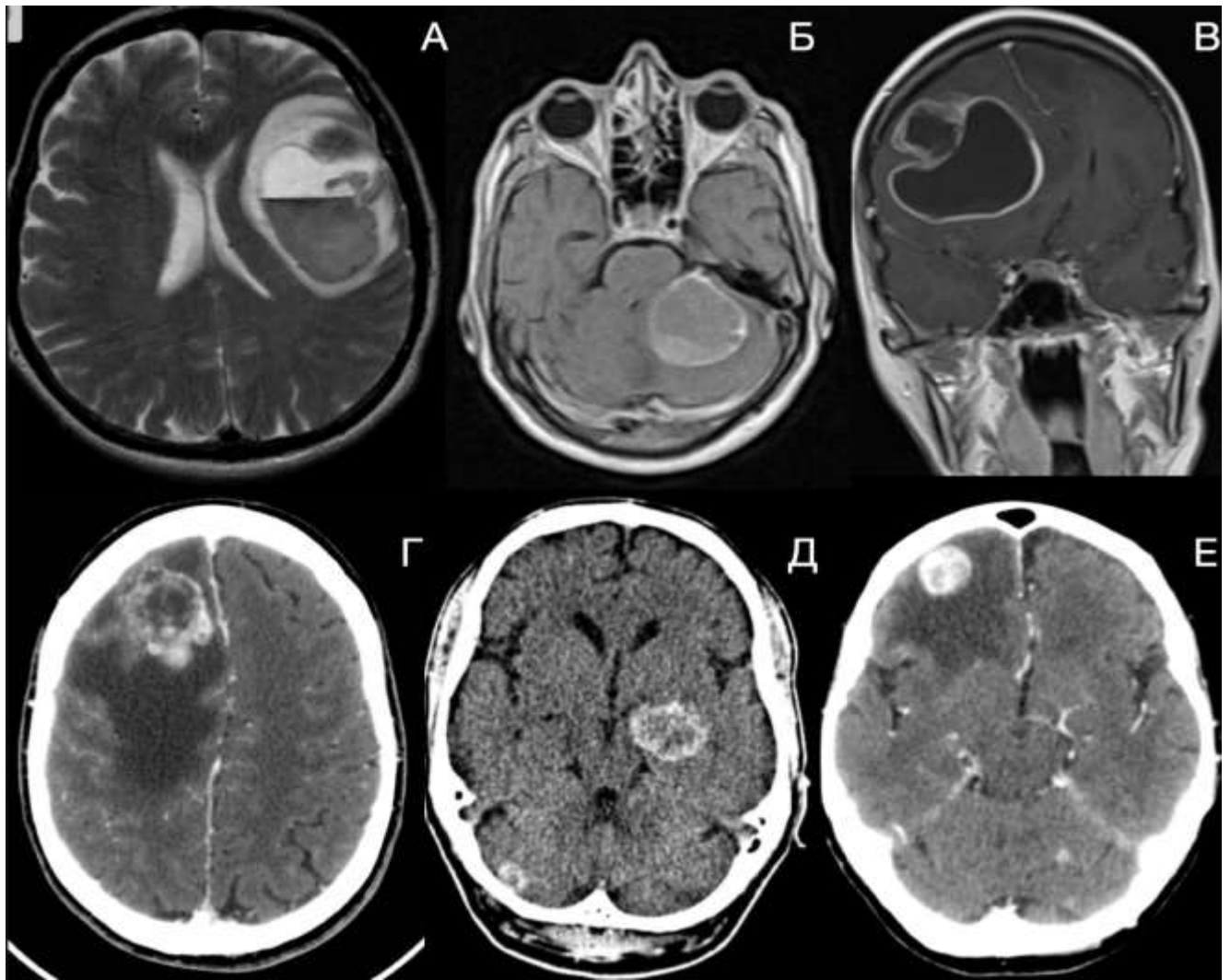


Рисунок 21 - Примеры МРТ/КТ пациентов с злокачественными церебральными метастазами, оперированных в ГБУЗ НИИ ККБ №1(И/б 82239/18; И/б 12193/19; И/б 78849/18; И/б 27449/17; И/б 60700/20; И/б 45569/20)

Примечание: А – МРТ пациента с метастазом меланомы, аксиальный срез T2; Б – мелкоклеточный рак, МРТ аксиальный срез T1 с контрастированием; В – mts рака молочной железы, МРТ фронтальный срез T1 с контрастированием; Г – mts рака молочной железы, КТ аксиальный срез с контрастированием; Д – mts рака легкого, КТ аксиальный срез с контрастированием; Е – mts карциномы почки, КТ аксиальный срез с контрастированием

4.2 Контроль радикальности операций и локального прогрессирования

С целью выявления факторов риска непреднамеренной субтотальной резекции мы проанализировали группу пациентов, оперированных без применения КИН. Критериями исключения было отсутствие (до операции) МРТ (например, из-

за экстренной краниотомии или кардиостимулятора, не поддерживающего МРТ). Всего в исследуемой группе пациентов оказалось 17 человек.

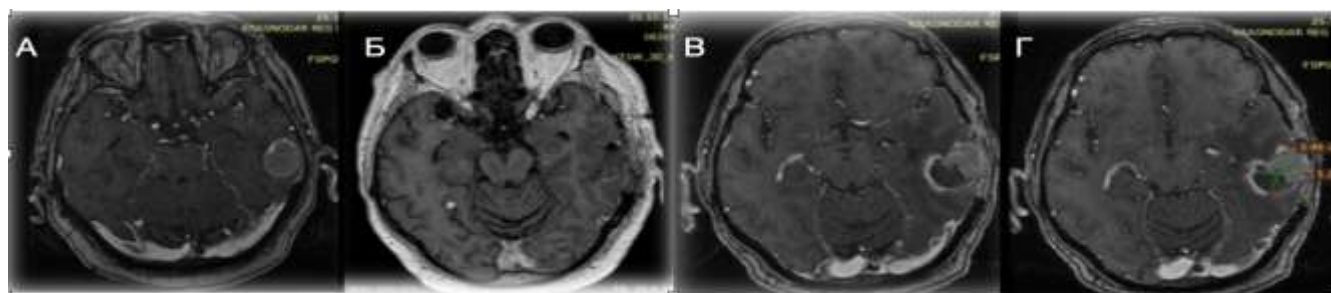


Рисунок 22 - Клиническое наблюдение 6: пример локального рецидива у пациента с солитарным метастазом мелкоклеточного рака легкого в левую височную долю (Д-ды Ю.Я. 52 года, и/б 55935/18)

Примечание: А – МРТ пациента с одиночным mts левой височной доли в T1 режиме с контрастным усилением, аксиальный срез до операции; Б – МРТ контроль в первые 24 часа после операции; В – МРТ в T1 режиме с контрастным усилением, аксиальный срез через 4 месяца после операции – признаки локального рецидива опухоли; Г – МРТ в динамике через 7 месяцев после микрохирургического удаления (без КИН) на фоне химиотерапии

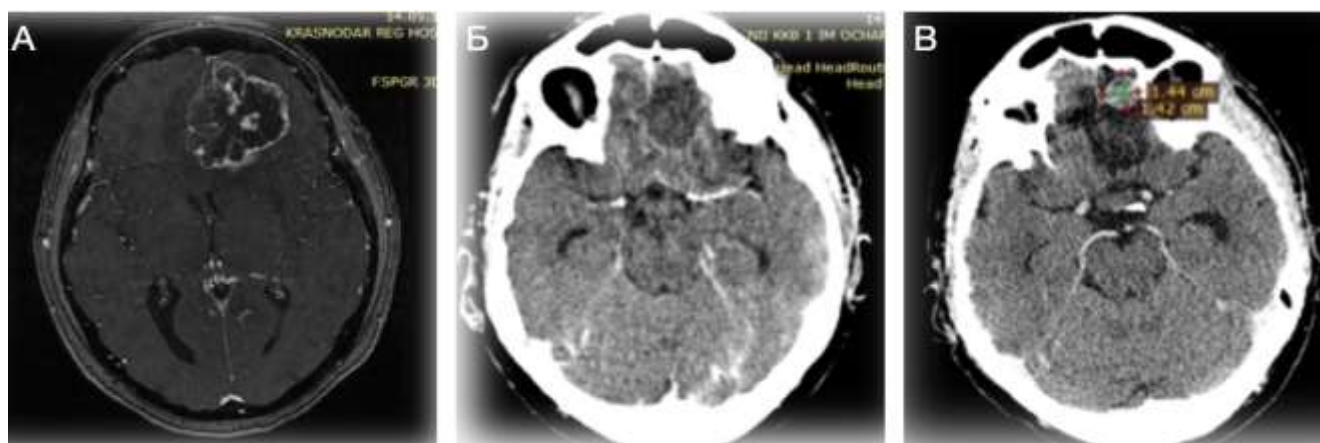


Рисунок 23 - Клиническое наблюдение 7: пример локального рецидива у пациентки с солитарным метастазом меланомы в медиобазальные отделы левой лобной доли (Д-вич А.Н. 48 лет, и/б 20383/17)

Примечание: А – МРТ пациентки (и/б 20383/17) с одиночным mts левой лобной доли в T1 режиме с контрастным усилением, аксиальный срез до операции; Б – КТ контроль в первые 24 часа после операции; В – КТ в динамике через 4 месяца после операции – признаки локального рецидива опухоли

Все пациенты были осмотрены до и после операции на предмет наличия неврологического дефицита. Средний возраст больных составлял 58,9 года (варьировал от 33 до 79 лет), мужчин было 7 (41,2%), женщин – 10 (58,8%). Состояние пациентов на момент операции оценивалось по шкале Рекурсивного парциального анализа (Приложение В, Таблица В.1): RPA I класс-10 (58,8%), RPA

II класс-5 (29,4%), RPA III класс-2 (11,8%). Вторичное одиночное поражение было выявлено у 16 пациентов (94%), олигометастатическое у 1 (6%). Метастазы супратенториальной локализации наблюдались в 14 случаях (82,3%), субтенториальной у 3-х пациентов (17,7 %). По спектру в хронологическом порядке: рак молочной железы – 7 (41,1%), рак легкого 5 пациентов (29,4%), маланома – 2 (11,8%), колоректальный рак – 1 (5,9%), гинекологические раки – 1 (5,9%), рак почки – 1 (5,9%). Хирургическая резекция выполнялась с применением микрохирургической техники с использованием операционного микроскопа и нейронавигации. Если после операции обнаруживалась остаточная опухоль, решение о повторной резекции принималось оперирующим хирургом в зависимости от размера остаточной опухоли. В соответствии с рекомендациями EANO (European Association of Neuro-Oncology) всем включенным в исследование пациентам до и после операции (≤ 48 ч) проводилась МРТ на аппаратах 1,5Т или 3Т. Для характеристики метастазов использовались T1-взвешенные трехмерные градиентные сканы (MP-Rage, размер изотропного вокселя 1 мм) с внутривенным контрастным усилением (0,2 мл/кг массы тела). Кроме того, для оценки перифокального отека использовались последовательности T2, для анализа кровоизлияний - последовательности SWI, а для оценки ишемии - диффузионно-взвешенные изображения. С помощью программного обеспечения General Electric на предоперационном этапе анализировались следующие характеристики: количество метастазов в головном мозге, локализация, объем, опухолевая киста/некроз, перифокальный отек, кровоизлияние, близость расположения к желудочковой системе головного мозга (порог ≤ 5 мм), контакт с твердой мозговой оболочкой/расстояние до коры, угол между опухолью и корой, признаки канцероматоза и выявление гидроцефалии. Независимый нейрорадиолог с более чем 10-летним опытом работы подтверждал и проверял анализ объема резекции, который оценивался в основном междисциплинарной группой нейрохирургов (включая лечащую нейрохирургическую бригаду) и нейрорадиологов. Последовательности субтракции T1 использовались для разделения случаев на тотальную резекцию (GTR = полная резекция контрастно усиленных участков

опухоли без намеков на остаточную опухолевую ткань) и ненамеренную субтотальную резекцию ($> 5\%$ контрастно усиленных участков опухолевой ткани). Любое накопление контраста на послеоперационной МРТ рассматривалось как остаточная опухоль. В этих случаях измеряли объем, а также относительную степень резекции (ОСР) (Ellingson B.M. et al., 2017):

$$(\text{ОСР}) = 1 - (\text{ОБЪЕМ ОПУХОЛИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ} / \text{ОБЪЕМ ОПУХОЛИ ДО ОПЕРАЦИИ})$$

Тотальная резекция (GTR) была достигнута у 13 пациентов (76,5%). В случаях выполнения непреднамеренной субтотальной резекции (4 случая; 23,5%) медиана объема остаточной опухоли составляла 1,36 см³ (диапазон 0,112 - 4,70 см³), а медиана ОСР- 91,2% (диапазон 82 - 94%).

Olesrud et al. в недавнем исследовании, включавшем 64 пациента, продемонстрировал снижение средней выживаемости на 5,6 месяца у пациентов с субтотальной резекцией по сравнению с 12 месяцами у пациентов с GTR ($p = 0,025$) (Olesrud I.C. et al., 2019). В другом ретроспективном исследовании, включавшем 373 пациента, были получены схожие данные, что подчеркивает важность GTR в улучшении выживаемости пациентов с метастатическим поражением головного мозга (Winther R.R. et al., 2020).

На основе полученных данных мы выделили следующие факторы риска развития непреднамеренной субтотальной резекции:

- субкортикальное расположение метастаза (≥ 5 мм от коры головного мозга)
- диффузная картина накопления контрастного вещества
- контакт с фальксом/тенториумом
- нетранскортикальные подходы (из-за возможного отрицательного угла работы хирурга).

Хирургический обзор может быть ограничен в случаях близкого расположения опухоли с фальксом/тенториумом и при использовании нетранскортикальных подходов, поскольку опухолевая ткань может располагаться за этими

структурами – “за углом”. Таким образом, выбранный хирургический доступ также влияет на степень резекции опухоли. У пациентов с кистозными/некротическими метастазами частота возникновения непреднамеренной субтотальной резекции выше (Kiesel B. et al., 2020). После вскрытия кисты опухоли/иссечения некроза может произойти коллапс стенок опухоли, что может вызвать смещение тканей и повысить риск субтотальной резекции. Таким образом, на основании предоперационной МРТ можно оценить риск развития непреднамеренной субтотальной резекции при злокачественных церебральных метастазах для клинической практики и, соответственно, вопрос об использовании интраоперационных методов визуализации может решаться в индивидуальном порядке, а их интеграция и комбинированный эффект требует дальнейшего изучения.

4.3 Сведения о неврологических исходах после хирургического лечения

На госпитальном этапе у всех пациентов были собраны до- и послеоперационные МРТ/КТ снимки. У 42 пациентов на дооперационном этапе имелись МРТ сканы (40,8%), у остальных пациентов (61 человек – 59,2%) данные КТ. В раннем послеоперационном периоде в срок от 24 до 72 часов, всем пациентам был выполнен послеоперационный контроль. 57 (55,3%) пациентам был выполнен МРТ контроль; 46 (44,7%) пациентам, учитывая разные обстоятельства (требования неотложного выполнения послеоперационного контроля, инородное тело в организме пациента, боязнь замкнутого пространства и т.д), была выполнена компьютерная томография головного мозга. В ходе дальнейшего наблюдения у всех больных был произведен сбор катамнеза. Анализ необходимых данных осуществлялся либо при телефонном опросе, либо при помощи телемедицины. Стандартная практика предусматривала проведение первой контрольной МРТ через 3 месяца после операции. У восьми пациентов первая контрольная МРТ была проведена раньше (<2 месяцев после операции) из-за развития / ухудшения неврологического дефицита. В обеих группах пациентов (оперированных с

применением КИН, без КИН) состояние пациентов оценивалось по шкале Карновского. Каждый пациент подвергался неврологическому осмотру с целью выявления очагового неврологического дефицита на догоспитальном, госпитальном и в отдаленном послеоперационном периодах.

В группе пациентов с вторичным поражением головного мозга, оперированных с применением КИН (53 пациента), у 21 (39,6%) пациента состояние по шкале Карновского оставалось на дооперационном уровне. Снижение индекса Карновского после хирургического лечения произошло у 8 пациентов (15,1%), а увеличение индекса Карновского было зафиксировано у 24 (45,3%) больных.

В группе сравнения (50 больных, оперированных с применением стандартной микрохирургической техники), отмечались следующие результаты функционального состояния пациентов относительно шкалы Карновского: снижение индекса Карновского было отмечено у 5 пациентов – 10%; увеличение индекса Карновского у 26 (52%); у 19 пациентов (38%) – состояние по шкале Карновского соответствовало уровню до оперативного лечения. Сравнивая полученные данные, нужно отметить, что невысокий процент снижения функционального состояния пациентов по шкале Карновского, вероятно, связан с преобладанием пациентов с метастазами, локализованными вне функционально значимых зон, тщательным отбором пациентов (проведение на догоспитальном этапе онкоконсилиума, в состав которого входят: онколог, радиотерапевт, нейрохирург). Однако стоит отметить, что увеличение числа пациентов со снижением функционального статуса в послеоперационном периоде в группе пациентов, оперированных с применением КИН, может быть связано с высокой радикальностью и выполнением супрамаргинальной резекции.

Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде в группе пациентов, оперированных с КИН, - не наблюдалось. В группе сравнения – 1 (2%) пациентка с олигометастатическим поражением головного мозга, - крупным метастазом рака молочной железы в правую лобную долю и малыми очагами (до 3 см) в левую теменную долю, базальные отделы правой височной доли. Летальный

исход наступил в течении первых 6 суток от тромбоэмболии лёгочной артерии. Далее в тексте указано клиническое наблюдение вышеописанного летального исхода, а также пример с наглядным представлением и характеристиках флуоресценции различных гистологических типов интракраниальных mts у пациентов, прооперированных в ходе данного клинического исследования с использованием комплексной интраоперационной навигации.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка К-б Н.В. 39 лет (И/б 60698/19). поступила в ГБУЗ НИИ – ККБ №1 с жалобами на головные боли, снижение памяти, внимания, общую слабость, нарушение походки, недержание мочи. С 15.02.20г. по 24.02.20г. лечилась от пневмонии, вызванной Sars-COV2 в инфекционном госпитале. Через неделю после выписки стала отмечать вышеперечисленную симптоматику. При обследовании на КТ головного мозга – мультифокальное поражение супратенториальных отделов головного мозга. Объемное новообразование в области передней трети фалькса размерами 46x41x43мм, окруженное зоной отека, очаговые новообразования правой теменной доли, вырезки намета мозжечка слева. При неврологическом осмотре: лобная атаксия, астазия, абазия, центральный легкий левосторонний гемипарез. На КТ онкопоиске наличие экстракраниальных очагов не подтвердилось. В анамнезе онкологической патологии пациентка не отмечала. Учитывая наличие абсолютных противопоказаний к выполнению МРТ головного мозга (наличие импланта среднего уха), на догоспитальном этапе была выполнена КТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением. Состояние пациентки на момент проведения онкологического консилиума: общее состояние тяжелое, обусловлено внутричерепной гипертензией, очаговым неврологическим дефицитом, по шкале Карновского 60%. На онкологическом консилиуме было принято решение о проведении оперативного лечения – удаление большого узла с выраженным масс-эффектом с целью снижения гипертензионного синдрома и верификации гистологического диагноза. Резекция опухоли проводилась при помощи стандартной микрохирургической техники. Опухоль удалена тотально, что подтверждено данными КТ спустя 24 часа после операции. Заключение ИГХ:

«Иммуноморфологическая картина опухоли исследованного материала соответствует раку молочной железы статус Estrogen Receptor отрицательный, статус Progesterone Receptor отрицательный, статус HER2/neu, clone 4B5 - 0 (негативный)». Дифференциальный диагноз на дооперационном этапе проводился между менингиоматозом и mts из невыявленного первичного очага (НПО) (Рисунок 24).



Рисунок 24 - Клиническое наблюдение ограниченного метастатического поражения головного мозга метастазами рака молочной железы (И/б 60698/19)
Примечание: А, Б – КТ пациентки с вторичным олигометастатическим поражением mts рака молочной железы с контрастным усилением, аксиальные срезы до операции; В – КТ контроль после операции (удален крупный mts с обширной зоной отека)

В раннем послеоперационном периоде состояние оставалось тяжелым за счет обширной зоны отека перифокальной мозговой ткани, послеоперационных ишемических изменений. Больная находилась на аппаратной вентиляции легких. По состоянию 2-е сутки п/о – глубокое оглушение, инструкции выполняет избирательно, быстро истощается. Зрачки равномерные, фотореакции сохранены. Лицо симметричное. Девиации языка нет. Бульбарных нарушений нет. Менингеальный синдром отрицательный. Парезов нет. Сухожильные и периостальные рефлексы D> S. Чувствительность объективно не нарушена. Координаторные пробы не выполняет по тяжести состояния. Функции тазовых органов нарушены по типу недержания. На 3 сутки после операции с целью протезирования витальных функций, ввиду отсутствия спонтанного дыхания, наложена трахеостома. На 5 сутки после операции состояние пациентки с отрицательной динамикой, на КТ-верифицирована сегментарная тромбоэмболия

лёгочной артерии (ТЭЛА). На 6 сутки после операции, на фоне повторной массивной ТЭЛА, состояние пациентки с резкой отрицательной динамикой, остановка сердечной деятельности. Самостоятельную сердечную деятельность восстановить не удалось, констатирована биологическая смерть больной.

Клиническое наблюдение 5

Пациент К-ов Е.В. 56 лет (И/б 30324/17) поступил в отделение нейрохирургии №1 ГБУЗ НИИ – ККБ №1 с жалобами на головную боль, головокружение, общую слабость, утомляемость, снижение зрения. Из анамнеза: ЗНО н/доли левого легкого pT2aN0M0. 21.12.2021г. выполнена операция: ВАТС слева, н/лобэктомия, лимфодиссекция. ПГИ - крупноклеточная нейроэндокринная карцинома с инвазией в висцеральную плевру, максимальный размер опухоли 36 мм. После выписки наблюдался у онколога. На КТ-контроле спустя 12 месяцев - объёмное новообразование правого надпочечника. По этому поводу находился на стационарном лечении в хирургическом отделении №2 ГБУЗ НИИ – ККБ №, где выполнена операция: лапароскопическая адреналэктомия справа, лимфодиссекция, дренирование брюшной полости. ПГИ - метастаз нейроэндокринной карциномы. Выписан с улучшением. Спустя 8 месяцев появились и стали нарастать вышеописанные жалобы. При обследовании на КТ онкопоиске наличие экстракраниальных очагов не подтвердилось. На МРТ - объёмное новообразование левой теменно-затылочной локализации размерами 38x33x40 мм. Состояние пациента на момент проведения онкологического консилиума: средней степени тяжести, по шкале Карновского 80%. Было принято решение о проведении оперативного лечения – удаление опухоли с применением 5 - АЛК флуоресцентной навигации (в комплексе с КИН) с целью удаления и верификации гистологического диагноза. Интраоперационно при синем свете визуализирована 3-х балльная неоднородная визуальная флуоресценция. Опухоль удалена тотально с выполнением супрамаргинальной резекции, что подтверждено данными МРТ спустя 24 часа после операции. Заключение ИГХ: ммуноморфологическая картина опухоли исследованного материала соответствует нейроэндокринному раку, индекс пролиферации 60%. Пациент выписан с

положительной динамикой на 10-е сутки после операции без нарастания очагового неврологического дефицита. Состояние на момент выписки удовлетворительное, 90% по шкале Карновского. На совместном консилиуме при участии радиотерапевта, онколога, нейрохирурга – рекомендовано проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на ложе mts, полихимиотерапия (ПХТ), 2 кл. гр. На догоспитальном этапе проведена предлучевая подготовка. Изготовлено индивидуальное фиксирующее устройство (маска для головы), выполнена КТ-топометрия, оконтурены структуры краниальной области, органов риска, сформированы объемы облучения, экспертом – физиком проведено дозиметрическое планирование. Запланирован курс лучевого лечения. Пациент госпитализирован в дневной стационар отделения радиотерапии ГБУЗ НИИ – ККБ №1 для проведения, ранее запланированного химио/-лучевого лечения. Проведен курс стереотаксической гипофракционной терапии СОД 60 Гр., ПХТ по схеме цисплатин + этопозид. На фоне сопроводительной терапии проведен 1-й курс ПХТ по схеме: цисплатин - 75 мг/м² в/в - капельно в 1-й день; этопозид - 100 мг/м² в/в - капельно в 1-3-й день. Далее запланированы даты госпитализации для проведения последующих курсов ПХТ. При МРТ контроле в динамике через 168 дней – признаков локального рецидива и прогрессирования заболевания не выявлено. Пациент остается под наблюдением по настоящее время. Период безрецидивного течения составляет более 540 дней, а медиана выживаемости более 1080 дней.

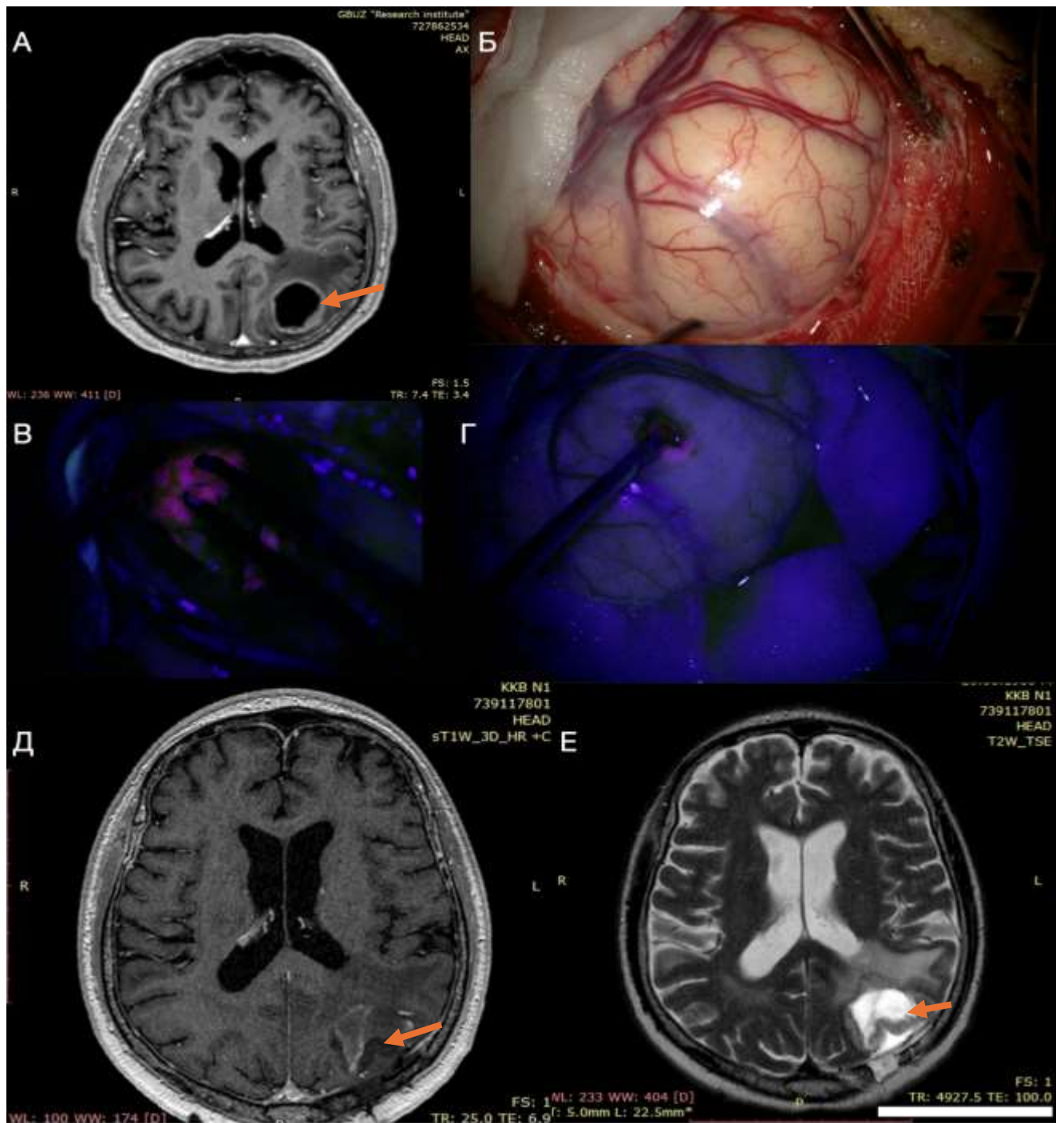


Рисунок 25 – Клиническое наблюдение 5 (И/б 30324/17)

Примечание: А – МРТ пациента (И/б 30324/17) с метастазом нейроэндокринной карциномы в левую затылочную долю в T1 режиме с контрастным усилением, аксиальный срез до операции; Б – Выполненная трепанация и вид операционного поля до кортикотомии в белом свете; В – Интенсивная флуоресценция mts во время операции; Г – Выполнение кортикотомии и забор биоптата под модулем BL-400; Д – МРТ контроль после операции в T1 режиме с контрастированием; Е – МРТ в динамике, аксиальный срез в режиме T2 – FLAIR

Данные примеры позволяют сделать наглядное представление о характеристиках визуальной флуоресценции различных гистологических типов

вторичных интракраниальных опухолей у пациентов, прооперированных в ходе клинического исследования с использованием комплексной интраоперационной навигации.

4.4 Анализ неврологических нарушений у пациентов с метастатическим поражением головного мозга после оперативного лечения

На этапе госпитализации в стационар пациенты подвергались неврологическому осмотру. У всех наблюдалась умеренная или средней степени выраженности общемозговая и/или очаговая неврологическая симптоматика. Наиболее часто выявлялись общемозговые симптомы, двигательные и речевые нарушения, зрительные расстройства, мозжечковая симптоматика. Очаговая и общемозговая неврологическая симптоматика в среднем наблюдалась у 75,7% пациентов (N=78) и была обусловлена направлением роста опухоли и поражением тех или иных ядер черепных нервов и проводящих путей. У пациентов с метастазами субтенториальной локализации преобладала общемозговая симптоматика в виде головной боли (67,1%), тошноты (29,6%), рвоты (24,5%), жалоб на двоение в глазах (14,4%), мозжечковая атаксия (13,1%).

В ходе исследования послеоперационных гемипарезов было установлено, что отрицательная динамика была зафиксирована в 8 случаях у наблюдаемой группы пациентов, оперированных с КИН (или в 15,1% случаев) и у 3 пациентов (5,7%) наблюдался стойкий гемипарез. Среди группы пациентов, которые были прооперированы при помощи стандартной микрохирургической техники, в 7 случаях (или в 14%) наблюдалось увеличение двигательных нарушений. У 4-х пациентов (8%) был зафиксирован стойкий гемипарез.

С помощью анализа динамических характеристик речевых нарушений из группы пациентов с метастатическим поражением доминантного по речи полушария, которые были оперированы с применением интраоперационной навигации, было установлено, что в первые 7 суток после операции у 6 пациентов

наблюдалось увеличение афатических нарушений (11,3%). Нарастание речевых нарушений также наблюдалось у 6 пациентов (12%) из группы, оперированных при помощи стандартной микрохирургической техники. Более чем в 75% случаев, обе группы пациентов имели нарушения в виде транзиторных, которые регрессировали к моменту первого МРТ контроля (3-4 месяца после операции), что соответствовало данным мировой литературы (Phillips et al., 2021).

4.5 Осложнения у пациентов, оперированных с применением комплексной интраоперационной навигации

В нашей серии пациентов основные хирургические осложнения представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Спектр послеоперационных осложнений у пациентов с интракраниальными метастазами

Группы пациентов	Осложнения	Количество/%
Оперированные с применением КИН	- Ликворея	1 (1,9%)
	- Свищ п/о раны	1 (1,9%)
Оперированные с применением стандартной микрохирургической техники	- Гидроцефалия	1 (2%)
	- Свищ п/о раны	2 (4%)

Статистически значимых различий по частоте данных осложнений в группах пациентов, прооперированных с применением 5-АЛК и пациентов, прооперированных с применением стандартной микрохирургической техники выявлено не было ($p>0,05$). Общий процент осложнений в группе пациентов с интракраниальными метастаза в нашем исследовании составил 4,8%.

У 2 (1,9%) из 103 пациентов в период госпитализации в связи с развитием и с целью профилактики осложнений была необходимость в проведении следующих дополнительных оперативных вмешательств:

1. Пластика твердой мозговой оболочки с целью лечения ликвореи – 1 пациент

2. Вентрикуло-перитонеальное шунтирование на фоне арезорбтивной гидроцефалии после малого кровоизлияния - 1 пациент

У 3 (2,9%) пациентов развились отсроченные послеоперационные осложнения, связанные с инфекционно-воспалительными изменениями мягких тканей (как правило на фоне проводимой ЛТ), что потребовало повторной госпитализации и проведения хирургического лечения.

Что касается лабораторных показателей, то отмечались изменения в общем анализе крови и гепатобилиарных ферментах. В нашей группе пациентов, состоящей из 53 человек, в 4-х случаях были выявлены побочные действия 5-аминолевулиновой кислоты. Все эти нарушения носили легкую степень выраженности и часто регрессировали уже к моменту выписки пациентов из стационара. Транзиторное повышение ферментов печени наблюдалось у 3 пациентов (5,7%), тошнота после приема препарата была отмечена у одного пациента (1,9%). Кожных проявлений или каких-либо других лабораторных изменений выявлено не было.

Резюме

Крупные интракраниальные метастазы представляют собой сложный клинический сценарий, поскольку пациенты часто страдают от вазогенного отека мозговой ткани и симптомов, вызванных масс-эффектом этих опухолей, а большие опухоли труднее контролировать с помощью традиционных схем однократного облучения до или после операции. Учитывая все данные, можно сделать вывод о том, что открытая хирургия церебральных метастазов играет незаменимую роль в концепции мультимодального лечения онкологических больных, а совершенствование хирургической техники напрямую улучшает продолжительность и качество жизни пациентов ($p < 0,005$). Одним из немаловажных вопросов является способ удаления метастатического очага в разрезе хирургической техники.

Ретроспективное исследование, проведенное A.J. Patel, сообщило о более высоком риске локального рецидива опухоли при резекции по частям, чем при резекции en bloc. Было обнаружено, что метастазы, которые удалены фрагментарно, рецидивируют с частотой в 1,7 раза выше, чем те, которые удаляются единым блоком (Patel A.J. et al., 2010). Эти данные свидетельствуют о том, что резекция en bloc, если это технически возможно, предотвращает распространение опухолевых клеток, которые вызывают локальный рецидив (Горяйнов С. А. и соавт., 2019). Возможность интраоперационной диагностики инфильтрации перитуморальной мозговой ткани опухолевыми клетками могло бы позволить улучшить отдаленные результаты лечения. Хочется также отметить, что в ходе резекции метастазов с применением КИН, интраоперационная УЗ и нейронавигация применялись в большей степени не для контроля удаления самого опухолевого узла, а для контроля степени инвазии (расстояния от основного узла) перитуморальной ткани и определения границ супрамаргинальной резекции.

В то же время, тотальная резекция церебральных метастазов может быть затруднена из-за инфильтративного роста и трудности определения границ опухоли, особенно при использовании микроскопа в белом свете. В связи с этим использование метаболической навигации с 5-аминолевулиновой кислотой повышает возможности интраоперационной демаркации границ опухоли ($p = 0,014$). Благодаря новым таргетным методам лечения все чаще удается добиться системного контроля у пациентов с различными раками, что приводит к увеличению медианы выживаемости и, соответственно, к увеличению частоты злокачественных церебральных метастазов (McTye E.R. et al., 2017; Zugazagoitia J. et al., 2016). Поскольку гематоэнцефалический барьер и специфическое микроокружение опухоли ограничивают эффективность многих терапевтических средств, хирургическая резекция и лучевая терапия являются основными способами местного контроля (Patchell R.A. et al., 1990; Bindal R.K. et al., 1995; Natiboglu M.A. et al., 2020). Локальный рецидив может быть связан с субтотальной резекцией/непреднамеренной субтотальной резекцией, что подчеркивает важность объективной оценки объема резекции. До настоящего времени анализ объема

резецируемой опухоли при метастазах в головной мозг проводился только в ретроспективных исследованиях. Они показали, что частота GTR ниже, чем предполагалось в прошлом, и что одна лишь хирургическая оценка не может служить объективным показателем (Kamp M.A. et al., 2015; Olesrud I.C. et al., 2019; Kiesel B., Prihoda R. et al., 2020; Kiesel B., Thome C.M. et al., 2020).

Внедрение современных цифровых технологий на различных этапах лечения данной группы пациентов выглядит перспективным и многообещающим. Алгоритм хирургического лечения пациентов с вторичным ограниченным поражением головного мозга, который был внедрен в работу ГБУЗ НИИ ККБ №1 благодаря этому исследованию, 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первой публикацией, где говорилось о применении 5-АЛК для фотодинамической диагностики вторичных злокачественных новообразований в интракраниальном пространстве, стала опубликованная в 2007 году группой нейрохирургов из Японии (Morofuji Y. et al., 2007). Эта работа продемонстрировала эффект яркой визуальной флуоресценции, который был обнаружен у пациента с метастазом гепатоцеллюлярной карциномы в затылочную долю. Спустя время группа ученых под руководством Valdes et al. опубликовала данные о результатах применения метаболической навигации в ходе исследования у 14 пациентов с опухолями головного мозга различной гистологической структуры, включая метастазами (Valdés P.A. et al., 2011; Valdes P.A. et al., 2019). Присутствие парадоксального флуоресцентного эффекта у пациента с метастазом меланомы в головной мозг было описано Schucht et al. в это же время (Schucht P. et al., 2012). В работах Kamp et al. было установлено, что у 61,5% метастатических опухолей головного мозга наблюдалась опухолевая флуоресценция (Utsuki S. et al., 2007; Kamp M.A. et al., 2012; Ferraro N. et al., 2016). В более свежих работах Xiao et al., ретроспективное исследование с выборкой 38 пациентов показало, что большинство метастатических опухолей головного мозга (82%) демонстрируют 5-АЛК-индуцированную флуоресценцию PpIX (Xiao S.Y. et al., 2018). Позже в исследовании 154 пациентов со 157 метастатическими опухолями Marhold et al. обнаружили видимую флуоресценцию в 66% случаев, причем в 84% случаев флуоресценция была неоднородной (Marhold, F. et al., 2020). В результате более крупного исследования, проведенного Marbacher в 2021 году, было проанализировано значительное количество пациентов (n=65). Полученные результаты показали, что средняя чувствительность составляет 52% (Marbacher S. et al., 2021). 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). Флуоресценция, вызванная 5-АЛК, также была показана в областях

перитуморальной ткани вокруг метастатических опухолей, поэтому в таких случаях ее следует использовать с осторожностью.

Крупная серия пациентов, оперированных с использованием 5-АЛК в хирургии вторичных интракраниальных опухолей, впервые была описана российскими хирургами в 2011 году. М.И. Куржупов провел исследование, в котором приняли участие 34 пациента (Куржупов М.И., 2011). В процессе работы, которая проводилась с использованием 5-аминолевулиновой кислоты, автор применил как метод флуоресцентной диагностики, так и фотодинамическую терапию. Выводы исследований показали, что метод, который был разработан, является высокоэффективным, и способствует повышению радикальности операций на 20,5% и уменьшению количества рецидивов в зоне лечения с 35% до 5,9%. Самым крупным исследованием в этой области является работа С. А. Горяйнова и соавторов (2022), где на большой серии пациентов было показано, что общая чувствительность флуоресцентной диагностики у пациентов с интракраниальными метастазами составляет 87% (Горяйнов С. А. и соавт., 2022). По данным Pub Med, опубликованных на февраль 2024 года, количество публикаций на эту тему в литературе значительно ниже, чем при первичных опухолях ЦНС (по данным на начало января 2024 года обнаружено всего 49 публикаций, которые были использованы для поиска слов "5 ALA brain metastasis").

По мнению разных авторов, существует неоднородность чувствительности метаболической навигации в хирургии интракраниальных метастазов. В качестве основы для проведения исследования была взята предложенная парадигма. Данное когортное проспективное научно-клиническое исследование с ретроспективной группой контроля было направлено на изучение результатов хирургического лечения пациентов с вторичным ограниченным поражением головного мозга, прооперированных с использованием метода комплексной интраоперационной навигации.

Целью работы являлось улучшение результатов лечения пациентов с вторичным солитарным/ограниченным поражением головного мозга путем

повышения радикальности открытых операций. Для достижения цели решались следующие задачи: изучение результатов хирургического лечения пациентов с вторичным солитарным/олигометастатическим поражением головного мозга, оперированных с использованием комплексной интраоперационной навигации; проведение анализа интенсивности визуальной флуоресценции и определение факторов, влияющих на степень радикальности и частоту локальных рецидивов вторичных интракраниальных опухолей различной органоспецифической природы; изучение степени опухолевой инвазии и гистопатологического коррелята зоны перитуморальной ткани церебральных метастазов по результатам открытых биопсий.

На основе проведенного анализа разработан алгоритм хирургического лечения пациентов с вторичным ограниченным поражением головного мозга, который был внедрен в работу ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» министерства здравоохранения 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. Так, из 53 пациентов, прооперированных с использованием 5 – АЛК индуцированной резекции в составе КИН, у 45 отмечена положительная флуоресценция. В ходе нашей работы подтверждено, что общая чувствительность флуоресцентной диагностики с 5 – АЛК составляет 84,9% случаев прооперированных пациентов с интракраниальными метастазами. Из флуоресцирующих метастазов 57,7% продемонстрировали яркую флуоресценцию (3 балла), 24,5% – умеренную (2 балла) и 17,8% – слабую флуоресценцию (1 балл). 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. С помощью двустороннего точного критерия Фишера, который определяет наличие видимой флуоресценции (есть/нет), не было обнаружено статистически значимых различий ($p= 0,7$). Несмотря на это, в группе метастазов рака лёгкого, были обнаружены только интенсивные виды свечения (2 и 3 балла=100%), а в группах других mts (рака молочной железы, меланомы, колоректального рака, рака почки, других нозологий) распределение по интенсивности флуоресценции примерно равномерное.

Согласно данным Ассоциации онкологов России: «До 20-25% онкологических пациентов страдают церебральной метастатической болезнью, которая встречается в 10 раз чаще, чем первичные опухоли ЦНС». В настоящее время, наиболее распространенной причиной смерти, связанной с первичной опухолью, является интракраниальное метастазирование (Steeg P.S. et al., 2006). После выявления церебральных метастазов без лечения, выживаемость больных составляет 4 – 6 недель. При помощи назначения высоких доз глюкокортикостероидов можно увеличить медиану выживаемости пациентов на 1-2 месяца. Облучение головного мозга, без хирургического лечения может увеличивает этот период до 3 – 6 месяцев, а с хирургией достигать 10-12 месяцев (Patel A.J. et al., 2010). Радиотерапия и хирургическое удаление метастазов являются основными компонентами лечения (Kamp M.A. et al., 2012). В попытке улучшить местный контроль были предложены две хирургические стратегии: одна

группа исследователей предположила, что резекция en bloc превосходит частичную резекцию (Patel A.J. et al., 2010). Другая группа привела доводы в пользу расширения границ резекции опухоли на 5 миллиметров в перитуморальной ткани для проведения так называемой супрамаргинальной резекции (Yoo H. et al., 2009). Хирургия церебральных метастазов является важным звеном в концепции мультимодальной терапии пациентов с вторичными злокачественными новообразованиями, но она связана с необычайно высокой частотой локальных рецидивов, превышающей 50% (Yoo H. et al., 2009). До настоящего времени, несмотря на технические достижения в хирургии интракраниальных метастазов, профилактика локальных рецидивов остается сложной задачей. После успешного внедрения метаболической навигации в хирургию глиом высокой степени злокачественности, с целью повышения радикальности лечения и продления жизни пациентов без локального прогрессирования и улучшения местного контроля, данная методика стала применяться и в хирургии вторичных интракраниальных новообразований. Согласно данным Kamp et al. коэффициент местного рецидива ниже при применении интраоперационной флуоресцентной диагностики (5 - АЛК положительный: 7% против 5 - АЛК отрицательный: 23%) (Kamp M.A. et al., 2016). Это наблюдение не достигло статистической значимости и не привело к увеличению медианы выживаемости пациентов. Таким образом, полезность и важность использования методов для улучшения локального контроля и выживаемости пациентов остается нерешенной проблемой.

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 злокачественными новообразованиями. В представленном исследовании все пациенты были разделены на две группы: оперированные с применением комплексной интраоперационной навигации; оперированные с применением только стандартной микрохирургической техники в белом свете. 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). Медиана общей выживаемости в первой подгруппе составила 643 дня, во 2-ой подгруппе 832 дня. В группе пациентов, оперированных с применением стандартной микрохирургической техники, медиана общей выживаемости составила 331 день. Эти данные показывают, что применение КИН позволяет повысить степень радикальности хирургического лечения и, как следствие, увеличить продолжительность жизни пациентов с вторичными интракраниальными опухолями ($p=0,001$). Также нас интересовал вопрос, на сколько интенсивность визуальной флуоресценции влияет на возможный исход течения заболевания?! В литературе доступны только сообщения о корреляции статуса флуоресценции 5-АЛК опухоли с прогностическими факторами. В этом смысле Камр и соавторы (Камр М. А., 2016), в двух своих исследованиях предположили, что статус флуоресценции 5-АЛК в опухолевой ткани интракраниальных метастазов может рассматриваться как прогностический маркер для опухолей с более агрессивным поведением (Камр М. А., 2016; Siam L. et al., 2015). 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. Это связано с более эффективной радикальностью удаления опухолевого узла, которая увеличивается при лучшем визуальном контроле с применением биохимической навигации. 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.

Применение комплексной интраоперационной навигации в хирургии церебральных метастазов имеет ряд положительных и отрицательных критериев. С одной стороны, по сравнению с другими отдельно взятыми методами интраоперационной визуализации (УЗИ, КТ, МРТ), объединяет несколько методик и способствует большей лабильности в работе хирурга при изменяющихся условиях, как в структуре самой опухоли, так и окружающей мозговой ткани. С другой стороны, имеет ряд ограничений:

Преимущества комплексной интраоперационной навигации в хирургии вторичного поражения головного мозга:

- взаимодополняемость методик и снижение до минимума фактора смещения мозговой ткани
- лучший контроль радикальности на этапе удаления метастаза
- при положительной флуоресценции опухоли и перитуморальной мозговой ткани возможность выполнить супрамаргинальную резекцию
- облегчает визуализацию ткани опухоли при фрагментированном удалении опухолевого узла
- быстрое переключение между режимами и возможность работы в реальном времени с тканью опухоли (при положительной 5 – АЛК навигации)
- использование каждого компонента КИН в отдельности (при технических трудностях)
- в случае использования БХ навигации – прямая визуализация под увеличением микроскопа

Недостатки комплексной интраоперационной навигации в хирургии вторичного поражения головного мозга:

- не всегда положительная флуоресценция при использовании БХ навигации, а при удалении опухоли больших размеров высокая погрешность навигационных систем на финальном этапе операции
- требует длительной работы хирурга в синем свете, а при частых сменах режима возникает эффект фотобликинга

- отсутствие видимой флуоресценции в ходе операции под сгустками крови, гемостатическим материалом, при активной работе диатермией
- эффект “ложного свечения” перитуморальной ткани с 5 – АЛК
- требует дополнительного времени на предоперационном этапе подготовки

Несмотря на имеющиеся ограничения данного метода, применение комплексной интраоперационной навигации является надежным и удобным способом интраоперационной диагностики опухолевой ткани, а также способствует повышению радикальности в хирургии интракраниальных метастазов ($p < 0,005$).

Учитывая ряд анатомо-физиологических особенностей, хирургия церебральных метастазов не может соответствовать общим онкологическим принципам абластики и антибластики, однако, современные нейроонкологические тенденции в хирургии интракраниальных метастазов все больше наталкивают нас на попытки «грубой» тотальной резекции (а иногда и супрамаргинальной), что конечно имеет свои ограничения. Они как правило связаны с частым расположением опухолевого узла вблизи функционально значимых зон головного мозга, а иногда с трудностями выявления границ опухолевой ткани. Все это может привести к непреднамеренной субтотальной резекции, что влечет за собой увеличение рисков локального прогрессирования онкологического процесса и снижает шансы пациентов на благоприятный исход. Стандартная микрохирургическая резекция в большинстве случаев подразумевает удаление церебрального метастаза *en bloc*, если это возможно (Mazurek M. et al., 2022). При отсутствии возможности удаления опухолевого узла единым блоком (большие размеры опухоли, рыхлая консистенция опухолевого узла, глубинная локализация и узкий хирургический коридор) нами применялся ультразвуковой деструктор-аспиратор. Однако мы считаем, что удаление опухоли *en bloc* в синем свете вместе с применением техники супрамаргинальной резекции является приоритетным, если хирург работает на расстоянии от функционально значимых зон головного мозга и нет высокого риска нарастания очагового неврологического дефицита в раннем послеоперационном

периоде. В зависимости от структуры опухолевого узла мы выделяли кистозные – 14 (26,4%), солидные – 31 (58,5%) и смешанные (кистозно-солидные) – 8 (15,1%) типы метастазов. Для удаления опухолевого узла солидной структуры чаще всего применялась тактика микрохирургической диссекции полюсов опухоли с последующим удалением очага поражения *en bloc*. При удалении опухолей больших размеров (более 4,5 см) или, если размеры опухолевого узла несоизмеримо больше выполненной кортикотомии, вначале выполняется внутренний дебалкинг опухоли с целью ее внутренней декомпрессии, а затем микрохирургическая диссекция с дальнейшим выполнением *en bloc* резекции. При кистозных и смешанных типах метастазах структура опухолевого узла не всегда позволяет хирургу выделить ткань опухоли единым блоком. В таких случаях, для удаления опухоли мы применяли ультразвуковой деструктор. Следует отметить, что и в том, и в другом случае удаление сопровождалось постоянным применением метаболической навигации, а также безрамной нейронавигации и УЗ локации. Интраоперационное ультразвуковое исследование и нейронавигация — это инструмент для получения интраоперационных изображений мозговой ткани и опухоли в режиме реального времени. Он был описан как безопасный, быстрый и простой метод интраоперационной визуализации, способный обеспечить немедленную обратную связь в условиях хирургического коридора с возможными остаточными фрагментами опухолевой ткани (Giussani S. et al., 2023). Было показано, что в некоторых ситуациях, например, при опухолях супратенториальной локализации, этот вид интраоперационной визуализации не уступает интраоперационной МРТ (Dixon L. et al., 2022). 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.

В литературе нет достоверного объяснения феномена свечения ложе церебральных метастазов и причин его возникновения. По мнению Schatlo et al. видимая флуоресценция в ложе удаленного mts является фактором инфильтрации опухолевыми клетками перитуморальной ткани. Низкую специфичность следует

объяснить нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера отечной мозговой ткани и инфильтрацией перитуморальной ткани макрофагами и реактивными астроцитами, на фоне чего происходит накопление ПП IX (Schatlo B. et al, 2020). Однако Yagi et al. продемонстрировал, что существует корреляция между шириной перифокальной зоны флуоресценции и глубиной опухолевой инвазии. Перитуморальная инфильтрация опухолевых клеток в данном исследовании отмечалась в 75% случаев, а глубина варьировала от 0,2 до 3,4 см. По данным Kamp et al., только в 33% биоптатах из флуоресцирующей прилегающей мозговой ткани отмечается наличие опухолевых клеток (Kamp M. A., 2016). Другой проблемной областью является обнаружение двух типов отдаленной инвазии: внутри- и периваскулярной. Как правило, оба типа инвазии трудно идентифицировать во время операции. Однако было обнаружено, что такой кластер опухолевых клеток был окружен краем неопределенной флуоресценции мозговой ткани. Следовательно, флуоресценция перитуморальной мозговой ткани может стать полезным маркером для определения степени отдаленной инвазии опухолевых клеток. Utsuki et al. в своих работах также обсуждали «ложноположительный» эффект флуоресценции 5 - АЛК при злокачественных опухолях головного мозга (Utsuki S. et al., 2007). В частности, авторами было обнаружено, что в флуоресцентных областях перитуморальной мозговой ткани была обнаружена не только инфильтрация опухолевыми клетками, но и иммунными клетками и реактивными астроцитами. Кроме того, Siam et al. обнаружили уникальную «глиальную защитную систему», на границе опухоль-мозг (Siam L. et al., 2017). Мы предполагаем, что эти важные факторы могут дополнительно влиять на видимую флуоресценцию 5 - АЛК в перитуморальной ткани мозга, что ставит под сомнение текущее понимание механизмов метаболической навигации. Несмотря на это, недавние исследования выявили определенную взаимосвязь между флуоресцентной активностью 5 - АЛК в перитуморальной ткани мозга и распространением опухолевых клеток в ней (Berghoff A.S. et al., 2021). 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 периперационного лечения.

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. На основе полученных образцов из перитуморальной ткани головного мозга мы провели гистопатологический анализ и выявили инфильтрацию опухолевых клеток у 22-х пациентов (75,9%). Опухолевую инвазию считали положительной, если хотя бы в одном из взятых биоптатов обнаруживалась инфильтрация клеток вторичного злокачественного новообразования. Из 112 исходных биопсий в серии из 29 пациентов диффузная инфильтрация единичных клеток была обнаружена в 43 биоптатах (38,4%). Что касается типа первичной опухоли, не было выявлено значимой связи со статусом флуоресценции 5 - АЛК в перитуморальной ткани головного мозга ($p=1.3$), инфильтрацией опухолевых клеток ($p=0,516$). Кроме того, мы не обнаружили значительной связи между конкретными подтипами рака легкого (немелкоклеточный или мелкоклеточный рак легкого) или меланомы (наличием/отсутствием BRAF мутаций,) и флуоресценцией 5 - АЛК в перитуморальной ткани головного мозга. Не было обнаружено значимой связи между состоянием флуоресценции 5 - АЛК перитуморальной ткани мозга и инфильтрацией опухолевых клеток ($p=1.1$). При этом следует отметить, что применение флуоресцентной диагностики с 5 - АЛК в сочетании с наличием в области удаленного вторичного новообразования интенсивного свечения может позволить считать метаболическую навигацию действенным способом

обнаружения инфильтративных структур mts. Вопрос о дополнительной резекции, флуоресцирующей перитуморальной ткани ложа удаленных церебральных mts (супрамаргинальная резекция) продолжает оставаться дискуссионным. С одной стороны, в более трети случаев обнаруживается инфильтрация единичных опухолевых клеток из основного узла в зоне положительной флуоресценции перитуморальной мозговой ткани, но, с другой стороны, не всегда мы можем выполнить супратотальную резекцию т.к. зачастую хирург работает вблизи от функционально значимых зон головного мозга. Наиболее вероятно, что необходимо проводить дополнительную резекцию ложа удаленного метастаза с использованием метаболической навигации в индивидуальном порядке. Этот подход может быть осуществлен в контексте персонализированного, пациент-ориентированного подхода. Однако мы считаем, что в данной концепции ключевое значение имеет результат срочной биопсии во время операции из перитуморальной мозговой ткани, что подтверждается данными других авторов (Kamp M. A., 2016; Горяйнов С. А. и соавт., 2019; Marhold F. et al., 2020; Habibi M.A. et al., 2024). 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.

Принимая во внимание всю собранную информацию, 5 – АЛК индуцированная резекция в комплексе с интраоперационной ультразвуковой и нейронавигацией является эффективной в отношении вторичных злокачественных церебральных опухолей. 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 аминокислоты в паренхиму нормальной мозговой ткани и, что флуоресценция может быть ложноположительной (Schatlo B. et al, 2020). 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 ($p=0,001$).

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.

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота

ВМ – внутримозговые метастазы

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

иУЗИ – интраоперационная ультразвуковая диагностика

КИН – комплексная интраоперационная навигация

МН – метаболическая навигация

МРТ- магнито-резонансная томография

ПП IX – протопорфирин IX

ТМО – твердая мозговая оболочка

УЗ – ультразвук

ФД – флуоресцентная диагностика

ФЗЗ – функционально значимые зоны

GTR – gross total resection – тотально удаление опухоли

Mts – метастаз

OS – overall survival – общая выживаемость

PFS – progression free survival – безрецидивная выживаемость

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асхлешашвили, Д.Р. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастазов солидных опухолей в головном мозге / Д.Р. Асхлешашвили, А.Х. Бекашев, Т.Н. Борисова // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 93-109.
2. Достижения и перспективы дальнейшего развития технологии фотодинамической терапии в лечении церебральных опухолей / К.К. Куканов, А.С. Нечаева, А.Ю. Улитин [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2024. – Т. 4, № 1. – С. 44-57.
3. Забродская, Ю. А. Нездоровина. Введение в патологию оперированного мозга / Ю. А. Забродская, В. Г. Медведев. - Санкт-Петербург, 2013. - 189 с.
4. Кобяков, Г.Л. Химиотерапия в комплексном лечении больных первичными злокачественными опухолями головного мозга: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.01.18, 14.01.12 / Кобяков Г.Л. - Москва, 2012. – 48с.
5. Куржупов, М.И. Интраоперационная флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.18, 14.01.12 / Куржупов М. И. - Москва, 2011. – 102с.
6. Летягин, В. Оценка распространенности и современные подходы к раннему выявлению и комплексному лечению внутричерепных метастазов рака молочной железы / В. Летягин, К. Шуваев // Материалы XI Российского онкологического конгресса. – 2007. – С. 49-51.
7. Метастатические опухоли головного мозга / А.Ю. Улитин, В. Е. Олюшин, Б. И. Сафаров, Д. Е. Мацко. – Санкт-Петербург: ФГУ "Российский научно-исследовательский нейрохирургический ин-т им. А. Л. Поленова Росмедтехнологий", 2010. – 384с.

8. Метастатическое поражение головного мозга: клиника, диагностика и лечение / А.В. Голанов, С.М. Банов, Е.Р. Ветлова [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4, № 5. – С. 37–44.
9. 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. профессора А.Л. Поленова. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 79-84.
10. 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.
11. Современные стратегии лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг: обзор литературы / К.Е. Рощина, А.Х. Бекашев, Д.Р. Насхлеташвили [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 107-113.
12. Хирургическая тактика при церебральных метастазах с кровоизлиянием / Е. В. Прозоренко, А. Х. Бекашев, В. А. Алёшин [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2015. – Т. №1. – С. 9-18.
13. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В. Мерабишвили, В. Семиглазов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 3. – С. 375-384.
14. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study / P. Grosser, J. Felsberg, P.J. Slotty [et al.] // Acta Neurochir (Wien). - 2012 – Vol. 154, № 2. – P. 223-228.
15. 5-Aminolevulinic Acid Fluorescence Indicates Perilesional Brain Infiltration in Brain Metastases / B. Schatlo, F. Stockhammer, A. Barrantes-Freer [et al.] // WorldNeurosurg. X. – 2020. – Vol. 5. – P. 100069.

16. 5-Aminolevulinic acid induced endogenous porphyrin fluorescence in 9L and C6 brain tumours and in the normal rat brain / K.M. Hebeda, A.E. Saarnak, M. Olivo [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. – 1998. – T. 140 - № 5 - 503-12c.
17. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX (ALA-PpIX) fluorescence guidance in meningioma surgery / P.A. Valdes, M. Millesi, G. Widhalm, D.W. Roberts // *J. Neurooncol.* – 2019. - Vol. 141, № 3. – P. 555-565.
18. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: a one-year experience at a single institutuion / M. Hefti, G. von Campe, M. Moschopulos [et al.] // *Swiss Med Wkly.* - 2008. - Vol. 22 - № 138 (11-12). – P. 180-185.
19. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges / Q. Peng, T. Warloe, K. Berg [et al.] // *Cancer.* – 1997. – Vol. 79. – P. 2282–2308.
20. A Contemporary Report of Clinical Outcomes in Patients with Melanoma Brain Metastases / WJ. Phillips, T. Baghai, M. Ong [et al.] // *Curr Oncol.* – 2021. – Vol. 28, N 1. – P. 428-439.
21. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: Quality-of-life results / R. Soffietti, M. Kocher, U.M. Abacioglu [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 65–72.
22. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases / BG. Baumert, I. Rutten, C. Dehing-Oberije [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 66. – P. 187–194.
23. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104 / KJ. Murray, C. Scott, HM. Greenberg [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1997. – Vol. 39. – P. 571–574.

24. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain / RA. Patchell, PA. Tibbs, JW. Walsh [et al.] // N Engl J Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 494–500.
25. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis / A.H. Mintz, J. Kestle, M.P. Rathbone [et al.] // Cancer. – 1996. – Vol. 78. – P. 14706.
26. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: Incidence, time course, and risk factors / P.K. Sneed, J. Mendez, J.G. Vemer-van den Hoek, [et al.] // J. Neurosurg. – 2015. – Vol. 123. – P. 373–386.
27. Application of fluorescein sodium in breast cancer brain-metastasis surgery / SY. Xiao, J. Zhang, ZQ. Zhu [et al.] // Cancer Manag Res. – 2018. – Vol. 10. – P. 4325–4331.
28. Arterial spin labeling perfusion of the brain: emerging clinical applications / S. Haller, G. Zaharchuk, DL. Thomas [et al.] // Radiology. – 2016. – Vol. 281. – P. 337–356.
29. Assessment of melanin content and its influence on susceptibility contrast in melanoma metastases / S. Straub, FB. Laun, MT. Freitag [et al.] // Clin Neuroradiol. – 2020. – Vol. 30. – P. 607–614.
30. Association of Innovations in Radiotherapy and Systemic Treatments with Clinical Outcomes in Patients with Melanoma Brain Metastasis From 2007 to 2016 / H.C. Brastianos, P. Nguyen, A. Sahgal [et al.] // JAMA Netw. Open. – 2020. – Vol. 3. – P. 208–204.
31. Barker, FG. Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S., 1988-2000: decreasing mortality and the effect of provider caseload / FG. Barker // Cancer. – 2004. – Vol. 100. – P. 999–1007.
32. Black, P.M. Surgical resection for patients with solid brain metastases: current status / P.M. Black, M.D. Johnson // J Neuro-Oncol. – 2014. – Vol. 69. – P. 119–124.
33. Brain tumor imaging / KM. Brindle, JL. Izquierdo-García, DY. Lewis [et al.] // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35. – P. 2432–2438.

34. Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline / MJ. Gil-Gil, M. Martinez-Garcia, A. Sierra [et al.] // Clin Transl Oncol. – 2014. – Vol. 16, N 5. – P. 436-446.
35. Breckwoldt, M. Cerebral MR imaging of malignant melanoma / M. Breckwoldt, M. Bendszus // Radiologe. – 2015. – Vol. 55. – P. 113–119.
36. Cellular behavior of metastatic B16 melanoma in experimental blood-borne implantation and cerebral invasion. An electron microscopic study / T. Kawaguchi, M. Kawaguchi, KM. Dulski, GL. Nicolson // Invasion Metastasis. – 2015. – Vol. 5. – P. 16–30.
37. Cengiz, C. Intraoperative ultrasonographic characteristics of malignant intracranial lesions / C. Cengiz, A. Keramettin // Neurol. India. – 2005. – Vol. 53. – P. 208–211.
38. Combined fluorescence and reflectance spectroscopy for in vivo quantification of cancer biomarkers in low- and high-grade glioma surgery / P.A. Valdés, A. Kim, F. Leblond [et al.] // J. Biomed Opt. - 2011. - Vol. 16, № 11 – P. 116007.
39. Consensus recommendations for a standardized brain tumor imaging protocol for clinical trials in brain metastases / TJ. Kaufmann, M. Smits, J. Boxerman [et al.] // Neuro Oncol. – 2020. – Vol. 22. – P. 757–772.
40. Correlation of intra-operative ultrasound with histopathologic findings after tumour resection in supratentorial gliomas. A method to improve gross total tumour resection / M. Woydt, A. Krone, G. Becker [et al.] // Acta Neurochir (Wien). – 1996. – Vol. 138, N 12. – P. 1391-1398.
41. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040 / M. Arnold, E. Morgan, H. Rumgay [et al.] // Breast. – 2022. – Vol. 66. – P. 15-23.
42. Current Challenges in Cancer Treatment / J. Zugazagoitia, C. Guedes, S. Ponce [et al.] // Clin Ther. – 2016. – Vol. 38, N 7. – P. 1551–1566.
43. Detailed analysis of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence in different brain metastases at two specialized neurosurgical centers: Experience in 157 cases / F. Marhold, P.A. Mercea, F. Scheichel [et al.] // J. Neurosurg. – 2020. – Vol. 133. – P. 1032–1043.

44. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO) / R. Soffietti, U. Abacioglu, B. Baumert [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2017. – Vol. 19, N 2. – P. 162-174.
45. Die intraoperative Ultraschalldiagnostik in der Neurochirurgie / A.E. Mouaaouy, J. Gawlowski, G. Schrot, R. Arlt // *Ultraschall Der Medizin.* – 2008. – Vol. 7. – P. 235–238.
46. EANO-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours / E. Le Rhun, M. Guckenberger, M. Smits [et al.] // *Ann Oncol.* – 2021. – Vol. 32, N 11. – P. 1332–1347.
47. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases / MA. Kamp, M. Rapp, J. Bühner [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2015. – Vol. 157, N 9. – P. 1573-1580.
48. Early Postoperative MRI After Resection of Brain Metastases-Complete Tumour Resection Associated with Prolonged Survival / IC. Olesrud, MK. Schulz, L. Marcovic [et al.] // *Acta Neurochir.* – 2019. – Vol. 161, N 3. – P. 555–565.
49. Early postoperative MRI after resection of brain metastases-complete tumour resection associated with prolonged survival / IC. Olesrud, BW. Kristensen, CB. Pedersen [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2020. – Vol. 161, N 3. – P. 343-350.
50. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial / E. Farace, J.H. Cerhan, S.K. Anderson [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316. – P. 401–409.
51. Ellingson, BM. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials / BM. Ellingson, PY. Wen, TF. Cloughesy // *Neurotherapeutics.* – 2017. – Vol. 14, N 2. – P. 307–320.
52. Epidemiology, clinical outcomes, and unmet needs of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: A systematic literature review / V. Müller, R. Bartsch, NU. Lin [et al.] // *Cancer Treat Rev.* – 2023. – Vol. 115. – P. 102527.

53. Estimating the additive benefit of surgical excision to stereotactic radiosurgery in the management of metastatic brain disease / M.R. Quigley, N. Bello, D. Jho [et al.] // *Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 76. – P. 707–712.
54. Evidence-based guidelines for the management of brain metastases / SS. Bhangoo, ME. Linskey, SN. Kalkanis [et al.] // *Neurosurg Clin N Am*. – 2011. – Vol. 22, N 1. – P. 97-104.
55. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma / P. Karschnia, MA. Vogelbaum, M. van den Bent [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2021. – Vol. 149. – P. 23-33.
56. Executive summary from american radium society's appropriate use criteria on neurocognition after stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases / M.T. Milano, V.L.S. Chiang, S.G. Soltys [et al.] // *Neuro-Oncology*. - 2020. – Vol. 22, N 12. – P. 1728-1741.
57. Extent of peritumoral brain edema correlates with prognosis, tumoral growth pattern, HIF1a expression and angiogenic activity in patients with single brain metastases / T. Spanberger, A.S. Berghoff, C. Dinhof [et al.] // *Clin. Exp. Metastasis*. – 2012. – Vol. 30. – P. 357–368.
58. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis / AJ. Patel, D. Suki, MA. Hatiboglu [et al.] // *J Neurosurg*. – 2010. – Vol. 113. – P. 181–189.
59. Fluorescein-guided resection of cerebral metastases is associated with greater tumor resection / MS. Kofoed, CB. Pedersen, MK. Schulz [et al.] // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2022. – Vol. 164, N 2. – P. 451-457.
60. Fluorescence Diagnosis in Neurooncology: Retrospective Analysis of 653 Cases / S.A. Goryaynov, V.A. Okhlopkov, D. A. Golbin [et al.] // *Front Oncol*. – 2019. – Vol. 9. – P. 830.
61. Fluorescence of non-neoplastic, magnetic resonance imaging-enhancing tissue by 5-aminolevulinic acid: case report / S. Miyatake, T. Kuroiwa, Y. Kajimoto [et al.] // *Neurosurgery*. – 2007. – Vol. 61. – P. 1101–1103.

62. Fluorescence-guided resection of metastatic brain tumors using a 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX: pathological study / S. Utsuki, N. Miyoshi, H. Oka [et al.] // *Brain Tumor Pathol.* – 2007. – Vol. 24. – P. 53–55.
63. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial / W. Stummer, U. Pichlmeier, T. Meinel [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 392–401.
64. Fractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife for the treatment of large brain metastases: A dose escalation study / T. Murai, H. Ogino, Y. Manabe [et al.] // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. – 2014. – Vol. 26. – P. 151–158.
65. Ghods, AJ. Surgical treatment of cerebellar metastases / AJ. Ghods, L. Munoz, R. Byrne // *Surg Neurol Int.* – 2014. – Vol. 2. – P. 159.
66. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: Results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping / P. Schucht, J. Beck, J. Abu-Isa [et al.] // *Neurosurgery.* – 2012. – Vol. 71, № 5. – P. 927–935.
67. Hatiboglu, MA. Neurosurgical Management of Patients with Brain Metastasis / MA. Hatiboglu, K. Akdur, R. Sawaya // *Neurosurg Rev.* – 2020. – Vol. 43, N 2. – P. 483–495.
68. Hypo-fractionated stereotactic radiotherapy alone using volumetric modulated arc therapy for patients with single, large brain metastases unsuitable for surgical resection / P. Navarria, F. Pessina, L. Cozzi [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2016. – Vol. 11. – P. 76.
69. Impact of 2-staged stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases ≥ 2 cm / L. Angelov, A.M. Mohammadi, E.E. Bennett [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 129. – P. 366–382.
70. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis / AJ. Patel, D. Suki, MA. Hatiboglu [et al.] // *J Neurosurg.* – 2015. – Vol. 122, N 5. – P. 1132–1143.

71. Intracranial image-guided neurosurgery: experience with a new electromagnetic navigation system / O. Suess, T. Kombos, R. Kurth [et al.] // *Acta Neurochir.* – 2001. – Vol. 143. – P. 927–934.
72. Intracranial pathology: Comparison of intraoperative ultrasonography with computerized tomography and magnetic resonance imaging / S.S. Chen, K.N. Shao, J.H. Chiang [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* – 1999. – Vol. 62. – P. 521–528.
73. Intra-operative 3D ultrasound in neurosurgery / G. Unsgaard, O.M. Rygh, T. Selbekk [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* - 2006. – Vol. 148, № 3. – P. 235-253.
74. Intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis of metastatic brain tumors with histopathological analysis / R. Yagi, S. Kawabata, N. Ikeda [et al.] // *World J Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 15, N 1. – P. 179.
75. Intraoperative sonography in low-grade gliomas / M.K. Hatfield, J.M. Rubin, S.S. Gebarski, R. Silbergleit // *J. Ultrasound Med.* – 1989. – Vol. 8. – P. 131–134.
76. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers / A.S. Berghoff, O. Rajky, F. Winkler [et al.] // *Neuro-Oncology* 2013, 15, 1664–1672.
77. Is 5-ALA fluorescence of cerebral metastases a prognostic factor for local recurrence and overall survival? / M.A. Kamp, C. Munoz-Bendix, H.J. Mijderwijk [et al.] // *J Neurooncol.* – 2019. - Vol. 141, № 3. – P. 547-553.
78. Kamp, M. A. 5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression / M. A. Kamp // *Oncotarget.* – 2016 – Vol. 7, N 41. - P. 66776-66789.
79. Kellogg, RG. Selective excision of cerebral metastases from the precentral gyrus / RG. Kellogg, LF. Munoz // *Surg Neurol Int.* – 2013. – Vol. 17, N 4. – P. 66.
80. Kellogg, RG. Selective excision of cerebral metastases from the precentral gyrus / RG. Kellogg, LF. Munoz // *Surg Neurol Int.* - 2015. – Vol. 38. – P. 187.
81. Large intracranial metastatic tumors treated by Gamma Knife surgery: Outcomes and prognostic factors / C.C. Lee, C.P. Yen, Z. Xu [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2014. – Vol. 120. – P. 52–59.

82. Leptomeningeal metastases from breast cancer: Intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations / S. Lee, H.K. Ahn, Y.H. Park [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 129. – P. 809–817.
83. Low grade gliomas: Comparison of intraoperative ultrasound characteristics with preoperative imaging studies / P.D. Le Roux, M.S. Berger, K. Wang [et al.]. *J. Neurooncol.* – 1992. – Vol. 13. – P. 189–198.
84. Management of Brain Metastases: A Review of Novel Therapies / S. Bellur, AA. Khosla, A. Ozair [et al.] // *Semin Neurol.* – 2023. - Vol. 43, N 6. – P. 845-858.
85. McKnight, CD. Approach to brain neoplasms: what the oncologist wants to know / CD. McKnight, CL. Motuzas, A. Srinivasan // *Semin Roentgenol.* – 2018. – Vol. 53. – P. 6–22.
86. Mechanisms of 5-aminolevulinic acid uptake at the choroid plexus / A. Novotny, J. Xiang, W. Stummer [et al.] // *J Neurochem.* – 2000. - Vol. 75, № 1. – P. 321-328.
87. Metastases to the cerebellum. Results and prognostic factors in a consecutive series of 44 operated patients / A. Pompili, CM. Carapella, F. Cattani [et al.] // *J Neurooncol.* – 2018. – Vol. 88. – P. 331–337.
88. Metastatic disease in the cerebellum. The LSU experience / FL. Ampil, A. Nanda, BK. Willis [et al.] // *Am J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 19. – P. 509–511.
89. Mills, SJ. Advanced magnetic resonance imaging biomarkers of cerebral metastases / SJ. Mills, G. Thompson, A. Jackson // *Cancer Imaging.* – 2012. – Vol. 12. – P. 245–252.
90. Modha, A. Surgery of brain metastases—is there still a place for it? / A. Modha, SR. Shepard, PH. Gutin // *J Neuro-Oncol.* – 2005. – Vol. 75. – P. 21–29.
91. Moore, G.E. Fluorescein as an Agent in the Differentiation of Normal and Malignant Tissues / G.E. Moore // *Science.* - 1947. – Vol. 106, № 2745. – P. 130-131.
92. Multidose stereotactic radiosurgery (9 Gy × 3) of the postoperative resection cavity for treatment of large brain metastases / G. Minniti, V. Esposito, E. Clarke [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 86. – P. 623–629.

93. Multimodality brain tumor imaging: MR imaging, PET, and PET/MR imaging / JR. Fink, M. Muzi, M. Peck, KA. Krohn // J Nucl Med. – 2015. – Vol. 56. – P. 1554–1561.
94. Mut, M. Surgical treatment of brain metastasis: a review / M. Mut // Clin Neurol Neurosurg. – 2012. – Vol. 114, N 1. – P. 1-8.
95. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: A randomised controlled trial / E.L. Chang, J.S. Wefel, K.R. Hess [et al.] // Lancet Oncol. – 2009. – Vol. 10. – P. 1037–1044.
96. Neuro-oncology practice in the U.K. / GE. Gerrard, RJ. Prestwich, KN. Franks, D. Levy // Clin. Oncol. - 2003. - Vol. 15, N 8. - P. 478–484.
97. Obwegeser, A. Uptake and kinetics of ¹⁴C-labelled meta-tetrahydroxyphenylchlorin and 5- aminolaevulinic acid in the C6 rat glioma model / A. Obwegeser, R. Jakober, H. Kostron // Br. J. Cancer. – 1998. – Vol. 78. – P. 733–738.
98. Patient-specific model-based segmentation of brain tumors in 3D intraoperative ultrasound images / E. Ilunga-Mbuyamba, J.G. Avina-Cervantes, D. Lindner [et al.] // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2018. – Vol. 13. – P. 331–342.
99. Perioperative Imaging in Patients Treated with Resection of Brain Metastases: A Survey by the European Association of Neuro-Oncology (EANO) Youngsters Committee / B. Kiesel, CM. Thome, T. Weiss [et al.] // BMC Cancer. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 410.
100. Pope, WB. Brain metastases: neuroimaging / WB. Pope // Handb Clin Neurol. – 2018. – Vol. 149. – P. 89–112.
101. Postoperative Magnetic Resonance Imaging After Surgery of Brain Metastases: Analysis of Extent of Resection and Potential Risk Factors for Incomplete Resection / B. Kiesel, R. Prihoda, M. Borkovec [et al.] // World Neurosurg. – 2020. - N 143. – P. 365–373.
102. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC·3): A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial / P.D. Brown, K.V. Ballman, J.H. Cerhan [et al.] // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18. – P. 1049–1060.

103. Post-operative stereotactic radiosurgery following excision of brain metastases: A systematic review and meta-analysis / Z.Z. Akanda, W. Hong, S. Nahavandi [et al.] // *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* – 2020. – Vol. 142. – P. 27–35.

104. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: A single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial / A. Mahajan, S. Ahmed, M.F. McAleer [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1040–1048.

105. Prediction of the treatment response and local failure of patients with brain metastasis treated with stereotactic radiosurgery using machine learning: A systematic review and meta-analysis / MA. Habibi, F. Rashidi, A. Habibzadeh [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2024. – Vol. 47, N 1. – P. 199.

106. Predictors of Neurologic and Nonneurologic Death in Patients with Brain Metastasis Initially Treated with Upfront Stereotactic Radiosurgery Without Whole-Brain Radiation Therapy / ER. McTyre, AG. Johnson, J. Ruiz [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2017. – Vol. 19, N 4. – P. 558–566.

107. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases / O. Agboola, B. Benoit, P. Cross [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1998. – Vol. 42. – P. 155–159.

108. Prognostic value of 5-ALA fluorescence, tumor cell infiltration and angiogenesis in the peritumoral brain tissue of brain metastases / PA. Mercea, M. Mischkulnig, B. Kiesel [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2021. – Vol. 13, N 4. – P. 603.

109. Prospective assessment of patient-rated symptoms following whole brain radiotherapy for brain metastases / E. Chow, L. Davis, L. Holden [et al.] // *J. Pain Symptom Manag.* – 2005. – Vol. 30. – P. 18–23.

110. Pyatigorskaya, N. Contribution of PET-MRI in brain diseases in clinical practice / N. Pyatigorskaya, M-O. Habert, L. Rozenblum // *Curr Opin Neurol.* – 2020. – Vol. 33. – P. 430–438.

111. Radiosurgery for large brain metastases / Han, J.H.; Kim, D.G.; Chung, H.T. [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 83. – P. 113–120.
112. Radiosurgery in the treatment of brain metastases: critical review regarding complications / MV. Maldaun, PH. Aguiar, F. Lang [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2008. – Vol. 31, N 1. – P. 1-8.
113. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline / M.N. Tsao, D. Rades, A. Wirth [et al.] // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 210–225.
114. Radiotherapy of brain metastases / S. Egawa, I. Tukiya, Y. Akine, K. Nomura // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1986. – Vol. 12. – P. 1621–1625.
115. Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation / M. Al-Zabin, WO. Ullrich, A. Brawanski, MA. Proescholdt // *Acta Neurochir (Wien).* – 2010. – Vol. 152. – P. 1887–1892.
116. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection / H. Yoo, YZ. Kim, BH. Nam [et al.] // *J Neurosurg.* – 2009. – Vol. 110, N 4. – P. 730–736.
117. Relationship of intraoperative ultrasound characteristics with pathological grades and Ki-67 proliferation index in intracranial gliomas / O. Baskan, G. Silav, R. Sari [et al.] // *J. Med. Ultrasound.* – 2015. – Vol. 42. – P. 231–237.
118. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors / RK. Bindal, R. Sawaya, ME. Leavens [et al.] // *J Neurosurg.* – 1995. – Vol. 83. – P. 600–604.
119. Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases / T. Obermueller, M. Schaeffner, J. Gerhardt [et al.] // *BMC Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – P. 21.
120. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis / RD. Tendulkar, SW. Liu, GH. Barnett [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 66. – P. 810–817.

121. Safety and Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid for High Grade Glioma in Usual Clinical Practice: A Prospective Cohort Study / P. Teixidor, M^Á. Arráez, G. Villalba [et al.] // PLOS ONE. – 2006. – Vol. 11, N 2. - e0149244.
122. Schmieder, K. The Interdisciplinary Management of Brain Metastases / K. Schmieder, U. Keilholz, S. Combs // Dtsch Arztebl Int. – 2016. – Vol. 113, N 24. – P. 415-421.
123. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05 / E. Shaw, C. Scott, L. Souhami [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2000. – Vol. 47, N 2. – P. 291-298.
124. Single versus Multifraction Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases: An International Meta-analysis of 24 Trials / E.J. Lehrer, J.L. Peterson, N.G. Zaorsky [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2019. – Vol. 103. – P. 618–630.
125. Single-Fraction Stereotactic Radiosurgery (SRS) Alone Versus Surgical Resection and SRS for Large Brain Metastases: A Multi-institutional Analysis / R.S. Prabhu, R.H. Press, K.R. Patel [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2017. – Vol. 99. – P. 459–467.
126. Skull metastasis of hepatocellular carcinoma successfully treated by intraoperative photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid: case report / Y. Morofuji, T. Matsuo, K. Toyoda [et al.] // No Shinkei Geka. - 2007. - Vol. 35, № 9. – P. 913-918.
127. Solitary cerebral metastases from ovarian epithelial carcinoma: 11 cases / G. D'Andrea, R. Roperto, L. Dinia [et al.] // Neurosurg Rev. – 2005. – Vol. 28. – P. 120–123.
128. Solitary cerebral metastasis from melanoma: value of the 'en bloc' resection / M. Salvati, L. Cervoni, R. Caruso, FM. Gagliardi // Clin Neurol Neurosurg. – 1996. – Vol. 98. – P. 12–14.
129. Steeg, P.S. Brain metastases as preventive and therapeutic targets / P.S. Steeg, K.A. Camphausen, Q.R. Smith // Nat. Rev. Cancer. – 2011. – Vol. 11. – P. 352–363.

130. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis / G. Minniti, E. Clarke, G. Lanzetta [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 48.
131. Stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors: a comprehensive review of complications / BJ. Williams, D. Suki, BD. Fox [et al.] // *J Neurosurg.* – 2009. – Vol. 111, N 3. – P. 439-448.
132. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study / M. Yamamoto, T. Serizawa, T. Shuto [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, N 4. – P. 387-395.
133. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence / B. Lippitz, C. Lindquist, I. Paddick [et al.] // *Cancer Treat Rev.* – 2014. – Vol. 40, N 1. – P. 48-59.
134. Surgery for brain metastases-impact of the extent of resection / RR. Winther, MJ. Hjermstad, E. Skovlund [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2022. – Vol. 164, N 10. – P. 2773-2780.
135. Surgery for brain metastases-impact of the extent of resection / RR. Winther, MJ. Hjermstad, E. Skovlund [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2022. – Vol. 164, N 10. – P. 2773-2780.
136. Tan, T.C. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: techniques and outcomes / T.C. Tan, LBP. Mc // *Neurosurgery.* – 2003. – Vol. 53. – P. 8289.
137. The Debatable Benefit of Gross-Total Resection of Brain Metastases in a Comprehensive Treatment Setting / ST. Jünger, L. Pennig, P. Schödel [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, N 6. – P. 1435.
138. The metastatic infiltration at the metastasis/brain parenchyma-interface is very heterogeneous and has a significant impact on survival in a prospective study / L. Siam, A. Bleckmann, H.-N. Chaung [et al.] // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6. – P. 29254–29267.
139. The role of 5-aminolevulinic acid in brain tumor surgery: a systematic review / E. Barbarite, T.R. Albert, E. Berchmans [et al.] // *Neurosurg Rev.* - 2016 – Vol. 39, № 4 – P. 545-55.

140. The role of postoperative radiotherapy after resection of a single brain metastasis. Combined analysis of 643 patients / C. Nieder, ST. Astner, AL. Grosu [et al.] // *Strahlenther Onkol.* – 2007. – Vol. 183, N 10. – P. 576-580.

141. The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study / CH. Lee, DG. Kim, JW. Kim [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2013. – Vol. 155, N 3. – P. 389-397.

142. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer / E. Arbit, M. Wronski, M. Burt, JH. Galicich // *Cancer.* – 1995. – Vol. 76. – P. 765–773.

143. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma / DA. Karnofsky, WH. Abelmann, LS. Craver, JH. Burchenal // *Cancer.* – 1948. – Vol. 1. – P. 634–656.

144. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain / B. Karlsson, P. Hanssens, R. Wolff [et al.] // *J Neurosurg.* – 2009. – Vol. 111, N 3. – P. 449-457.

145. Traumatic brain injuries in the ancient Egypt: insights from the Edwin Smith Papyrus / MA. Kamp, Y. Tahsim-Oglou, HJ. Steiger, D. Hanggi // *J Neurol Surg a Cent Eur Neurosurg.* – 2012. – Vol. 73. – P. 230–237.

146. Treatment for patients with cerebral metastases / WR. Markesbery, WH. Brooks, GD. Gupta, AB. Young // *Arch Neurol.* – 1978. – Vol. 35. – P. 754–756.

147. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? / CJ. Vecht, H. Haaxma-Reiche, EM. Noordijk [et al.] // *Ann Neurol.* – 1993. – Vol. 33. – P. 583–590.

148. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis / N. Niikura, N. Hayashi, N. Masuda [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2014. – Vol. 147, 1. – P. 103-112.

149. Ultrasound-guided surgery of deep-seated brain lesions / J. Regelsberger, F. Lohmann, K. Helmke, M. Westphal // *Eur. J. Ultrasound.* – 2000. – Vol. 12. – P. 115–121.

150. Use of fluorescence to guide resection or biopsy of primary brain tumors and brain metastases / S. Marbacher, E. Klinger, L. Schwyzer [et al.] // Neurosurg Focus. - 2014. - Vol. 36, № 2. – P. 10.

151. Wang, JL. Techniques for Open Surgical Resection of Brain Metastases / JL. Wang, JB. Elder // Neurosurg Clin N Am. – 2020. – Vol. 31, N 4. – P. 527-536.

152. Weil, RJ. Selective excision of metastatic brain tumors originating in the motor cortex with preservation of function / RJ. Weil, RR. Lonser // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23, N 6. – P. 1209-1217.

153. What is the optimal treatment of large brain metastases? An argument for a multidisciplinary approach / C.Y. Choi, S.D. Chang, I.C. Gibbs [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – Vol. 84. – P. 688–693.

Приложение А

Таблица А. 1 – Шкала Карновского

100%	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
90%	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
80%	Нормальная активность возможна при дополнительных условиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного
70%	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
60%	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
50%	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация
40%	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь
30%	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
20%	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия
10%	Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания
0%	Смерть

Таблица А.2 – Шкала ECOG

Баллы	Состояние больного
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100 баллов по шкале Карновского)
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80 баллов по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении (50-60 баллов по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40 баллов по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (1-20 баллов по шкале Карновского)
5	Смерть

Приложение Б

Шкала оценки интенсивности визуальной флуоресценции, принятой в НИИ
Нейрохирургии им Н.Н.Бурденко

0 баллов – флуоресценция отсутствует

1 балл – слабая флуоресценция (бледно-розовое свечение)

2 балла – умеренная флуоресценция (розовое свечение)

3 – яркая флуоресценция (яркое малиновое свечение).

Приложение В

Таблица В.1 – Шкала прогноза общей выживаемости RPA

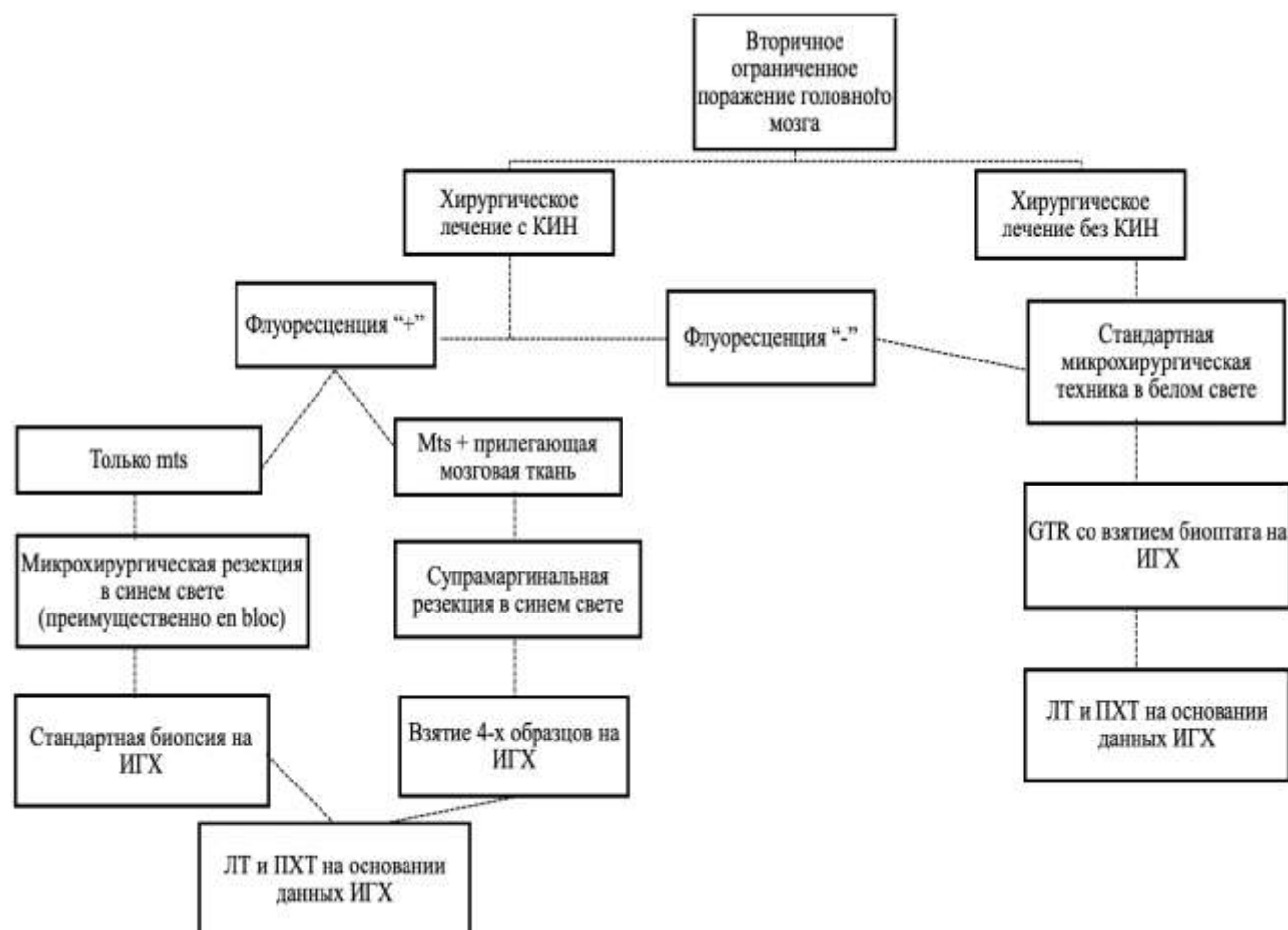
Класс	Рекурсивный парциальный анализ (RPA)	Медиана общей выживаемости (мес.)
I класс	Индекс Карновского ≥ 70 Возраст ≤ 65 Отсутствие (или контроль) экстракраниальных метастазов	7,1
II класс	Все пациенты, не подходящие в I или III класс	4,2
III класс	Индекс Карновского <70	2,3

Таблица В.2 – Шкала прогноза общей выживаемости GPA

Клинические факторы	Баллы					Результат		
	0	0,5	1	1,5	2	Сумма баллов	Медиана общей выживаемости	25-75 процентиль
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО								
Возраст	≥ 70	<70	-	-	-	0-1	6,9	2,6-15,3
ИК	≤ 70	80	90-100	-	-	1,5-2,0	13,7	5,5-24,6
ЭКМ	есть	-	нет	-	-	2,5-3,0	26,5	10,7-53,8
Число МГМ	>4	1-4	-	-	-	3,5-4	46,8	от 25,8
EGFR/ALK	нет	-	есть	-	-			
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ								
Возраст	≥ 60	<60	-			0-1	3,4	1,4-7,3
ИК	<50	60	70-80	90-100		1,5-2,0	7,7	3,0-15,2
Подтип РМЖ	TNF	-	Lum A	Her-2	Lum B	2,5-3,0 3,5-4,0	15,1 25,3	5,9-27,4 12,8-45,8
МЕЛАНОМА								
ИК	≤ 70	-	70-80	-	90-100	0-1	3,4	1,6-6,0
Число МГМ	>3	-	2-3	-	1	1,5-2,0	4,7	2,5-11,0
						2,5-3,0	8,8	4,6-14,6
						3,5-4,0	13,2	7,1-25,8
РАК ПОЧКИ								
ИК	≤ 70	-	70-80	-	90-100	0-1	3,3	1,3-7,5
Число МГМ	>3	-	2-3	-	1	1,5-2,0	7,3	2,9-15,8
						2,5-3,0	11,3	5,0-18,9
						3,5-4,0	14,8	6,6-32,2
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК								
ИК	≤ 70	70	80	90	100	0-1	3,1	1,8-6,2
						1,5-2,0	4,4	2,4-10,4
						2,5-3,0	6,9	4,1-15,2

Приложение Г

Дифференцированный подход к хирургическому лечению вторичного одиночного/ограниченного метастатического поражения головного мозга на основе применения комплексной интраоперационной навигации.



Приложение Д

Таблица Д.1 – Пример статистической обработки данных анализа факторов, влияющих на наличие и интенсивность видимой флуоресценции

Переменная	Var1	Var2	Var3	Var4	Var5	Var6	Var7	Var8	Var9	Var10	Var11	Var12	Var13	Var14	Var15	Var16
Var1	1,0000	,0890	,3080	-,0201	,0120	,1186	-,2535	-,1303	-,0383	--	-,1396	-,2338	-,0080	-,3274	,0610	,1783
	p=---	p=,543	p=,031	p=,891	p=,935	p=,417	p=,079	p=,372	p=,794	p=---	p=,339	p=,106	p=,956	p=,022	p=,677	p=,220
Var2	,0890	1,0000	-,0385	,5600	,2081	-,0007	-,0442	,1752	-,0905	--	-,1318	-,0593	-,2792	-,1763	-,0723	,1259
	p=,543	p=---	p=,791	p=,000	p=,151	p=,996	p=,763	p=,228	p=,535	p=---	p=,367	p=,686	p=,052	p=,226	p=,622	p=,389
Var3	,3080	-,0385	1,0000	,0118	,0277	-,1561	,0805	-,2680	,0558	--	-,3962	-,4571	-,3544	-,3832	-,3124	,0797
	p=,031	p=,791	p=---	p=,936	p=,850	p=,284	p=,583	p=,063	p=,703	p=---	p=,005	p=,001	p=,012	p=,007	p=,029	p=,586
Var4	-,0201	,5600	,0118	1,0000	,4995	,0521	-,0877	-,0326	,0187	--	-,0512	,0671	-,1545	-,1015	-,0882	,0740
	p=,891	p=,000	p=,936	p=---	p=,000	p=,722	p=,549	p=,824	p=,898	p=---	p=,727	p=,647	p=,288	p=,486	p=,547	p=,614
Var5	,0120	,2081	,0277	,4995	1,0000	,1610	-,0595	-,1356	,0439	--	-,0635	-,0944	-,2761	-,0451	-,0572	-,0408
	p=,935	p=,151	p=,850	p=,000	p=---	p=,269	p=,685	p=,353	p=,765	p=---	p=,663	p=,519	p=,055	p=,758	p=,696	p=,781
Var6	,1186	-,0007	-,1561	,0521	,1610	1,0000	-,1814	-,1724	,1090	--	,3453	,0908	,2905	,2519	-,0375	-,1147
	p=,417	p=,996	p=,284	p=,722	p=,269	p=---	p=,212	p=,236	p=,456	p=---	p=,015	p=,535	p=,043	p=,081	p=,798	p=,433
Var7	-,2535	-,0442	,0805	-,0877	-,0595	-,1814	1,0000	-,0731	,0347	--	,1103	,2000	,1514	,1152	-,0975	-,2258
	p=,079	p=,763	p=,583	p=,549	p=,685	p=,212	p=---	p=,618	p=,813	p=---	p=,451	p=,168	p=,299	p=,430	p=,503	p=,119
Var8	-,1303	,1752	-,2680	-,0326	-,1356	-,1724	-,0731	1,0000	-,1977	--	,1571	,1312	-,1345	-,2301	,2306	,1980
	p=,372	p=,228	p=,063	p=,824	p=,353	p=,236	p=,618	p=---	p=,173	p=---	p=,281	p=,369	p=,357	p=,112	p=,111	p=,173
Var9	-,0383	-,0905	,0558	,0187	,0439	,1090	,0347	-,1977	1,0000	--	-,0335	-,0196	,0992	,1142	-,1632	-,0897
	p=,794	p=,535	p=,703	p=,898	p=,765	p=,456	p=,813	p=,173	p=---	p=---	p=,817	p=,894	p=,498	p=,435	p=,262	p=,540
Var10	--	--	--	--	--	--	--	--	--	1,0000	--	--	--	--	--	--
	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---	p=---
Var11	-,1396	-,1318	-,3962	-,0512	-,0635	,3453	,1103	,1571	-,0335	--	1,0000	,7444	,5807	,3763	-,0347	-,3973
	p=,339	p=,367	p=,005	p=,727	p=,663	p=,015	p=,451	p=,281	p=,817	p=---	p=---	p=,000	p=,000	p=,008	p=,813	p=,005
Var12	-,2338	-,0593	-,4571	,0671	-,0944	,0908	,2000	,1312	-,0196	--	,7444	1,0000	,5286	,3737	-,1052	-,5325
	p=,106	p=,686	p=,001	p=,647	p=,519	p=,535	p=,168	p=,369	p=,894	p=---	p=,000	p=---	p=,000	p=,008	p=,472	p=,000
Var13	-,0080	-,2792	-,3544	-,1545	-,2761	,2905	,1514	-,1345	,0992	--	,5807	,5286	1,0000	,5673	-,1188	-,2282
	p=,956	p=,052	p=,012	p=,288	p=,055	p=,043	p=,299	p=,357	p=,498	p=---	p=,000	p=,000	p=---	p=,000	p=,416	p=,115
Var14	-,3274	-,1763	-,3832	-,1015	-,0451	,2519	,1152	-,2301	,1142	--	,3763	,3737	,5673	1,0000	-,1405	-,1758
	p=,022	p=,226	p=,007	p=,486	p=,758	p=,081	p=,430	p=,112	p=,435	p=---	p=,008	p=,008	p=,000	p=---	p=,336	p=,227
Var15	,0610	-,0723	-,3124	-,0882	-,0572	-,0375	-,0975	,2306	-,1632	--	-,0347	-,1052	-,1188	-,1405	1,0000	,4078
	p=,677	p=,622	p=,029	p=,547	p=,696	p=,798	p=,503	p=,111	p=,262	p=---	p=,813	p=,472	p=,416	p=,336	p=---	p=,004
Var16	,1783	,1259	,0797	,0740	-,0408	-,1147	-,2258	,1980	-,0897	--	-,3973	-,5325	-,2282	-,1758	,4078	1,0000
	p=,220	p=,389	p=,586	p=,614	p=,781	p=,433	p=,119	p=,173	p=,540	p=---	p=,005	p=,000	p=,115	p=,227	p=,004	p=---

Примечание: р - статистическая значимость разницы показателей; r – коэффициент корреляции

Приложение Ж

Трехуровневая система оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным, утвержденная на территории Краснодарского края.



Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-ва С. Г.		48	К-на И.А.	
2	А-ва Л.Н.		49	К-ий Е.И.	
3	А-ди М.П.		50	К-ва Л.Н.	
4	А-ян Л.А.		51	К-ко В.А.	
5	А-ов А.А.		52	Л-ин Ю.В.	28151/2019
6	А-ян М.Р.		53	Л-ва Л.Д.	
7	Б-ян Н.Б.		54	Л-шо О.Г.	
8	Б-ов Ю.А.		55	Л-ий С.В.	
9	Б-ар В.И.		56	Л-ов М.А.	
10	Б-ва Э.П.		57	Л-ва В.Н.	
11	Б-ва Т.А.		58	М-ев С.Г.	
12	Б-ин И.Н.		59	М-ва Т.А.	
13	В-ва О.А.		60	М-ян Г.Т.	
14	В-ва Т.А.		61	М-ва А.Н.	
15	Г-ян М.С.		62	М-ян В.А.	
16	Г-на С.П.		63	М-ов Е.П.	
17	Г-ус С.В.		64	О-ко Н.В.	
18	Г-на Л.В.		65	О-ко С.М.	
19	Г-ба Н.Р.		66	О-на Л.В.	
20	Г-ва Н.С.		67	П-ко О.В.	
21	Д-ды Ю.Я.		68	П-ва Е.М.	
22	Д-ев О.А.		69	П-ов А.А.	
23	Д-ко О.В.		70	П-ун К.В.	
24	Д-ян М.Б.		71	П-ов С.М.	
25	Д-ич А.Н.		72	П-ло М.Ф.	
26	Е-ов В.П.		73	Р-ко Л.А.	
27	Ж-ая Э.И.		74	Р-ко А.В.	
28	Ж-ва Т.А.		75	С-на И.А.	
29	Ж-ва Е.В.		76	С-ва И.Н.	
30	И-ов Ю.Р.		77	С-ая А.А.	
31	И-ва Л.В.		78	Т-ян Г.Г.	
32	И-ых Н.А.		79	Т-ян Л.К.	
33	К-ов Т.А.		80	Т-ва Г.Н.	
34	К-ва И.Г.		81	Т-ав Н.Л.	
35	К-ко Ф.Н.		82	Т-ко Т.Н.	
36	К-ба М.П.		83	Т-ко В.Т.	
37	К-ко Д.В.		84	Т-ва М.В.	
38	К-ко Л.С.		85	Т-ва Л.П.	
39	К-ва М.В.		86	Ф-ва Л.А.	
40	К-ев С.В.		87	Х-ок И.В.	
41	К-ва Р.В.		88	Х-ва М.В.	
42	К-ко М.Ю.		89	Ц-ов В.М.	
43	К-як С.А.		90	Ч-со А.К.	
44	К-ов Е.В.		91	Ч-ов А.И.	
45	К-уб Н.В.		92	Ч-ик А.П.	
46	К-ва О.С.		93	Ч-ин А.С.	
47	К-ин И.С.		94	Ч-ва Л.И.	
95	Ч-ов И.А.		100	Я-ев Р.А.	

96	Ш-на В.Н.		101	Я-ва С.Р.	
97	Ш-ев В.М.		102	Я-ян В.А.	
98	Ш-ов Н.С.		103	Я-ов С.К.	
99	Щ-ба Е.Н.				

УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования«Кубанский государственный
медицинский университет»Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Алексеев Сергей Николаевич

« 21 » 01 2025

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ**


в учебный процесс кафедры неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по результатам кандидатской диссертации на тему «Оптимизация хирургического лечения церебральных метастазов на основании комплексной интраоперационной навигации», выполненной аспирантом кафедры неврологии и нейрохирургии Саркисяном Тиграном Гагиковичем.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе:

заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии, д.м.н., профессора Г.Г. Музлаева;
профессора кафедры неврологии и нейрохирургии, д.м.н., профессора М.А. Барабановой;
профессора кафедры неврологии и нейрохирургии, д.м.н., доцента Н.В. Заболотских.

удостоверяем, что результаты диссертации Саркисяна Т.Г. на тему: «Оптимизация хирургического лечения церебральных метастазов на основании комплексной интраоперационной навигации» внедрены в темы практических, семинарских занятий, а также лекционного материала модуля «общая и частная нейрохирургия» рабочей программы ординатуры специальности 31.08.56 Нейрохирургия.


Заведующий кафедрой
неврологии и нейрохирургии

 д.м.н., профессор Г.Г. Музлаев

Профессор кафедры
неврологии и нейрохирургии

 д.м.н., профессор М.А. Барабанова

Профессор кафедры
неврологии и нейрохирургии

 д.м.н., доцент Н.В. Заболотских

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ «НИИ-ККБ №1

им. проф. С.В. Очаповского»

министерства здравоохранения

Краснодарского края

д.м.н., проф., академик РАН

Порханов Владимир Алексеевич

«26» 01 2025 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационного исследования аспиранта кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, врача - нейрохирурга нейрохирургического отделения №1 ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Саркисяна Тиграна Гагиковича «Оптимизация хирургического лечения церебральных метастазов на основании комплексной интраоперационной навигации» в практическую работу нейрохирургического отделения. Мы, нижеподписавшиеся, руководитель нейроневрологического центра, д.м.н., проф. Музлаев Г.Г., заведующий нейрохирургическим отделением №1, к.м.н. Ковалев Г.И., удостоверяем, что результаты диссертационной работы Саркисяна Т.Г. внедрены в лечебную работу. Практическое использование результатов диссертационной работы показало целесообразность их внедрения в лечебный процесс и практику здравоохранения Краснодарского края.

Заведующий
нейрохирургическим отделением №1
к.м.н.

Ковалев Г.И.

Руководитель нейроневрологическим центром
д.м.н., проф.

Музлаев Г.Г.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ «Городская больница №4
города Сочи» министерства здравоохранения
Краснодарского края

Лукьянченко Игорь Викторович
«11.09.2024» 2024 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационного исследования аспиранта кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Саркисяна Тиграна Гагиковича по теме «Оптимизация хирургического лечения церебральных метастазов на основании комплексной интраоперационной навигации» в практическую работу нейрохирургического отделения. Мы, нижеподписавшиеся удостоверяем, что предложенные в диссертации Саркисяна Т.Г. методы интраоперационной диагностики и резекции вторичных церебральных метастазов внедрены в лечебный процесс нейрохирургического отделения ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» МЗ КК.

Заведующий нейрохирургическим отделением
ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» МЗ КК

Главный внештатный нейрохирург г. Сочи

Чаяс Ю.В.

Заместитель главного врача по медицинской части
ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» МЗ КК
доцент кафедры хирургии №1
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н.

Пятаков С.Н.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ «Городская больница №1
города Новороссийска» министерства
здравоохранения Краснодарского края
Корхмазов Валерий Тамазович



«25»

2024 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационного исследования аспиранта кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Саркисяна Тиграна Гагиковича по теме «Оптимизация хирургического лечения церебральных метастазов на основании комплексной интраоперационной навигации» в практическую работу нейрохирургического отделения. Мы, нижеподписавшиеся удостоверяем, что предложенные в диссертации Саркисяна Т.Г. методы интраоперационной диагностики и резекции вторичных церебральных метастазов внедрены в лечебный процесс нейрохирургического отделения ГБУЗ «ГБ №1 г. Новороссийска» МЗ КК.

Ответственный за внедрение
Врач-нейрохирург нейрохирургического отделения
ГБУЗ «ГБ №1 г. Новороссийска» МЗ КК.

Куйчиев К.С.

Исполняющий обязанности заведующего нейрохирургическим отделением
ГБУЗ «ГБ №1 г. Новороссийска» МЗ КК.

Паначевный Д.С.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ Республики Адыгея

Адыгейская республиканская
клиническая больница
Чеужева Нателла Садбеевна
«05» 09 2024 г.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название темы диссертационного исследования:

«Оптимизация хирургического лечения церебральных метастазов на основании комплексной интраоперационной навигации».

Название предложения для внедрения: улучшение

результатов лечения пациентов с вторичным солитарным/ограниченным метастатическим поражением головного мозга путем повышения радикальности открытых операций при помощи комплексной интраоперационной навигации.

Автор предложения: Саркисян Тигран Гагикович, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения №1 ГБУЗ "НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского".Предложение усовершенствует оказание хирургической помощи пациентам с вторичными опухолями головного мозга.Форма внедрения: в сфере практического здравоохранения.Уровень внедрения: региональный.Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: нейрохирургическое отделение ГБУЗ РА АРКБ г. Майкоп.Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: внедрение и использование комплексной интраоперационной навигации у нейроонкологических пациентов является надежным методом выявления вторичных церебральных метастазов и достоверно увеличивает средние показатели общей выживаемости и безрецидивного периода у данной группы больных.

Заведующий
нейрохирургическим отделением
к.м.н.



Хатхе М.К.