

*На правах рукописи*

ГОРЯЙНОВ СЕРГЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных  
опухолевых поражений головного мозга

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва-2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

Потапов Александр Александрович

доктор медицинских наук,  
профессор РАН

Захарова Наталья Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Бекяшев Али Хасьянович доктор медицинских наук,  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
нейрохирургическое отделение НИИ клинической онкологии имени академика  
РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, заведующий отделением

Кравец Леонид Яковлевич доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Минздрава России, группа микронеурологии, главный научный сотрудник

Данилов Валерий Иванович доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС,  
профессор кафедры

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

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в 13.00 часов на заседании  
диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ  
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу: 125047, г.  
Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, 16

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ  
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте Центра  
<http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.031.01  
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Метаболическая навигация является одним из основных методов интраоперационной визуализации в хирургии опухолей головного мозга различной гистологической природы [Stummer W. et al., 2015; Valdés P. et al., 2016]. В конце 90-ых годов появились первые данные о возможности применения 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в нейрохирургии, которые были посвящены, в основном, злокачественным глиомам (Stummer W. et al., 2000, 2006). В настоящее время 5-АЛК применяется в хирургии других опухолей головного и спинного мозга как у детей, так и у взрослых, в частности, при менингиомах (Coluccia D. et al., 2010; Nefti M. et al., 2011; Cornelius J. et al., 2013; Foster N., 2016; Millesi M. et al., 2016), метастазах (Utsuki S. et al., 2007; Belloch J. et al., 2014; Marbacher S. et al., 2014; Kamp M. et al., 2016), нейроцитомах (Song S. et al., 2013), эпендимомах (Eicker S. et al., 2013; Inoue T. et al., 2013), медуллобластомах (Skjøth-Rasmussen T. et al., 2015).

В современной литературе имеются единичные публикации об исследовании различных предикторов флуоресцентного эффекта в хирургии глиом головного мозга, в частности, факт контрастирования опухоли (Widhalm G. et al., 2016). Однако, не совсем ясно какое влияние на флуоресцентный эффект оказывают такие факторы как: показатели кровотока, по данным ASL перфузии, индекс накопления метионина, по данным ПЭТ, объем контрастируемой и неконтрастируемой частей опухоли, наличие или отсутствие олигокомпонента в глиоме, прием противосудорожных препаратов.

Дискутабельным является вопрос о флуоресценции глиом низкой степени злокачественности. В частности, в ряде работ показан высокий разброс чувствительности флуоресцентной диагностики (ФД) у данной категории пациентов от 0 до 40% (Marbacher S. et al., 2014). В тоже время, по данным некоторых авторов флуоресценция может выявлять зоны анаплазии при диффузных глиомах Grade II-III (Widhalm G. et al., 2013).

Пока остаются немногочисленными публикации об использовании флуоресценции при интракраниальных менигиомах. В связи с этим требуется уточнение необходимости использования метода ФД при удалении данных опухолей (Millesi M. et al., 2016). По данным литературы, остается до конца неясным вопрос о необходимости применения 5-АЛК в хирургии интракраниальных менигиом, которые, с одной стороны, являются хорошо отграниченными от мозга опухолями. В то же время применение 5-АЛК может помочь нейрохирургу выявить дополнительные зоны свечения пораженной ТМО, костных структур и арахноидальных оболочек.

В хирургии интракраниальных метастазов с использованием 5-АЛК отмечается выраженный разброс чувствительности метода (Куржупов М.И., 2011 и Kamp M. et al., 2014; 2016). Остается неясным связь флуоресцентного эффекта и органоспецифических свойств метастазов, влияние предоперационного лучевого лечения, приема противосудорожных и противоотечных препаратов. Важным вопросом остается феномен свечения ложа метастатических узлов в головном мозге (Kamp M. et al., 2014; 2016).

В литературе не решен вопрос об использовании метода метаболической навигации при стереотаксических операциях (Widhalm G. et al., 2016, 2018). Имеются единичные работы о применении флуоресценции в ходе СТБ (Widhalm G. et al., 2018; Catapano G. et al., 2019).

Особенно сложен вопрос о применении 5-АЛК в хирургии глиом функционально значимых зон мозга, в частности, сочетанного применения 5-АЛК навигации и хирургии с интраоперационным «пробуждением» при глиомах, локализованных в речевых зонах мозга и вблизи длинных ассоциативных трактов (Corns R. et al., 2015).

Помимо количественного анализа флуоресцентного эффекта применение спектроскопии позволяет выполнить его количественную оценку. В имеющейся литературе имеются единичные работы о применении спектроскопии в хирургии глиом головного мозга (Valdes P. et al., 2011, 2016, Мартынов Б.В. и соавт. 2018; Berger M. et al., 2016).

По данным литературы остаются противоречивыми результаты исходов хирургических вмешательств при злокачественных глиомах с использованием метаболической навигации. По мнению некоторых исследователей, отсутствуют четкие доказательства улучшения общей выживаемости в хирургии злокачественных глиом при использовании 5-АЛК, а также не проведено оценки радикальности операций относительно неконтрастируемой части глиом после операций с использованием метаболической навигации (Jenkinson M. et al., 2018).

#### Степень разработанности темы исследования

В литературе вопрос применения метаболической навигации в хирургии опухолей головного мозга различной гистологической природы исследован недостаточно. Имеющиеся работы являются единичными и выполнены на небольших сериях пациентов, в основном, с глиальными опухолями высокой степени злокачественности. Это обуславливает необходимость тщательного изучения возможностей метаболической навигации у пациентов с глиомами различной степени злокачественности, интракраниальными менингиомами и метастазами. Отдельный анализ возможности и эффективности применения метаболической навигации необходим при рецидивах опухолей, выполнении стереотаксической биопсии, при локализации глиом в функционально значимых зонах (ФЗЗ).

#### Цель исследования

Разработать алгоритмы применения метаболической навигации в хирургии первичных и вторичных опухолей головного мозга различной гистологической природы и степени злокачественности с учетом функциональной значимости прилежащих структур мозга.

#### Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ чувствительности метаболической навигации с 5-АЛК в хирургии глиом головного мозга различной степени злокачественности, интракраниальных менингиом и метастазов различной

гистологической и органоспецифической природы.

2. Исследовать клинические, нейровизуализационные (включая параметры кровотока по данным ASL перфузии и индекс накопления метионина по данным предоперационной ПЭТ) и патоморфологические (включая IDH 1 мутацию) предикторы эффективности использования 5-АЛК при глиомах различной степени злокачественности.

3. Обосновать необходимость использования метаболической навигации для прицельной биопсии анапластических зон диффузных глиом при микрохирургических операциях и для отбора биоптатов при стереотаксических операциях.

4. Изучить преимущества и недостатки сочетанного применения флуоресцентной диагностики, нейрофизиологического картирования корковых структур и проводящих путей в хирургии глиом, локализованных вблизи функционально значимых зон мозга.

5. Изучить исходы хирургического лечения злокачественных глиом с использованием 5-АЛК (объем резекции; выживаемость; неврологический статус).

6. Изучить флуоресцентные эффекты 5-АЛК и обосновать целесообразность ее применения в хирургии интракраниальных менингиом разной степени злокачественности, гистологической структуры и локализации.

7. Уточнить чувствительность и ограничения метода метаболической навигации в хирургии интракраниальных метастазов различных раков в головной мозг.

8. Сравнить чувствительность метаболической навигации в выявлении опухолевых клеток в ложе удаленных глиом высокой степени злокачественности и интракраниальных метастазов.

9. Изучить особенности применения лазерной спектроскопии и модифицировать технику ее применения в хирургии интракраниальных менингиом и метастазов в дополнение к оценке свечения опухоли через окуляры микроскопа.

10. Выявить особенности и отличия в синтезе протопорфирина IX в культурах тканей, полученных от флуоропозитивной и флуоронегативной глиобластом головного мозга.

#### Научная новизна исследования

Впервые сравнительный анализ чувствительности флуоресцентной диагностики основных интракраниальных опухолей (доброкачественных и злокачественных глиом головного мозга, менингиом и метастазов) выполнен на большой серии пациентов (403 пациента), оперированных в одном учреждении по единому протоколу.

Впервые показан прогностический эффект пороговых значений кровотока в глиальных опухолях головного мозга, измеренного с помощью предоперационной ASL перфузии и ПЭТ головного мозга с метионином, для прогнозирования свечения опухоли во время оперативного вмешательства.

Показана эффективность и безопасность метода флуоресцентной диагностики при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга при высокой чувствительности определения опухолевых клеток в светящихся биоптатах с помощью спектрального зонда, интегрированного с биопсийной канюлей (Патент на изобретение РФ № 2529629 «Устройство для биопсии паренхиматозных органов с одновременным спектроскопическим контролем»).

Впервые проведен анализ влияния противосудорожных препаратов на эффект свечения у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности. При этом выделено 2 типа свечения: фокусное и диффузное.

Впервые выявлена клеточная гетерогенность (плотность клеток и пролиферативный индекс) строения флуоропозитивных и флуоронегативных участков глиом Grade II-III.

Разработана методика сочетанного применения ФД с 5-АЛК и интраоперационного картирования функциональных зон коры мозга, включая двигательные и речевые, а также длинных ассоциативных трактов мозга (аркуатного и лобного косоного пучков) с использованием краниотомии в

сознании с параллельным применением метаболической навигации.

Показана низкая специфичность обнаружения опухолевых клеток в ложе удаленных метастатических опухолей при использовании метаболической навигации по сравнению с глиомами высокой степени злокачественности.

Усовершенствованы способы спектроскопических измерений в нейрохирургии опухолей головного мозга, показаны их преимущества в сравнении с оценкой флуоресценции в микроскопе. Получены патенты РФ: № 2497558 «Способ проведения интраоперационной комбинированной спектроскопической диагностики опухолей головного и спинного мозга»; № 115776 «Наконечник нейрохирургического аспиратора с встроенными каналами для спектрального, видео и электрофизиологического контроля с функцией шпателя»; № 183278 «Устройства для нейрохирургической аспирации со спектроскопическим и электрофизиологическим контролем».

#### Практическая значимость

На основании выполненного исследования разработаны практические рекомендации по использованию метаболической навигации при опухолях головного мозга различной гистологической природы (глиомах, менингиомах и метастазах).

На основании работы показания и противопоказания к применению метаболической навигации: сформулированы преимущества, недостатки и ограничения метода в хирургии глиом головного мозга различной степени злокачественности, интракраниальных менингиом и метастазов; определены категории пациентов в градациях по степени эффективности применения флуоресценции во время операций.

Разработаны алгоритмы применения метаболической навигации у пациентов с глиомами, менингиомами и интракраниальными метастазами, в том числе в функционально значимых зонах, при микрохирургических и стереотаксических операциях.

Создано, апробировано и запатентовано дополнительное оборудование и



хирургический инструментарий для метаболической навигации (аспиратор с встроенным каналом для спектроскопии, модифицированная канюля Нашольда, оптическая видеосистема для анализа флуоресценции).

#### Методология и методы исследования

Ретроспективное и проспективное когортное исследование проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе. Методология исследования соответствует современным нейрохирургическим и нейроонкологическим принципам и подходам к лечению опухолей головного мозга. Всем пациентам проводился подробный сбор анамнеза (клинические проявления, данные пройденного нейрохирургического и онкологического лечения), оценивались радикальность операции и послеоперационные осложнения. Нейроморфологическое исследование проводилось во всех случаях.

Объект исследования – пациенты не моложе 18 лет с первичными (глиальными опухолями различной гистологической природы, менингиомами) и вторичными (метастатическими) опухолями в головном мозге, подвергшиеся повторному хирургическому лечению в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в период с 2014 по 2020 годы с применением методики интраоперационной флуоресцентной диагностики с 5-АЛК. Все пациенты оперированы нейрохирургами 9 нейрохирургического отделения, при этом 70% операций выполнено непосредственно автором (как самостоятельно, так и в качестве ассистента). В основную группу вошли всего 403 пациента.

Предмет исследования – особенности применения метаболической навигации с 5-АЛК у пациентов с опухолями головного мозга различной гистологической природы.

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. 5-АЛК с применением микроскопа имеет высокую чувствительность при глиобластомах, анапластических глиомах и менингиомах головного мозга.

Метод менее эффективен при глиомах низкой степени злокачественности и интракраниальных метастазах.

2. Локализация опухоли вблизи функционально значимых зон мозга не является ограничением к применению метода при условии использования нейрофизиологического картирования.

3. К факторам, влияющим на флуоресцентный эффект при резекции глиом головного мозга, относятся: 1) объем контрастирующейся части опухоли, 2) уровень кровотока по данным бесконтрастной ASL перфузии, 3) метаболическая активность опухоли по данным ПЭТ с метионином до операции, 4) прием противосудорожных препаратов (только для глиом низкой степени злокачественности), 5) наличие мутации IDH 1, 6) гистологический подтип глиомы (олигодендроглиома, анапластическая олигодендроглиома).

4. При микрохирургических резекциях глиом Grade II-III применение метаболической навигации позволяет выявить фокусы анаплазии в виде участков с повышенным индексом пролиферативной активности, плотности ядер клеток по сравнению с нефлуоресцирующими участками опухоли, занимающими ее основной объем. Применение метаболической навигации при стереотаксических биопсиях у пациентов со злокачественными глиомами и лимфомами головного мозга является дополнительным инструментом контроля наличия опухолевых клеток в биоптатах при наличии яркого свечения.

5. При использовании 5-АЛК в хирургии интракраниальных менингиом метаболическая навигация позволяет выявить мелкие остаточные фрагменты опухоли, зоны поражения кости, твердой мозговой оболочки, арахноидальной оболочки.

6. В отличие от интракраниальных метастазов яркая флуоресценция в ложе удаленных глиом высокой степени злокачественности является надежным методом выявления опухолевых клеток в зоне опухолевой инфильтрации при отсутствии изменений в белом свете микроскопа.

7. При оценке результатов лечения установлено, что метаболическая навигация при резекции глиом высокой степени злокачественности в первую

очередь эффективна для удаления контрастируемой части опухоли.

8. При хирургическом лечении интракраниальных менингиом и метастазов лазерная спектроскопия выявляет количественное накопление протопорфиринов в опухоли и окружающих тканях, при этом ее показатели значимо выше в менингиомах относительно метастазов. При отсутствии видимой флуоресценции спектроскопия позволяет выявить накопление протопорфиринов в опухоли и перифокальной зоне.

9. Максимальное накопление протопорфиринов в культурах нефлуоресцирующих глиом отмечалось в диапазоне 8-16 часов с момента инкубации клеток с 5-АЛК.

#### Степень достоверности результатов работы

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование статистических методов обработки данных делают результаты диссертации и основанные на них выводы достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины. В проведенном исследовании использованы современные методы сбора, систематизации и обработки информации, проведено сопоставление полученных результатов с данными опубликованных исследований по тематике работы, получено соответствие ряда сформулированных положений сведениям, содержащимся в независимых современных источниках по теме выполненного исследования.

#### Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на: Европейском съезде нейрохирургов EANS (Прага, 12-17 октября 2014, Top 100 poster, № 025); Международном обществе по нейровизуализации в нейрохирургии IONM (Дели, 3-8 февраля 2015); Международном обществе по нейровизуализации в нейрохирургии IONM Ганновер, 12-15 февраля 2017); съезде Европейской ассоциации нейрохирургов

EANS (Венеция, 1-5 октября 2017); конференции Австрийского общества нейроонкологии (Вена, 15-18 мая 2018); съезде Европейского общества нейроонкологов EANO (Стокгольм, 10-14 октября 2018); Всероссийском съезде нейрохирургов (Казань, 2-6 июня 2015); нейрохирургической конференции «Поленовские чтения» (Санкт Петербург, 19-21 апреля 2017); Конгрессе по фотодинамической диагностике и терапии (Ростов-на-Дону, 14-16 сентября 2017), Конгрессе по фотодинамической диагностике и терапии (Москва, 23-27 сентября 2019); Всероссийском съезде онкологов (Москва, 11-14 ноября 2020); расширенном заседании проблемной комиссии «Биология и комплексное лечение глиальных опухолей» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 17.09.2020 г. (протокол № 5/20).

#### Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику 9 нейрохирургического отделения, 4 нейрохирургического отделения, 5 нейрохирургического отделения, 7 нейрохирургического отделения, 10 нейрохирургического отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Основные положения и результаты внедрены в учебный процесс кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко.

#### Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, в непосредственном участии во всех этапах исследования: определении цели и задач исследования, участии в лечении пациентов, в том числе в нейрохирургических операциях. Из них в 70% - в качестве оперирующего хирурга или ассистента, в формулировке выводов, практических рекомендаций, подготовке публикации результатов исследования, написании текста диссертации и автореферата.

## Публикации

По теме диссертации опубликованы 39 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 16 статей опубликованы в научных рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 6 статей – в иностранных журналах (4 из них – входят в базу Scopus), 4 – в виде патента РФ, 1 монография, 1 глава в иностранной монографии, 11 – в виде тезисов в материалах конференций, съездов и конгрессов (6 из них – на международных и 5 – на отечественных). Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2020-809 (13.1902.21.0030).

## Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы "материалы и методы исследования", 10 глав собственного исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст изложен на 375 страницах, иллюстрирован 119 рисунками и содержит 58 таблиц. Список литературы содержит 318 источников (из них 38 отечественных и 280 зарубежных).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Клиническая характеристика пациентов**

За период с 2013 по 2020 гг. с использованием метаболической навигации было прооперировано 403 пациента. В исследование включено 183 мужчины и 220 женщин, средний возраст пациентов составил  $46 \pm 15,3$  лет, минимальный возраст - 17 лет, максимальный – 78 лет.

Микрохирургические резекции выполнены у 384 пациентов: у 220 выявлены глиальные опухоли (LGG = 56, HGG = 164); у 101 - интракраниальные менингиомы (Grade I – 78; Grade II = 21; Grade III = 2), у 63 - метастатическое

поражение головного мозга (у 47 - солитарное поражение, у 16 – многоочаговое).

Стереотаксические биопсии с 5-АЛК ассистенцией выполнены у 19 пациентов (LGG =7, HGG =7, лимфом -5).

Нами использована классификация опухолей ЦНС 2007 года у пациентов, оперированных с 2013 по 2016гг., а с 2017 года – классификация опухолей ЦНС 2016 года.

### **Методы инструментальной диагностики в предоперационном периоде**

Помимо стандартной МРТ томографии с контрастным усилением, выполнены следующие дополнительные методы обследования пациентов: 1) функциональная МРТ – 20 пациентам с опухолями, расположенными вблизи речевых и двигательных зон головного мозга, 2) МРТ-трактография с построением аркуатного тракта и лобного косо́го пучка– 12 пациентам, 3) ASL перфузия выполнена у 66 пациентов с полушарными глиомами, 4) ПЭТ головного мозга с метионином до операции выполнено у 20 больных. В послеоперационном периоде МРТ контроль выполнен у 63 пациентов с глиомами головного мозга с подсчетом показателей волюметрии для контрастируемой и неконтрастируемой частей опухоли.

### **Методика микрохирургических оперативных вмешательств с применением флуоресценции при опухолях головного мозга (качественная оценка)**

После получения информированного согласия и данных об отсутствии значимой патологии со стороны печени и почек, пациенты получали раствор гидрохлорида 5-аминоливулиновой кислоты (Аласенс®, ГНЦ “НИОПИК”, Российская Федерация) в дозе 20 мг/кг. 5-АЛК назначалась за 2 часа до оперативного вмешательства (363 пациента – 90%), за 3-4 часа (36 пациентов – 9%), реже препарат вводился непосредственно перед подачей пациента в

операционную (4 пациента – 1% наблюдений). Все операции проводили с использованием микроскопа «Carl Zeiss Pentero» с флуоресцентным модулем (режим BLUE 400). Операционная при этом затемнялась (отключалось внешнее освещение), нейрохирург выполнял периодическое переключение из белого света во флуоресцентный режим. Работа вблизи функционально значимых зон осуществлялась с учетом данных нейрофизиологического мониторинга.

### **Количественная оценка флуоресцентного эффекта (спектроскопия)**

В данной работе нам удалось использовать спектроскопию у 46 (28,1%) из 164 пациентов с интракраниальными менингиомами и метастазами. Для количественной оценки флуоресценции использовался лазерный спектрометр ЛЭСА (Биоспек).

## **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Сравнительный анализ чувствительности ФД в хирургии глиом, интракраниальных менингиом и метастазов**

Наиболее эффективно применение ФД в хирургии интракраниальных менингиом и глиом высокой степени злокачественности (Таблица 1).

Среди глиом высокой степени злокачественности до 12,9% опухолей являются флуоронегативными, при этом частота флуоронегативных случаев в группе анапластических глиом (Grade III) достигает до 34,5% случаев, а флуоронегативных глиобластом – 6%. В результате исследования установлено достоверное влияние степени злокачественности опухоли на факт свечения и его степень во время операции (взаимосвязь статистически значима ( $p < 0,05$ )). Наиболее часто яркая флуоресценция отмечалась у пациентов с анапластическими глиомами (58%), что, вероятно, связано с отсутствием у них зоны некроза по сравнению с пациентами с глиобластомами (53%). Интересно отметить, что 10% глиобластом имели слабую степень свечения опухоли, по сравнению с 32% у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности.

Таблица 1 - Сравнительный анализ чувствительности метаболической навигации при микрохирургическом удалении глиом головного мозга различной степени злокачественности, интракраниальных менингиом и метастазов

Гистология	Число наблюдений	5 АЛК+	5 АЛК-
LGG (n=56)		26 (46,4%)	30 (53,6%)
Астроцитома пилоидная Grade I	3	3	0
Астроцитома диффузная Grade II	24	6	18
Астроцитома гемистоцитарная Grade II	3	3	0
Ганглиоастроцитома Grade II	1	0	1
Инфантильная десмопластическая ганглиоглиома	1	1	0
Олигоастроцитома Grade II*	16	8	8
Олигодендроглиома Grade II	6	3	3
Плеоморфная ксантоастроцитома Grade II	2	2	0
HGG (n=164)		143 (87,1%)	21 (12,9%)
Анапластическая астроцитома Grade III	29	19 (65,5%)	10 (34,5%)
Анапластическая олигоастроцитома* Grade III	8	5	3
Анапластическая олигодендроглиома Grade III	6	4	2
Глиобластома Grade IV	115	108 (94%)	7 (6%)
Глиосаркома Grade IV	6	6	0
Менингиомы (n=101)		95 (94,05%)	6 (5,95%)
Grade I	78	75 (96,2%)	3 (3,8%)
Grade II	21	18	3
Grade III	2	2	0
Интракраниальные метастазы, солидная часть (n=63)**		55 (87,3%)	8 (12,7%)
Рак лёгкого	24	21	3
Рак молочной железы	19	17	2
Прочие метастазы	20	17	3
<b>ИТОГО ВСЕХ ОПУХОЛЕЙ (микрохирургия):</b>		<b>384</b>	<b>302 (78,7%)</b>
			<b>82 (21,3%)</b>



## Клинические, нейровизуализационные и патоморфологические предикторы эффективности флуоресценции в хирургии глиом головного мозга различной степени злокачественности

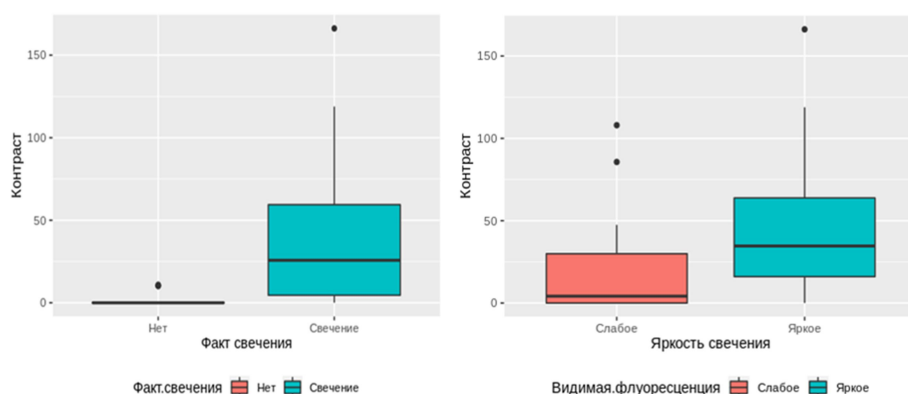
### *Влияние приема противосудорожных препаратов до операции на флуоресцентный эффект при LGG*

При анализе влияния противосудорожных препаратов было выявлено, что пациенты, принимавшие до операции АЭП в 11 из 15 наблюдений не имели свечения. Пациенты, не получавшие противосудорожные препараты, в 10 из 12 наблюдений имели свечение. Данная разница была статистически значимой ( $r=0,56$ ;  $p=0,045$ ). Таким образом, прием противосудорожных препаратов при доброкачественных глиомах достоверно снижал частоту свечения данных глиом.

### *Взаимосвязь объема контрастируемой части опухоли до операции, факта и яркости флуоресценции*

Данные о размерах контрастируемой части опухоли доступны для 48 пациентов (использован МРТ режим T1-SPGR с контрастом до операции). Интенсивность свечения была разделена на слабую (1) и яркую (2).

В результате выявлена достоверная связь между объемом опухоли по данным МРТ в T1 режиме до операции и интенсивностью ее свечения (тест Манна-Уитни,  $p=0,009$ ) (Рисунок 1).



**А**

**Б**

Рисунок 1 - Взаимосвязь объема контрастируемой части опухоли до операции, факта и яркости флуоресценции: а – наличие свечения; б – яркость свечения

Таким образом, объем контрастирующейся части опухоли значительно влияет на флуоресцентный эффект во время операции.

*Взаимосвязь показателей объемного кровотока в опухоли (по данным бесконтрастной ASL перфузии) и флуоресцентного эффекта*

Исследовано 66 глиом до операции с использованием метода ASL перфузии для оценки объемного кровотока в опухоли (50 глиом высокой степени злокачественности и 16 – низкой) (Рисунок 2).

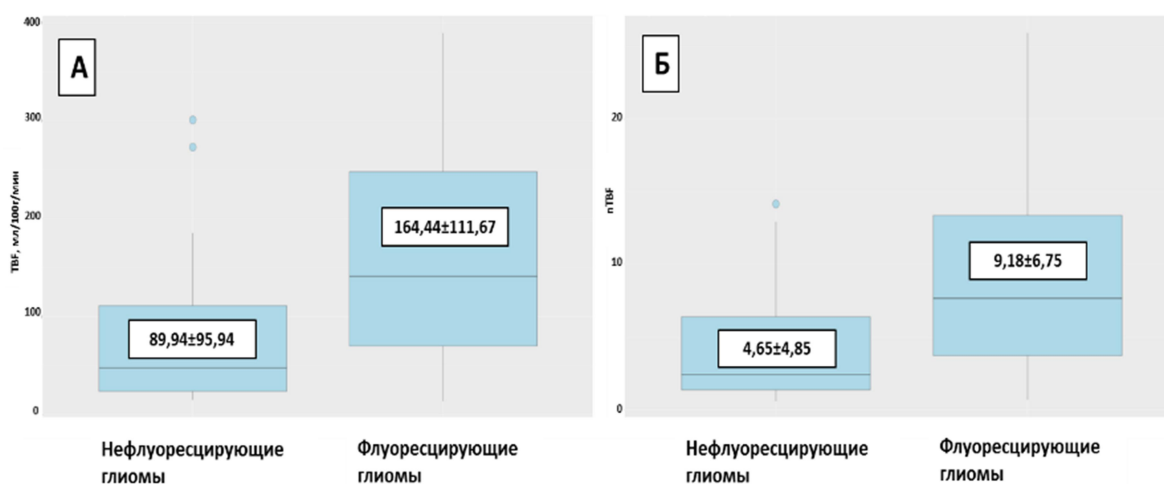


Рисунок 2 - Диаграмма размаха, демонстрирующая кровотоки в группах флуоресцирующих и нефлуоресцирующих глиом при использовании значений максимального опухолевого кровотока (А) и максимального нормализованного опухолевого кровотока (Б)

При подсчете количественных показателей кровотока  $nTBF_{max}$  был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) во флуоресцирующих глиомах по сравнению с нефлуоресцирующими (164,44 vs 89,94,  $p < 0,05$ ) при высокой чувствительности и специфичности метода перфузии (73,1 % и 76,9%, соответственно).

*Взаимосвязь накопления радиофармпрепарата при ПЭТ с метионином до операции и флуоресцентного эффекта*

Для изучения связи индекса накопления метионина по данным ПЭТ до операции и интенсивности флуоресценции во время удаления опухоли исследовано 20 пациентов с глиомами различной степени злокачественности.

Показатели индекса накопления метионина варьировали от 1,2 до 4. В результате между индексом накопления по данным ПЭТ с метионином и интенсивностью флуоресценции опухоли установлена значимая взаимосвязь, (анализ по Спирмену,  $p = 0,005$ , коэффициент корреляции составил 0,682). По результатам анализа оптимальным порогом для прогнозирования появления свечения является исходный уровень индекса накопления 2,21. При использовании этого значения чувствительность прогноза составляет 100 %, специфичность - 100 %, точность - 100%. Площадь под ROC-кривой равна 1 (Рисунок 3).

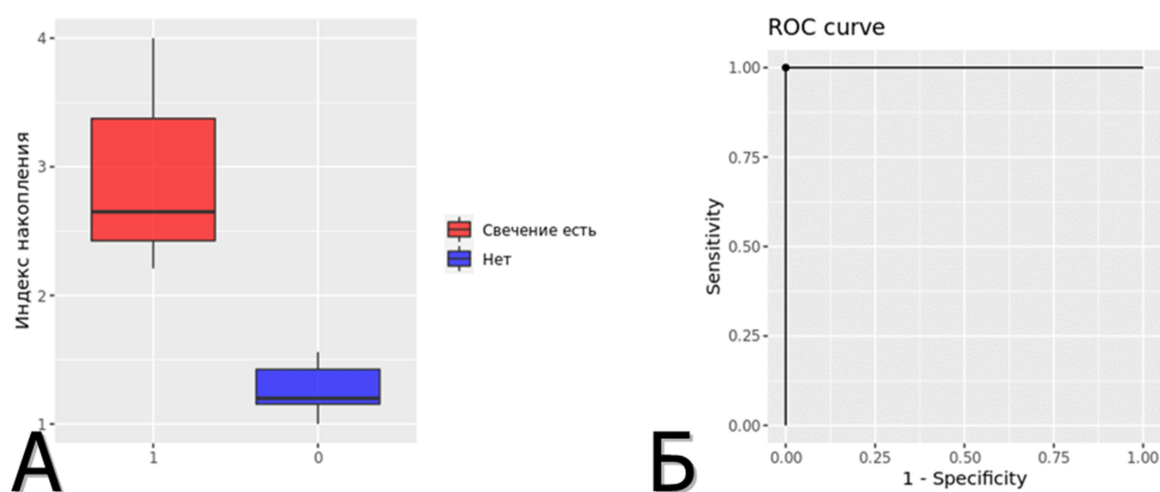


Рисунок 3 - Взаимосвязь индекса накопления метионина по данным ПЭТ и свечения опухоли во время операции: индексы накопления метионина во флуоресцирующих глиомах были значимо выше, чем в нефлуоресцирующих (А); ROC анализ (Б).

### **Влияние подтипа глиомы на флуоресцентный эффект**

Олигодендроглиомы и анапластические олигодендроглиомы флуоресцировали в 58,3% (12 наблюдений), тогда как астроцитарные глиомы (диффузные астроцитомы и анапластические астроцитомы) - в 47% (53 наблюдения). В результате анализа с использованием метода Пирсона установлена достоверная связь между гистологией глиомы Grade II-III и фактом свечения опухолей ( $p < 0,05$ ).

### Связь между первой или повторной резекцией глиомы и флуоресцентным эффектом

В исследуемой группе пациентов 187 (85%) из 220 пациентов оперированы в первый раз, 37 (15%) – повторно, в связи с рецидивом заболевания.

При повторных резекциях отмечалась несколько более высокая частота свечения (91,7%) по сравнению с группой с первичной операцией (80,9%). Однако, взаимосвязь между указанными признаками статистически не значима ( $p = 0,097$ ).

### Связь флуоресценции и IDH 1 мутации при глиомах Grade III-IV

При анализе связи флуоресценции и IDH 1 мутации выявлено, что IDH 1 (-) глиомы Grade III-IV (в группе, включающей 37 пациентов) светились достоверно чаще, чем IDH 1 (+) опухоли – 94% против 47%, соответственно. Такая же закономерность выявлена относительно яркости свечения – 78% IDH 1 (-) глиом имели яркое свечение, в то же время такую же выраженность флуоресценции имели только 11% опухолей IDH 1 (+) (Рисунок 4).

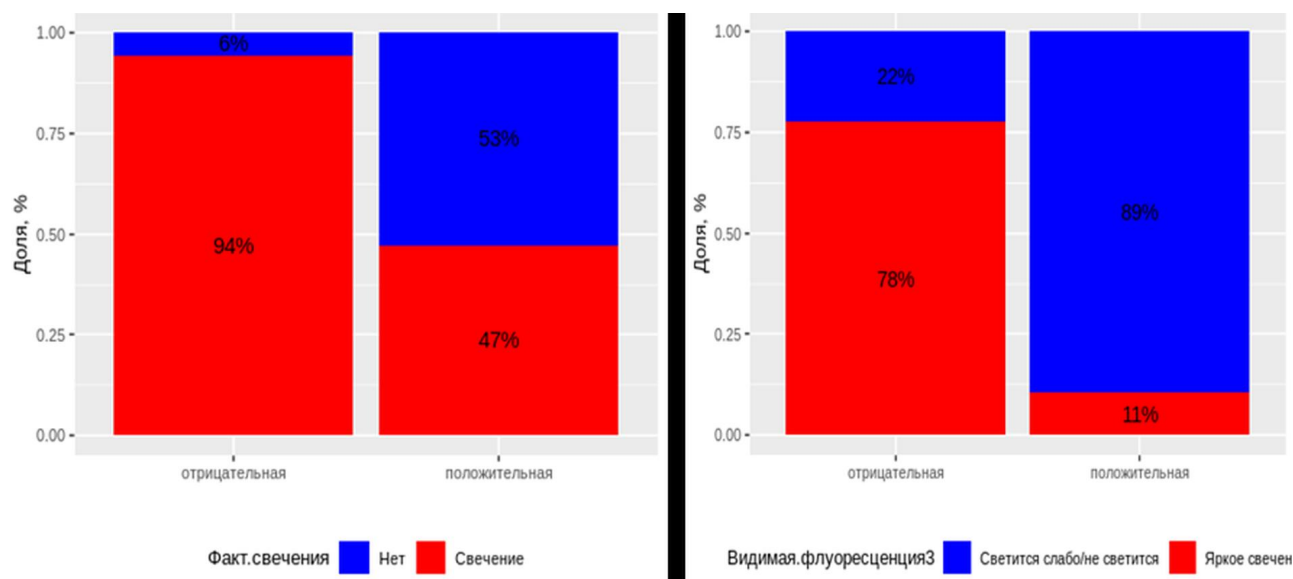


Рисунок 4 - Связь статуса мутации IDH 1 и факта свечения глиом Grade III-IV (А); статуса мутации IDH 1 и степени свечения глиом Grade III-IV (Б)

## **Использование флуоресценции для прицельной биопсии глиом головного мозга при микрохирургических и стереотаксических операциях**

### *Выявление анапластических фокусов в глиомах Grade II-III при микрохирургических операциях*

В данной части работы исследовано 27 пациентов (19 мужчин и 8 женщин). Медиана возраста составила 33 года (18-66 лет). В серию включены пациенты с глиомами Grade II-III, которым во время операции проводились множественные биопсии, в каждой из которых определялся индекс Ki 67 (54 биоптата). Плотность ядер клеток была достоверно выше в зоне свечения опухоли, чем в несвещающейся зоне ( $2180 \pm 920 \text{ мм}^2$  против  $1510 \pm 630 \text{ мм}^2$ ;  $r = 0,68$ ,  $p = 0,03$ ). Пролиферативный индекс Ki-67 также был значимо выше в зонах свечения опухоли  $7,41 \pm 2,2$  против  $2,52 \pm 1,1$  %  $r = 0,62$ ,  $p = 0,04$ ).

Применение метаболической навигации позволило в 7 (25,9%) из 27 случаев при выполнении множественных биопсий и забора биоптатов из флуоресцирующей и нефлуоресцирующей частей опухоли при прицельной биопсии из зоны свечения выявить анапластический фокус и поставить диагноз глиомы Grade III. При этом основная часть опухоли не флуоресцировала и являлась глиомой Grade II.

### **Клиническое наблюдение 1**

Ж., 34 года, внутримозговая опухоль правой теменной доли с прорастанием в глубинные структуры (мозолистое тело, боковой желудочек, подкорковые ганглии). Основная часть опухоли – Grade II, которая не флуоресцировала во время операции. Однако, в процессе резекции выявлен небольшой фокус яркого свечения, который при прицельном гистологическом исследовании в этой зоне соответствовал опухоли Grade III - анапластической астроцитоме IDH 1 (+) (Рисунок 5).

Взята биопсия из светящейся части глиомы (Grade III). Основная часть опухоли не флуоресцировала (Grade II). Отмечается яркое свечение одной зоны опухоли при отсутствии флуоресценции в остальной ее части.

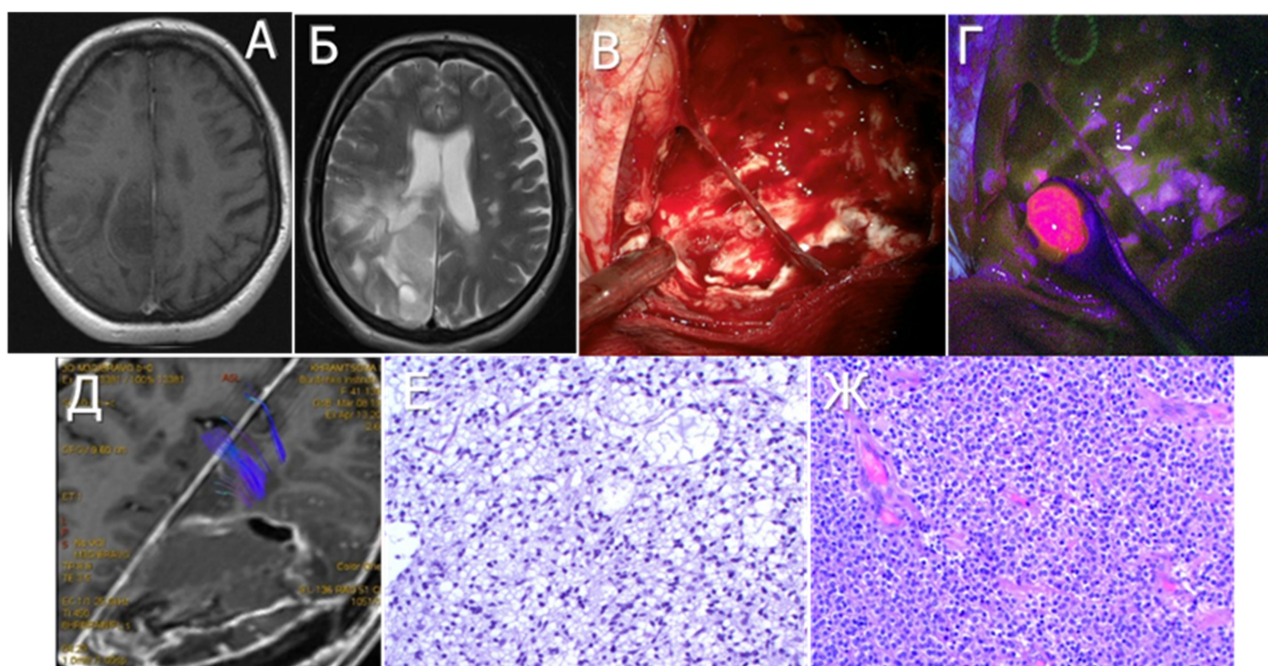


Рисунок 5 - Клиническое наблюдение фокусного свечения у пациента с анапластической астроцитомой Grade III. А: дооперационная МРТ в T1 режиме с контрастированием (аксиальный срез); Б: МРТ в T2 режиме (аксиальный срез); В: интраоперационная фотография, выполненная в белом свете; Г: интраоперационная фотография, выполненная во флуоресцентном режиме; Д: послеоперационная МРТ в T1 режиме с контрастным усилением; Е: морфологическое исследование биоптата, взятого из основной нефлуоресцирующей части опухоли (участок Grade II); Ж: справа - морфологическое исследование биоптата, взятого из небольшой флуоресцирующей части опухоли (**участок Grade III**)

*Применение метаболической навигации при стереотаксических биопсиях внутримозговых опухолей*

Всего в данную подгруппу вошли 19 пациентов, мужчин – 11 и женщин – 8, медиана возраста составила 50 лет.

Свечение опухолевых биоптатов при СТБ с 5-АЛК было получено у 12 (63,1%) из 19 пациентов. Флуоресценция была более характерна для пациентов с лимфомами и глиомами высокой степени злокачественности – 10 из 12 наблюдений, при этом в 5 из них отмечалось яркое свечение. При анализе флуоресцирующих биоптатов у 10 пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и лимфомами (20 биоптатов), во всех из них выявлены опухолевые клетки.

## Клиническое наблюдение 2

М., 59 лет. Применение метаболической навигации при стереотаксической биопсии у пациента с подозрением на лимфому глубинных отделов правой лобной доли. В ходе выполнения СТБ у пациента отмечалась яркая флуоресценция биоптатов (Рисунок 6). Последующее гистологическое исследование выявило плазмоцитому.

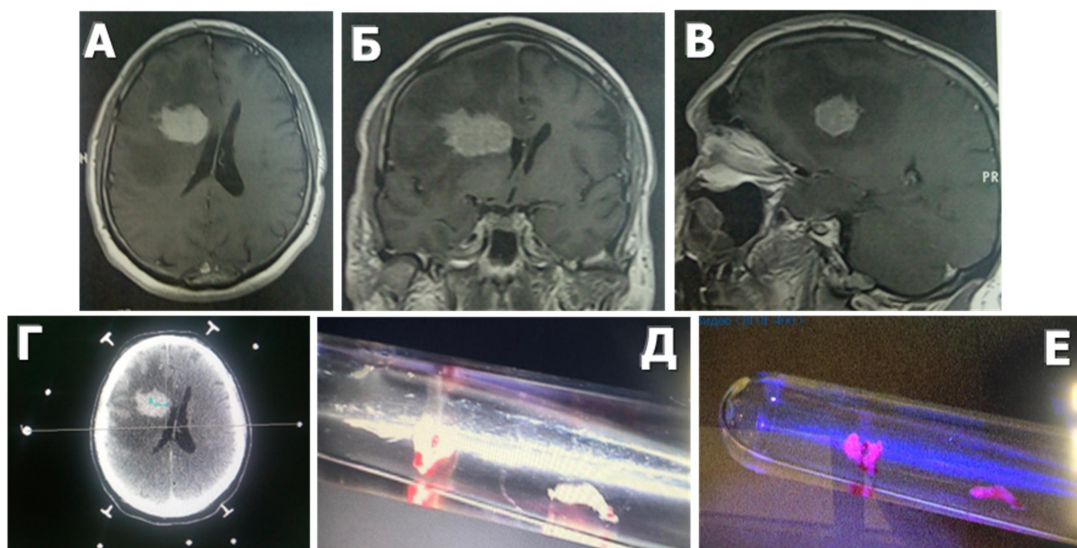


Рисунок 6 - Интраоперационная флуоресцентная диагностика у пациента с плазмоцитомой глубинных отделов правой лобной доли. А: МРТ головного мозга до операции в T1 режиме с контрастированием, аксиальная проекция; Б - МРТ головного мозга до операции, в T1 режиме с контрастированием, коронарная проекция; В - МРТ головного мозга до операции, в T1 режиме с контрастированием, сагиттальная проекция; Г – расчётная СКТ с контрастом, аксиальный срез во время проведения операции; Д – вид биоптатов в белом свете; Е – вид биоптатов во флуоресцентном режиме микроскопа, яркое свечение опухоли.

## Метаболическая навигация в хирургии глиом головного мозга, локализованных в функционально значимых зонах коры и вблизи проводящих путей

### *Флуоресценция в хирургии глиом моторных зон мозга*

При анализе пациентов с глиомами головного мозга, оперированных с использованием 5-АЛК, в сочетании с моторным картированием коры и пирамидного тракта было исследовано 124 пациента. Из них у 28 (22,6%)

пациентов были выявлены моторные зоны (6 – моторная кора и 24 – волокна пирамидного тракта, 2 – и кора, и пирамидный тракт). К концу операции свечение опухоли в ложе выявлено только у 17 пациентов с картированными пирамидными трактами. Ниже представлены варианты соотношения между флуоресценцией и моторными зонами (Таблица 2).

Таблица 2 - Типы соотношений зон остаточной флуоресценции и зон положительных моторных ответов к концу резекции в ложе опухоли

Тип	Тип совпадения флуоресценции и ЭС	Число	Тип свечения	Тактика
1	Флуоресценция остатков и моторные зоны совпадают полностью	6	диффузный	Частичная резекция флуоресцентной части опухоли вне ФЗЗ. Зону остаточного свечения в ФЗЗ не трогать
2	Флуоресценция остатков и моторные зоны совпадают частично	4	фокусный	
3	Флуоресценция остатков и моторные зоны не совпадают	7	фокусный	Полная резекция флуоресцентной части опухоли
ИТОГО: 17				

Таким образом, моторные зоны (пирамидный тракт) не всегда локализованы в участках свечения в ложе удаляемых глиом.

#### *Флуоресценция в хирургии речевых зон головного мозга*

Сочетанное использование хирургии с «пробуждением» во время операции и техники флуоресценции применено у 40 пациентов с глиомами головного мозга, из них у 28 пациентов верифицированы только корковые зоны речи (23 – Брока и 5 – Вернике). У 12 пациентов (30%) определены длинные ассоциативные тракты (аркуатный пучок и лобный косой тракт). При сочетанном использовании метаболической навигации и краниотомии в сознании в нашей серии встречались различные варианты (Таблица 3).



Таблица 3 - Варианты сочетаний метаболической навигации и картирования речевых зон у пациентов с глиомами головного мозга в доминантном полушарии

Флуоресценция опухоли	Данные картирования длинных ассоциативных трактов, речевой коры	Тактика хирурга	Число пациентов в серии
Флуоресценция есть (1 в начале, 5 на всех этапах операции)	Тракты найдены	Остановка резекции, несмотря на остаточное свечение	6 (15%)
Флуоресценции нет	Тракты найдены	Остановка резекции при появлении речевых нарушений	6 (15%)
Флуоресценция есть	Тракты не найдены, картированы корковые зоны речи	Продолжение резекции до исчезновения свечения	14 (35%)
Флуоресценции нет	Тракты не найдены, картированы корковые зоны речи	Продолжение резекции до визуально не измененной ткани в белом свете	14 (35%)
<b>ИТОГО:</b>			<b>40</b>

Таким образом, в 15% случаев при сочетанном применении флуоресценции и краниотомии в сознании, несмотря на остаточное свечение, резекция опухоли была остановлена.

### **Клиническое наблюдение 3**

Ж, 61 года. Сочетанное применение флуоресцентной диагностики и хирургии с интраоперационным «пробуждением» у пациентки с глиобластомой левой лобной доли, расположенной в зоне Брока (Рисунок 7). Во время операции на этапе удаления опухоли отмечались речевые нарушения в виде появления сочетанной афазии. Резекция остановлена, у пациента отмечалась остаточная флуоресценция в ложе. В неврологическом статусе в

послеоперационном периоде отмечалась сочетанная афазия: моторная в сочетании с амнестической и динамической, обусловленная разобщением связей между левой лобной и височной долями за счет частичного повреждения аркуатного пучка во время операции. Полный регресс явлений афазии к 7 суткам послеоперационного периода. Гистологическое исследование: глиобластома: IDH-1 NOS.

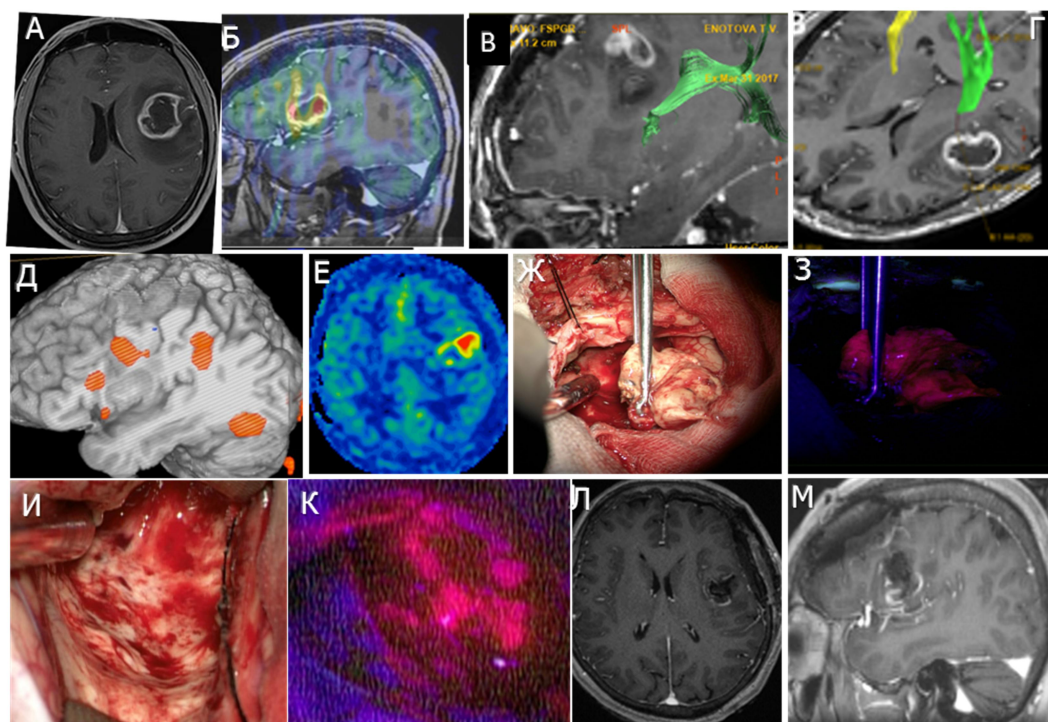


Рисунок 7 - Клиническое наблюдение 3. А - МРТ с контрастированием аксиальный срез, T1 режим; Б - МРТ сагиттальный срез в T1 режиме, совмещение с ASL перфузией; В – МРТ- трактография аркуатного пучка, находится вблизи опухоли, часть волокон в лобной порции тракта не простираются (зона отека-инfiltrации); Г - МРТ трактография с построением пирамидного тракта, тракт вне опухоли; Д - дооперационное обследование с выполнением фМРТ (картирована зона Брока); Е - ASL перфузия показывает повышенный кровоток у опухоли; Ж - интраоперационная фотография в белом свете; З - интраоперационная фотография в режиме BL 400, основной узел опухоли ярко флуоресцирует; И – интраоперационная фотография в белом свете - вид полости после удаления основной части опухоли, при электрической стимуляции в ложе получены нарушения речи, резекция остановлена; К – интраоперационная фотография в режиме BL 400, отмечается остаточная флуоресценция в ложе в зоне инfiltrации; Л - послеоперационное МРТ в T1 режиме с контрастированием – субтотальное удаление контрастируемой части опухоли, аксиальный срез; М - послеоперационное МРТ в T1 режиме с контрастированием, сагиттальный срез.

### Клиническое наблюдение 4

Ж., 29 лет, Выявление анапластического фокуса в структуре глиомы Grade II-III. У данной пациентки применение метаболической навигации позволило выявить фокус анаплазии Grade III в структуре глиомы Grade II-III и прицельно выполнить биопсию из данной зоны. При этом удаление основной части опухоли выполнено с картированием длинных ассоциативных трактов в ходе краниотомии в сознании. Лобный косо́й и аркуатный тракты выявлены вблизи заднего контура послеоперационной полости. (Рисунок 8).

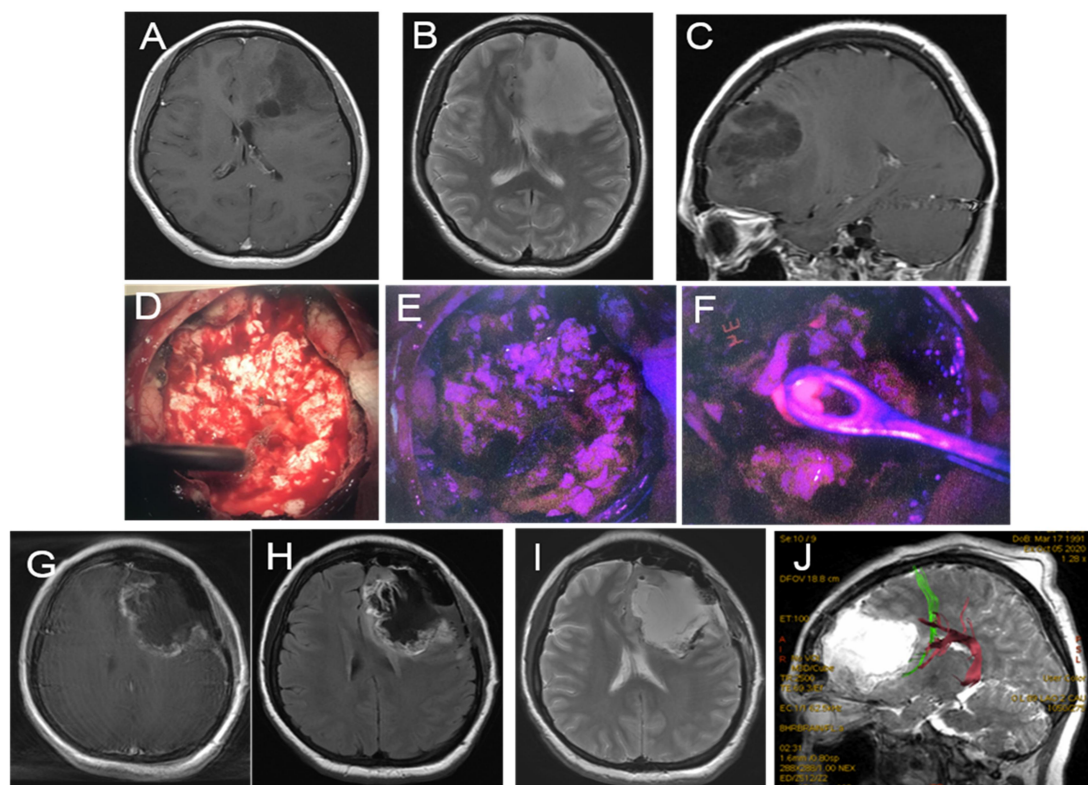


Рисунок 8 - Клиническое наблюдение 4. А-С: дооперационные МРТ-срезы: аксиальный срез, T1 режим с контрастом (А), T2 режим, аксиальный срез (В), сагиттальный срез с контрастом (С); D-F – интраоперационные фотографии в микроскопе: в белом свете (D), во флуоресцентном режиме - слабо-розовое свечение основной массы опухолевой ткани (E), детекция анапластического фокуса глиомы - отмечается яркое свечение в данном участке (F); G – послеоперационная МРТ с контрастированием, аксиальный срез в T1 режиме; H - послеоперационная МРТ с контрастированием, аксиальный срез в T2 FLAIR режиме; I - послеоперационная МРТ в T2 режиме, аксиальный срез; J – послеоперационная МРТ трактография, сагиттальный срез, зеленый цвет – лобный косо́й пучок (FAT), багровый цвет – передний сегмент аркуатного тракта (AF).

## Исходы хирургического лечения злокачественных глиом с использованием метода флуоресцентной диагностики у пациентов с глиомами головного мозга

### *Динамика неврологических исходов*

В группе 220 пациентов с глиомами, оперированными с применением 5-АЛК, увеличение индекса Карновского после операции отмечалось у 50 (22,7%), снижение индекса Карновского - у 26 (11,9%), остался на дооперационном уровне - у 144 (65,4%).

*Анализ выживаемости пациентов со злокачественными глиомами, оперированными с 5-АЛК*

Для изучения катамнеза проведено анкетирование с использованием писем у 144 пациентов с глиомами головного мозга, оперированными с применением 5-АЛК до 2019г. Ответы получены от 95 (66%) пациентов. Медиана общей выживаемости при глиобластомах, оперированных с 5-АЛК, составила 22 месяца (Рисунок 9), медиана безрецидивного периода - 10 месяцев. Для анапластических глиом медиана безрецидивного периода составила 20 месяцев, медиана общей выживаемости для глиом Grade III не достигнута.

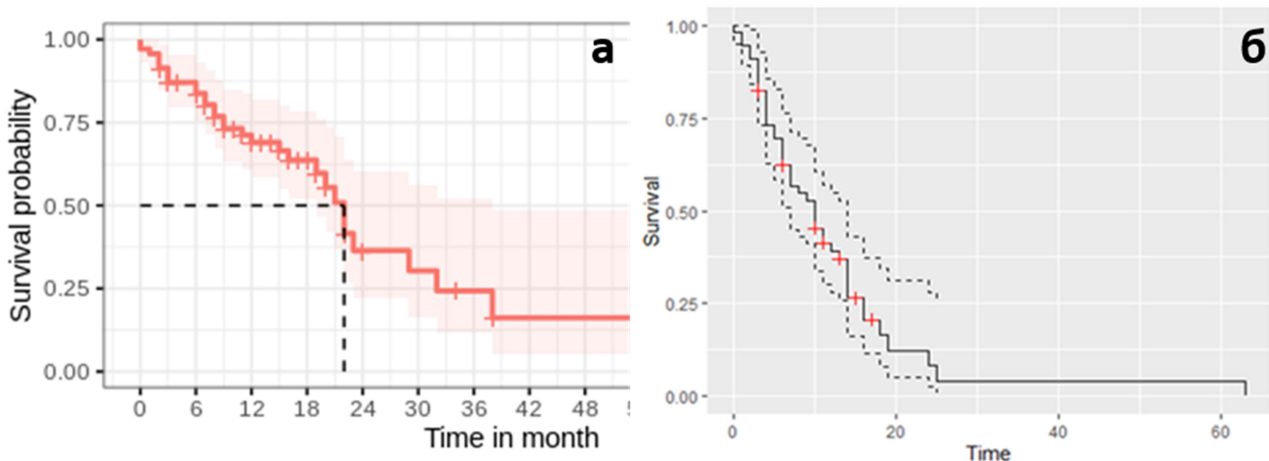


Рисунок 9 - Кривые Каплана-Майера для общей (а) и безрецидивной (б) выживаемости пациентов с глиобластомами, оперированными с 5-АЛК

При анализе безрецидивной выживаемости пациентов со злокачественными глиомами (Grade III-IV) выявлена достоверная связь с объемом опухоли в режиме T2-FLAIR до и после операции ( $p < 0,05$ ). На оба показателя выживаемости значимо не влияли: степень выраженности свечения опухоли; наличие или отсутствие остаточного свечения опухоли ( $p > 0,05$ ).

#### *Послеоперационная МРТ волюметрия*

МРТ волюметрия с определением объема резекции выполнена у 63 пациентов в первые 48 часов после резекции опухоли. Количество тотальных и субтотальных резекций контрастируемой части глиом (по данным МРТ в T1 режиме с контрастированием) было у 35 (77,8%) из 45, однако, из них только 4 глиомы в T2-FLAIR режиме также были удалены в аналогичном объеме (4/35 или 11,4% совпадений волюметрических оценок между двумя режимами МРТ).

### **Флуоресцентная диагностика в хирургии интракраниальных менингиом**

#### *Общая характеристика флуоресцентного эффекта*

У 95 (94,05%) из 101 пациента наблюдалась интраоперационная флуоресценция опухоли.

При визуальной оценке видимой флуоресценции через операционный микроскоп яркая флуоресценция отмечалась у 60 (63,15%) пациентов, умеренная — у 23 (24,2%), слабая — у 12 (12,63%).

Медиана возраста больных для флуоропозитивных опухолей составила 56 лет (от 25 лет до 79 лет,  $n=95$ ), для нефлуоресцирующих менингиом — 41,5 (от 38 лет до 59 лет,  $n=6$ ), различия между группами по возрасту были статистически значимыми ( $p=0,02$ ).

Подробные данные с учетом локализации и гистологических подтипов исследуемых опухолей представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Распределение степени флуоресценции интракраниальных менингиом и их гистологии (n=101)

Характеристика	Все опухоли, абс. (%)	Из них флуоресцируют, абс. (%)	Степень флуоресценции, абс. (%)		
			сильная	средняя	слабая
Гистология					
WHO Grade I, из них:	78 (77)	75 (96,2)	44 (58,7)	21 (28)	10 (13,3)
смешанные	33 (42,3)	33 (100)	19 (57,6)	11 (33,3)	3 (9,1)
фибропластические	17 (21,8)	17 (100)	10 (58,8)	6 (35,3)	1 (5,9)
менинготелиоматозные	16 (20,5)	14 (87,5)	8 (57,1)	2 (14,3)	4 (28,6)
псаммоматозные	9 (11,5)	9 (100)	6 (66,7)	2 (22,2)	1 (11,1)
ангиоматозные	3 (3,8)	2 (66,7)	1 (50)	0 (0)	1 (50)
WHO Grade II (атипические)	21 (20,8)	18 (85,7)	14 (77,8)	2 (11,1)	2 (11,1)
WHO Grade III (анапластические)	2 (2)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Локализация опухоли					
Конвекситальные	23 (22,7)	22 (95,7)	16 (72,7)	3 (13,65)	3 (13,65)
Парасагитальные	54 (53,5)	50 (92,6)	30 (60)	13 (26)	7 (14)
Передняя черепная ямка / средняя черепная ямка	11 (10,9)	10 (90,9)	6 (60)	3 (30)	1 (10)
Задняя черепная ямка	11 (10,9)	11 (100)	7 (63,6)	3 (27,3)	1 (9,1)
Внутрижелудочковые	2 (2)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	0 (0)
Всего	101	95 (94,05)	60 (63,2)	23 (24,2)	12 (12,6)

*Анализ факторов, влияющих на флуоресцентный эффект в хирургии интракраниальных менингиом*

Степень злокачественности менингиомы, ее локализация, прием противоотечных и противосудорожных препаратов, гистологический подтип менингиомы, наличие сопутствующих заболеваний, факт повторной операции значимо не влияли на флуоресцентный эффект во время оперативного вмешательства ( $p > 0,05$ ). Факт интраоперационного кровотечения значимо влияет на свечение опухоли во время резекции ( $p < 0,05$ ).

*Флуоресценция гиперостозов при интракраниальных менингиомах*

В нашей серии гиперостоз отмечался у 26 (25,7%) пациентов, при этом флуоресценция кости наблюдалась в 11 (42,3%) случаях — у 9 из 22 пациентов с менингиомами конвекситальной локализации и у 2-х из 4-х пациентов с опухолями краниобазальной локализации. Статистически значимых различий в интенсивности флуоресценции мягкотканой части опухоли при инвазии кости ( $n=26$ ) и при ее отсутствии ( $n=75$ ) не выявлено. Во всех случаях при инвазии кости и ее флуоресценции ( $n=11$ ) солидная часть опухоли также флуоресцировала. Во всех случаях с флуоресценцией кости последняя была удалена или выполнена резекция измененного участка кости с помощью бора.

*Флуоресценция остаточных фрагментов интракраниальных менингиом после удаления основного узла*

После удаления основного узла опухоли интракраниальных менингиом в 10 из 36 наблюдений выявлено свечение пораженной ТМО, не видимой в белом свете, в 5 – пораженной арахноидальной оболочки, в 4 – свечение адвентиции подлежащих сосудов, в 11 - выявлено поражение кости с флуоресценцией гиперостозов, в 6 – мелкие остаточные фрагменты опухоли, не видимые в белом свете (Таблица 5).

Таблица 5 - Выявление остаточных фрагментов интракраниальных менингиом с помощью метаболической навигации

Остаточная часть	Флуоресценция	Число наблюдений	Тактика хирурга
Твердая мозговая оболочка (ТМО)	+	10	В 8 случаях проведена дополнительная резекция пораженной ТМО (конвекситальные опухоли)
Подлежащая арахноидальная оболочка	+	5	В 3 случаях подлежащая арахноидея с флуоресценцией коагулирована
Адвентиция сосудов	+	4	Пораженные сосуды оставлены ввиду опасности нарастания неврологического дефицита при их коагуляции
Поражение костных структур	+	11	Удаление костного лоскута, стачивание краев костного окна бором в зоне свечения у 10 человек
Остаточные фрагменты опухоли	+	6	Во всех 6 наблюдениях мелкие остаточные фрагменты менингиомы были удалены
ИТОГО:		36	27

Таким образом, у 36 (35,6%) из 101 пациентов в ходе удаления интракраниальных менингиом были выявлены дополнительные зоны поражения твердой мозговой, арахноидальной оболочек, остаточные

фрагменты опухоли, при этом в 27 (26,7%) наблюдениях хирургическая техника была скорректирована: выполнена дополнительная резекция пораженной ТМО, стачивание флуоресцирующих участков гиперостоза бором или удаление костного лоскута, удаление остаточных фрагментов опухоли, коагуляция пораженной опухолью подлежащей арахноидальной оболочки.

Ниже приводим некоторые клинические примеры пациентов с интракраниальными менингиомами, оперированными с метаболической навигацией.

### **Клиническое наблюдение 5**

Пациентка С., 37 лет, с конвекситальной менингиомой (Grade I) правой теменной области. В клинике отмечалась общемозговая симптоматика. Произведена костно-пластическая трепанация, удаление менингиомы и пораженной ТМО. При включении флуоресцентного режима отмечалась яркая флуоресценция участков ТМО по краям матрикса и участки флуоресценции на адвентиции сосудов в ложе удаленной менингиомы. Произведена дополнительная резекция ТМО с участками ее флуоресценции, пластика ТМО свободным надкостничным лоскутом. Биопсия флуоресцирующей адвентиции корковых сосудов не производилась из-за риска нарушения локального коркового кровотока. Заживление раны — первичным натяжением. Течение послеоперационного периода — без особенностей. Радикальность операции — Simpson II (Рисунок 10).



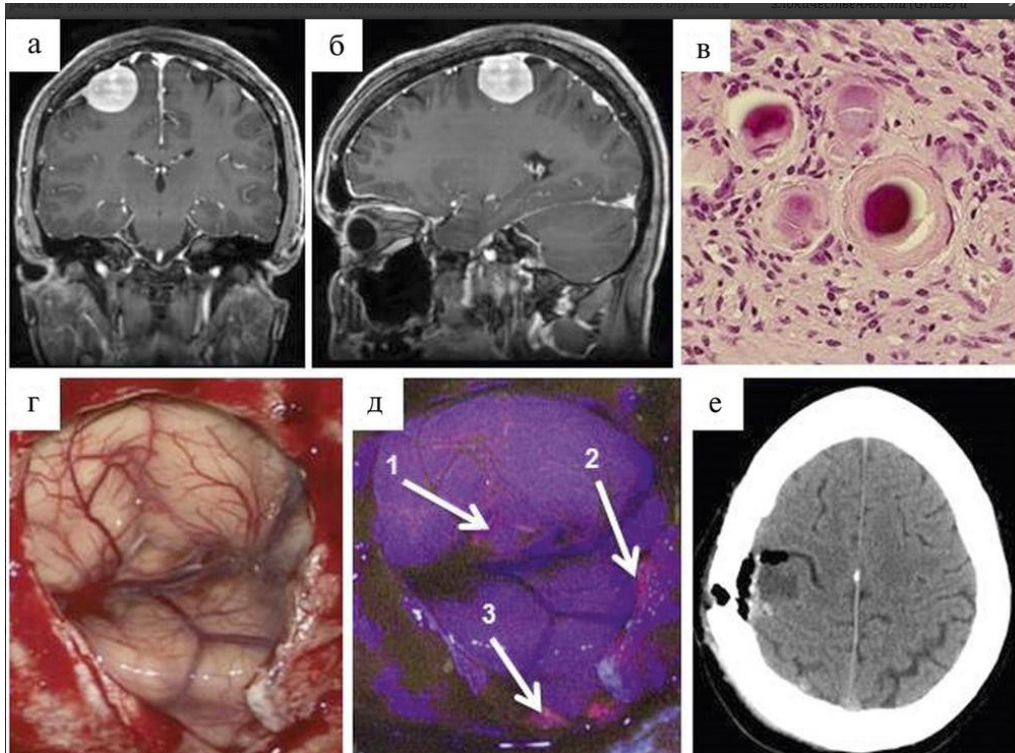


Рисунок 10 - Пациентка 63 лет с менингиомой правой теменной области: а, б — предоперационная магнитно-резонансная томограмма в T1 режиме с контрастированием, коронарный и сагиттальный срезы; в — гистологический препарат опухоли; г, д — интраоперационная картина в белом свете и флуоресцентном режиме микроскопа BLUE 400 соответственно, стрелками указаны участки инвазии опухолевыми клетками интимы сосудов (стрелка 1) и ТМО (стрелки 2 и 3); е — послеоперационная компьютерная томограмма.

### **Флуоресцентная диагностика в хирургии метастазов различных раков в головной мозг**

#### *Общая характеристика флуоресцентного эффекта*

Метаболическая навигация использована нами у 63 пациентов с интракраниальными метастазами. Видимая флуоресценция регистрировалась в 61 (84,7%) из 72 опухолевых очагов, из них слабая – в 14 (22,9%), умеренная – в 16 (26,3%), выраженная – в 31 (50,8%). Отсутствие флуоресценции наблюдалось в 11 (15,3%) очагов (Таблица 6).

Таблица 6 - Распределение интенсивности флуоресценции метастазов

Группа	Наличие флуоресценции		Интенсивность флуоресценции		
	Да	Нет	Слабая	Умеренная	Выраженная
	Первичный очаг				
Рак легкого	21	5	0	4	<b>17</b>
Рак молочной железы	18	2	9	5	<b>4</b>
Другое	22	3	5	7	10
	Интраоперационное кровотечение				
Есть кровотечение	20	4	9	5	<b>6</b>
Нет кровотечения	41	7	5	11	<b>25</b>
	Радиохирургия до операции				
РХ проводилась	14	3	9	3	<b>2</b>
РХ не проводилась	39	7	5	5	<b>29</b>
Всего очагов: 72 (100%)	61	11	14	16	31

Выраженная флуоресценция значительно чаще встречалась при метастазах рака легкого по сравнению с раком молочной железы ( $p < 0,05$ ).

Значительно снижают флуоресцентный эффект такие факторы, как наличие интраоперационного кровотечения ( $p < 0,05$ ), так и сроки с момента предшествующего радиохирургического лечения ( $p < 0,05$ ). Сроки проведения радиохирургии составили от 1 суток до 35 месяцев.

Медиана общей выживаемости пациентов с несветящимися и слабо светящимися метастазами составила 703 дня (95% ДИ: 521-885 дней), аналогичный показатель для умеренно/выраженно флуоресцирующих узлов - 457 дней (95% ДИ: 315-600 дней). При этом достоверной разницы между данными группами не получено ( $p = 0,148$ ). Общая выживаемость пациентов с метастатическим поражением головного мозга в зависимости от интенсивности флуоресценции представлена в Таблице 7.

Таблица 7 - Общая выживаемость пациентов с метастатическим поражением головного мозга в зависимости от интенсивности флуоресценции

Характеристика свечения	Количество пациентов	Количество летальных исходов	ОВ
Не светится/слабо светится	16	6	703 дня (95% ДИ: 521-885 дней)
Умеренное/яркое свечение	25	17	457 дней (95% ДИ: 315-600 дней).

**Исследование свечения флуоресцирующего ложа у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и интракраниальными метастазами**

Выполнено исследование свечения флуоресцирующего ложа у 75 пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (21- анапластическая астроцитома, 8 – анапластическая олигоденроглиома, 46 - глиобластом). У 50 из них при визуальной оценке ложа удаленной опухоли в белом свете остатков опухоли не выявлено. При этом у 32 (64%) из 50 пациентов выявлено свечение перифокальной зоны опухоли в ложе: выраженное - у 19, умеренное – у 8, слабое – у 5 (Таблица 8, Рисунок 11).

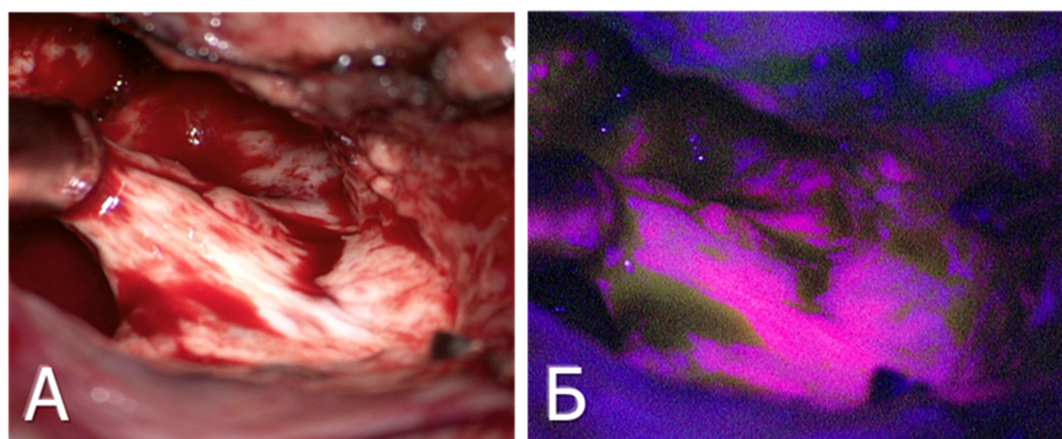


Рисунок 11 - Флуоресценция в ложе удаленной глиобластомы (Б), в белом свете остатков опухоли не выявлено (А)

При выраженном свечении в ложе удаленных глиом высокой степени злокачественности частота выявления опухолевых клеток в биоптатах составила 85% ( $p=0,001$ ).

Таблица 8 - Связь флуоресценции в ложе удаленных глиом высокой степени злокачественности и наличия опухолевых клеток в биоптатах

Интенсивность флуоресценции	Опухолевые клетки в ложе присутствуют	Опухолевые клетки в ложе отсутствуют	Всего
Слабая	1	4	5
Умеренная	2	6	8
Выраженная	17	2	19
Итого:	20	12	32

Связь флуоресценции в ложе удаленной опухоли и наличия/отсутствия опухолевых клеток, а также ROC кривая представлены на рисунке 12. При выраженном свечении чувствительность обнаружения опухолевых клеток в ложе составила 74%, специфичность – 92,5%.

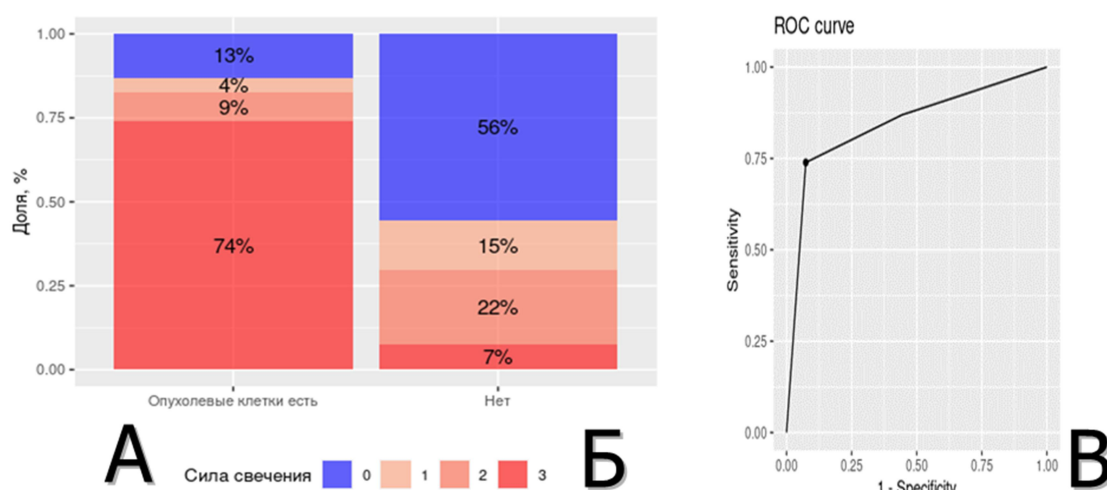


Рисунок 12 - Связь флуоресценции в ложе удаленных HGG глиом и наличия (А) или отсутствия (Б) в ней опухолевых клеток. В – ROC кривая. 0 – отсутствие свечения, 1 – слабое свечение, 2 – умеренное свечение, 3 – выраженное свечение

Из 63 пациентов с оперированными метастазами ложе удаленных метастазов флуоресцировало у 56 (89%). При этом множественные биопсии из ложа для оценки наличия или отсутствия в нем опухолевых клеток выполнены у 22 пациентов с флуоресцирующим ложем.

Всего исследовано 48 биоптатов (22 пациентов) из ложа удаленных

метастазов. При этом в 25 (52,1%) биоптатах в зоне флуоресценции выявлены опухолевые клетки, в остальных - опухолевые клетки не выявлены.

### Клиническое наблюдение 6

Ж., 60 лет. Множественные метастазы рака молочной железы в головной мозг. Во время операции отмечалась слабая флуоресценция ложа удаленной опухоли со взятием дополнительной биопсии из зоны свечения (опухолевые клетки не выявлены). Скорее всего, флуоресценция в ложе была обусловлена синтезом протопорфирина IX в отечной мозговой ткани (Рисунок 13).

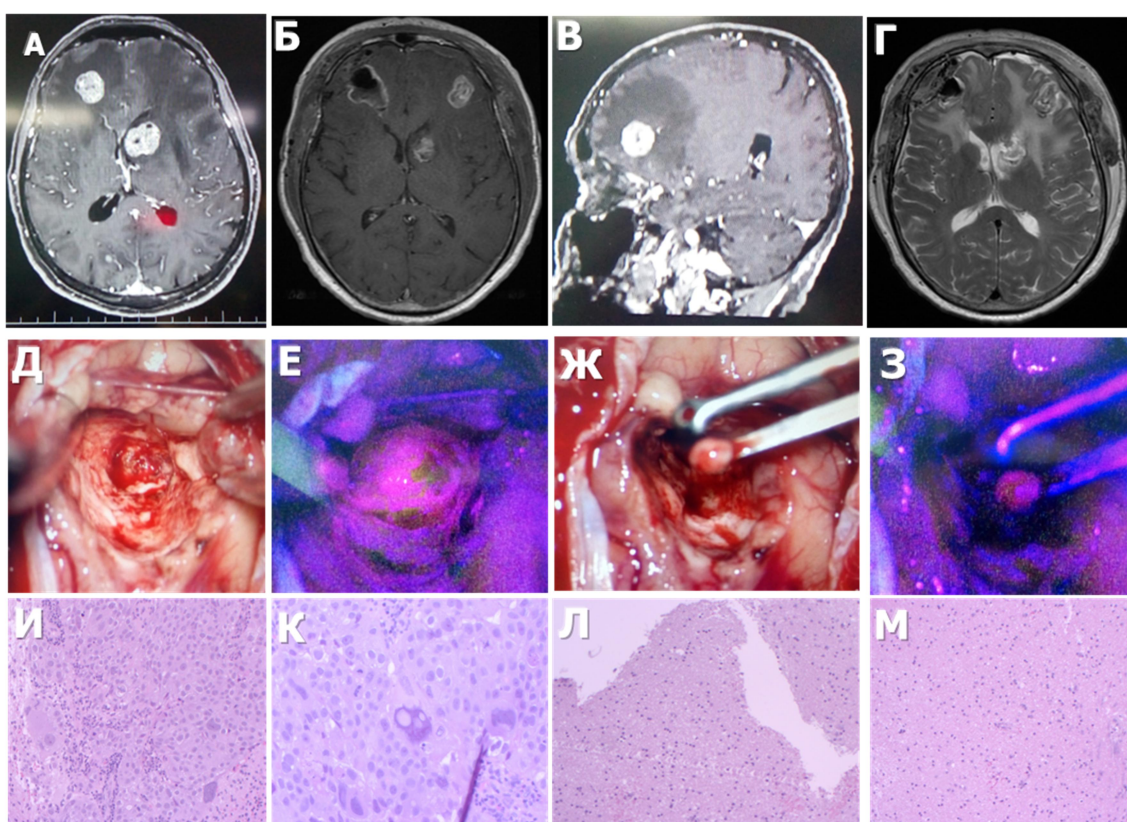


Рисунок 13 - Клиническое наблюдение 6. А, Б: дооперационные МРТ с контрастированием (аксиальные срезы); В - сагиттальный срез в режиме Т1 с контрастированием; Г - послеоперационная МРТ в режиме Т2; Д и Е - интраоперационные фотографии в белом и флуоресцентном режимах микроскопа в конце основного этапа удаления узла; Ж и З - фотографии при взятии дополнительной биопсии из ложа; И, К, Л, М - патоморфологическое исследование. И, К - материал основного опухолевого узла (И - увеличение X100, К – X 200); Л и М - содержимое флуоресцирующих зон в ложе удаленных узлов – мозговая ткань, опухолевых клеток во флуоресцирующем ложе удаленного метастаза не выявлено.

Как видно из наблюдения, в ложе удаленного метастаза отмечается яркое свечение. Выполнено взятие дополнительных биопсий из данного участка (в пинцете – биоптат, который флуоресцирует), опухолевые клетки в полученном биоптате не обнаружены.

### **Лазерная спектроскопия в хирургии интракраниальных менингиом и метастазов**

Количественная спектроскопия выполнена у 46 пациентов с интракраниальными менингиомами и метастазами. Лазерная спектроскопия выявила накопление протопорфирина IX в 11 из 46 наблюдений с отсутствием видимого свечения в окулярах микроскопа (23,9%).

Лазерная спектроскопия у пациентов с интракраниальными менингиомами показала, что индекс накопления протопорфирина IX варьировал от 9,39 до 121,93 у.е., в среднем составив 39,92 у.е. В зоне гиперостоза интракраниальных менингиом индексы накопления протопорфирина IX были значимо ниже, чем в солидной части опухоли ( $p=0,04$ ) (Рисунок 14).

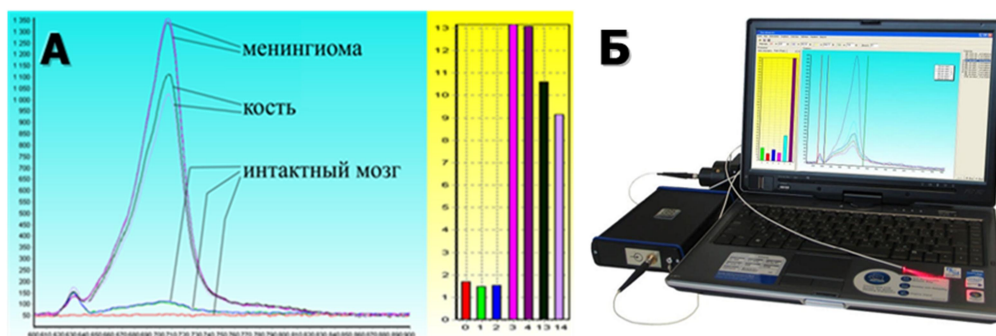


Рисунок 14 - Показатели спектроскопии при удалении интракраниальной менингиомы в солидной части опухоли и зоне гиперостоза: А – спектрограммы, Б – внешний вид спектроанализатора

У пациентов с интракраниальными метастазами уровень протопорфирина IX был значимо ниже, чем при менингиомах (средние значения 17,5 против 39,92 у.е., соответственно). При наблюдении выраженного (ярко-красного)

свечения при интракраниальных метастазах средний индекс флуоресценции составил 35 у.е., умеренного (розового) – 18,5 у.е., слабого (бледно-розового) – 9 у.е., при отсутствии видимого свечения средний индекс флуоресценции составил 7,5 у.е. Фоновый уровень накопления протопорфирина IX был 2 у.е. (Таблица 9).

Таблица 9 - Показатели соответствия накопления протопорфиринов при исследовании флуоресценции интракраниальных метастазов (солидная часть) через окуляры микроскопа и методом лазерной спектроскопии

Видимая флуоресценция	Количество наблюдений, (%)	Данные спектроскопии (солидная часть), у.е.	
		средняя	разброс
Отсутствует	6 (27,2%)	7,5	6-9
Слабая (бледно-розовая)	3 (13,6%)	9	8-11
Умеренная (розовая)	4 (18,1%)	18,5	15-22
Выраженная (ярко-красная)	9 (40,9%)	35	22-42
ИТОГО:	22 (100%)	17,5	6-42

В хирургии интракраниальных менингиом и метастазов выявлена достоверная корреляционная связь между качественными оценками флуоресценции через микроскоп и показателями количественного накопления ПП IX, полученными с помощью лазерной спектроскопии ( $r=0,82$ ;  $p<0,001$ ) (Рисунок 15).

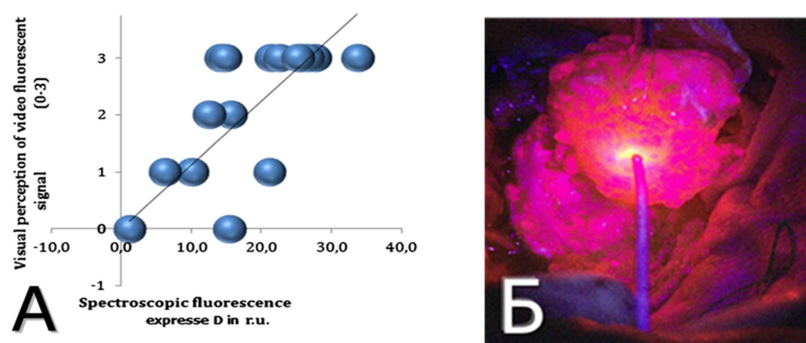


Рисунок 15 - Корреляция между флуоресценцией в микроскопе и спектроскопией при удалении интракраниальных менингиом и метастазов (А), спектроскопия при удалении интракраниальной менингиомы (Б)

## Фундаментальные исследования флуоресцентного эффекта в нейроонкологии и перспективы развития метода

Всего для исследования было выбрано 6 клеточных культур глиом человека (3 флуоресцентно-положительные глиобластомы, 2 флуоресцентно-негативные олигодендроглиомы, 1 флуоресцентно-негативная диффузная астроцитома).

При анализе флуоресценции 3 флуоронегативных клеточных культур с помощью конфокальной микроскопии были обнаружены группы флуоресцирующих клеток. Флуоропозитивные и флуоронегативные клеточные культуры отличались в количестве фермента копропорфириноксидазы в 6 раз, а по скорости пролиферации клеток – в 12 раз.

Построены кривые синтеза протопорфиринов в клеточных культурах, на которых четко видны различные скорости синтеза, при этом в изначально флуоронегативных глиомах пики концентраций протопорфиринов приходятся на интервал от 8 до 16 часов после добавления в культуры 5-АЛК (Рисунок 16).

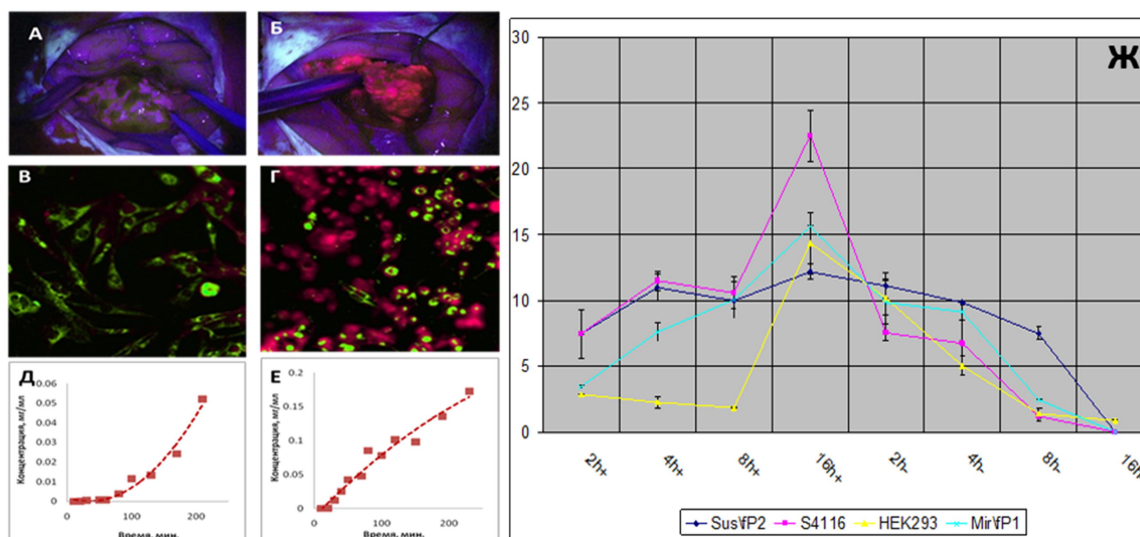


Рисунок 16 - Изучение флуоресцентных свойств глиом и полученных из них клеточных культур (А-Е): выявляется 2 типа накопления и синтеза протопорфирина клетками глиом: медленный в культуре при флуоресцентно-негативной диффузной астроцитоме (Д) и быстрый – при флуоресцирующей культуре глиобластом (Е). Ж: график скорости накопления флуоресцирующих протопорфиринов в ответ на добавление 5-АЛК через 2, 4, 8 и 16 часов.



После 8-16 часов инкубации в присутствии 5-АЛК все исследованные нами культуры, достигали локального максимума, что может служить поводом для дальнейших исследований и последующей возможной рекомендации относительно увеличения промежутка между приемом пациентом препарата, содержащего 5-АЛК и оперативным вмешательством.

## ВЫВОДЫ

1) Метаболическая навигация с применением микроскопа имеет высокую чувствительность при микрохирургических операциях (в том числе повторных) при анапластических глиомах (65% в целом, яркое свечение – 58%), глиобластомах (94% в целом, яркое свечение - 53%), интракраниальных менингиомах (94% в целом, яркое свечение – 64%). 5-АЛК имеет существенные ограничения в чувствительности при диффузных глиомах (46% в целом, яркое свечение – 27%) и метастазах в головном мозге (87% для солидной части, 52% для ложа, яркое свечение – 51%).

2) Факторы, достоверно влияющие на флуоресцентный эффект при глиомах головного мозга включают: объем контрастирующейся части опухоли (пороговое значение 37,5 см<sup>3</sup>), уровень кровотока по данным ASL перфузии (пороговое значение TBF 164,44 мл/100г/мин), метаболическая активность опухоли по данным ПЭТ с метионином до операции (более 2,2 ед), статус мутации IDH 1 (-), гистологические данные (олигоденроглиомы светились чаще астроцитом), а также прием противосудорожных препаратов до операции. Частота флуоресцентного эффекта при глиомах значимо не зависела от факта повторной операции (80,9%).

3) Метаболическая навигация позволяет выявить фокусы анаплазии при резекции диффузных глиом (25,6%), при этом плотность ядер клеток и пролиферативный индекс во флуоропозитивных зонах глиом Grade II-III достоверно выше, чем во флуоронегативных (в среднем 7,41% против 2,52%). Яркая флуоресценция биоптата опухоли при СТБ является надежным

предиктором информативности стереотаксической биопсии (83%).

4) При исследовании флуоресценции глиом, расположенных вблизи двигательных зон коры и пирамидного тракта, в 35% случаев выявлено полное совпадение функциональных зон и участков флуоресценции опухоли, в 24% – частичное и в 41% – совпадение отсутствовало. При локализации злокачественных глиом вблизи речевых зон коры и длинных ассоциативных трактов у 15% пациентов отмечается наличие остаточного свечения инфильтративной части опухоли с инвазией в функционально значимые зоны и невозможностью их дальнейшей резекции.

5) При анализе послеоперационной МРТ - волюметрии при злокачественных глиомах, оперированных с 5-АЛК, частота тотальных/субтотальных резекций контрастирующейся части опухоли составляет 78%, а не контрастируемой - только 12 %. Значимое влияние на радикальность операции в хирургии глиом с использованием метаболической навигации оказали немодифицируемые факторы, такие как: локализация опухоли в лобной доле, инвазия глубинных структур, объем контрастируемой и, особенно, не контрастируемой частей опухоли, по данным дооперационной МРТ. Медиана общей выживаемости пациентов с глиобластомами, оперированными с 5-АЛК, составила 22 месяцев, медиана безрецидивного периода – 10 месяцев. Остаточная флуоресценция и степень ее выраженности не влияла на общую выживаемость пациентов со злокачественными глиомами. Стойкий неврологический дефицит в послеоперационном периоде отмечался у 10,5% пациентов.

6) Метаболическая навигация имеет максимальную чувствительность при интракраниальных менингиомах (94 % для солидной части и 42% - для гиперостозов). Яркая флуоресценция отмечалась у 64% пациентов, умеренная — 24% и слабая — у 12% пациентов. Grade опухоли, ее локализация, гистологический подтип, факт повторной операции значимо не влияли на флуоресцентный эффект. Несмотря на то, что опухоль является вне мозговой и хорошо отличается в белом свете от мозговой ткани, флуоресценция позволяет

выявить зоны дополнительного поражения костных структур, твердой мозговой, арахноидальной оболочек в 36% случаев.

7) Флуоресценция отмечается у 87% пациентов с интракраниальными метастазами, из них слабая – в 23%, умеренная – в 26%, выраженная – в 51% случаев. На степень свечения метастазов в головной мозг достоверно влияет первичный источник, время с момента радиохирургического воздействия и наличие интраоперационного кровотечения.

8) Метаболическая навигация является высокоэффективным и надежным методом выявления инфильтративной части глиом высокой степени злокачественности, скрытой при операциях только в белом свете. При наличии в ложе удаленной опухоли яркого свечения в 85% случаев в нем выявляются опухолевые клетки. Несмотря на высокую частоту свечения метастатических узлов (87%) имеется существенное ограничение в использовании метаболической навигации при данной патологии из-за частого отсутствия опухолевых клеток во флуоресцирующей ложе (48%).

9) Установлена четкая корреляция между видимой флуоресценцией опухолей в микроскопе и показателями лазерной спектроскопии при удалении интракраниальных менингиом и метастазов. Количественные показатели накопления протопорфиринов значительно выше в менингиомах (до 130 у.е.) относительно метастазов (до 40 у.е.). У пациентов с интракраниальными менингиомами и метастазами при отсутствии видимого свечения опухоли в микроскопе (вследствие кровотечения или при низком исходном уровне синтеза протопорфирина IX в опухоли) отмечалось повышение уровня его накопления, по данным лазерной спектроскопии, во всех случаях.

10) В результате изучения флуоресценции в культурах глиом обнаружены единичные флуоресцирующие клетки в изначально флуоресцентно-негативных клеточных культурах глиом головного мозга человека, а синтез протопорфирина IX в них проходил с меньшей скоростью (пик их накопления отмечался в промежутке от 8 до 16 ч). Сравнительный уровень фермента CPOX оказался в 6 раз выше в флуоресцентно-положительных клеточных культурах,

чем в флуоресцентно-отрицательных, а скорость пролиферации клеток - в 12 раз выше в клеточных культурах, полученных из образцов опухоли, проявивших интраоперационную флуоресценцию.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1) Метаболическую навигацию с 5-АЛК рекомендуется использовать с микроскопом, оснащенным встроенным флуоресцентным модулем, для качественной оценки свечения через окуляры или с помощью внешних модулей. Для количественной оценки используется лазерная спектроскопия. Рекомендуемая дозировка 5-АЛК составляет 20 мг/кг per os за 2-4 часа до оперативного вмешательства, так как при данной дозировке побочные эффекты встречаются редко и носят легкий характер. При слабом свечении опухоли для облегчения детекции флуоресценции рекомендуется выключение света в операционной. Метаболическая навигация противопоказана при значительном повышении ферментов печени, беременности, лактации и порфирии.

2) Метаболическая навигация с применением микроскопа с флуоресцентным модулем показана при микрохирургических резекциях анапластических глиом, глиобластом и интракраниальных менингиом, в том числе при повторных операциях. Флуоресцентная диагностика имеет существенные ограничения при диффузных глиомах и интракраниальных метастазах.

3) При использовании метаболической навигации необходимо учитывать ограничения метода: флуоресценция не визуализируется под свертками крови ввиду ее высокой оптической плотности и под гемостатическим материалом; наличие слабо, неомогенно светящихся или несветящихся опухолей; флуоресценция снижается в процессе длительного и частого переключения микроскопа ввиду фотобликинга («выбеливания»); после применения биполярной коагуляции эффект свечения не виден под слоем коагуляционного струпа.

4) После вскрытия ГМО и визуализации коры головного мозга микроскоп переключается во флуоресцентный режим, что позволяет выявить распространение опухоли на кору мозга, уточнить место и размеры кортикотомии. Далее нейрохирург при удалении основной части опухоли периодически переключает белый свет микроскопа на флуоресцентный режим и обратно.

5) Перед переключением микроскопа во флуоресцентный режим необходимо удалить из раны сгустки крови путем орошения раны физиологическим раствором, а при продолжающемся кровотечении – выполнить этапный гемостаз.

6) При микрохирургической резекции злокачественных глиом при отсутствии опухоли в белом свете микроскопа метод метаболической навигации необходимо использовать перед этапом окончательного гемостаза с целью контроля радикальности удаления не контрастируемой части опухоли. При наличии выраженного свечения резекцию необходимо продолжить даже в случае отсутствия остатков опухоли в белом свете, при этом удаление остаточной зоны свечения в конце резекции злокачественной глиомы проводят в зависимости от функциональной значимости данной зоны.

7) При глиомах высокой степени злокачественности, локализованных в функционально значимых зонах (двигательных и речевых), применение метаболической навигации необходимо сочетать с нейрофизиологическим картированием. При операциях в речевых зонах, при относительно сохранной речевой функции до операции, метаболическую навигацию необходимо сочетать с краниотомией в сознании. В первую очередь резекцию необходимо проводить во флуоресцирующей части глиомы, расположенной вне функционально значимых зон. При появлении речевых нарушений или моторных ответов во время резекции опухоли удаление должно быть остановлено даже при наличии остаточного свечения опухоли.

8) Метаболическую навигацию с 5-АЛК рекомендуется использовать для выявления зон анаплазии в структуре глиом Grade II-III, а при выявлении

фокуса свечения глиомы следует выполнить прицельную биопсию из зоны свечения для получения биоптата с максимально высокой пролиферативной активностью и плотностью ядер клеток. При этом флуоресцирующий фокус может иметь гистологию как Grade II, так и Grade III.

9) Метаболическая навигация является полезным инструментом для проверки информативности биоптатов при заборе гистологического материала для срочной и окончательной биопсии в хирургии глиом высокой степени злокачественности.

10) Индекс накопления, по данным ПЭТ с метионином до операции более 2,2 ед., высокие показатели кровотока в опухоли, по данным бесконтрастной ASL перфузии (TBF 164,44 мл/100г/мин,  $s=111,67$ ), средний объем контрастирующейся части опухоли более 37,5 см<sup>3</sup>, наличие олигодендроглиомы, степень злокачественности по Grade, статус IDH 1 мутации - являются надежными предикторами свечения глиомы во время операции.

11) Применение метаболической навигации с использованием флуоресцентной лампы микроскопа показано при проведении стереотаксической биопсии злокачественных глиом и лимфом. При ярком свечении отобранный биоптат следует отдать патоморфологу для исследования, при этом в 83 % случаев в светящемся биоптате имеются опухолевые клетки (т.е. биопсия информативна).

12) Использование метаболической навигации в хирургии интракраниальных менингиом показано для выявления остаточных фрагментов опухоли и поражения костных структур, твердой мозговой и арахноидальной оболочек.

13) В хирургии интракраниальных метастазов применение метаболической навигации ограничено высокой частотой неспецифического свечения в ложе удаленных опухолей (48%) несмотря на высокую частоту свечения солидной части опухоли (84,7%), включая метастазы рака легкого, молочной железы, почки и меланомы. Выполнение супратотальной резекции

метастатических узлов обосновано при выявлении опухолевых клеток в ложе удаленной опухоли и при функциональной дозволенности.

14) Метод лазерной спектроскопии полезен при наличии крови в операционной ране, при слабом или отсутствующем свечении интракраниальных менингиом и метастазов в окулярах микроскопа. При отсутствии флуоресцентного модуля микроскопа спектроскопия может быть использована как самостоятельная методика измерения. Для удобства измерений во время операции удобно использовать двухканальный аспиратор с каналом для спектрального волокна.

15) В связи с наличием синтеза протопорфирина во флуоресцентно негативных клетках глиом и его меньшей скоростью, требуется отдельное исследование об изменении времени приема препарата 5-АЛК перед операцией на более раннее у пациентов с не контрастирующимися глиомами головного мозга.

16) В отдельных случаях метаболическая навигация может использоваться при удалении глубинно расположенных опухолей с целью поиска зоны интереса в глубине операционной раны.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### *МОНОГРАФИИ*

1. **Горяйнов С.А.**, Потапов А.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А.. Флуоресцентная навигация и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга. // М., «Медиа Сфера», 2014. 151 с.
2. Potapov A. A., **Goryaynov S.A.** 5-АЛК fluorescence navigation and laser spectroscopy in brain tumor resection. (Brain Tumors Imaging), под. ред. проф. М. Saami, Германия, 2016, стр. 165-183.

### *ЗАРУБЕЖНЫЕ СТАТЬИ*

1. **Goryaynov S.A.**, Widhalm G., Goldberg M.F., Chelushkin D., Spallone A., Chernyshov K.A., Ryzhova M., Pavlova G., Revischin A., Shishkina L., Jukov V., Savelieva T., Victor L., Potapov A. The Role of 5-АЛК in Low-Grade Gliomas and

the Influence of Antiepileptic Drugs on Intraoperative Fluorescence. *Front Oncol.* 2019 May 22;9:423. doi: 10.3389/fonc.2019.00423.

2. **Goryaynov S.A.**, Okhlopkov V.A., Golbin D.A., Chernyshov K.A., Svistov D.V., Martynov B.V., Kim A.V., Byvaltsev V.A. Fluorescence Diagnosis in Neurooncology: Retrospective Analysis of 653 Cases. *Front Oncol.* 2019 Sep 6;9:830. doi: 10.3389/fonc.2019.00830.

3. Pustogarov N., Pantelev D., **Goryaynov S.A.**, Ryabova A.V., Rybalkina E.Y., Revishchin A., Potapov A.A., Pavlova G. Hiding in the Shadows: CPOX Expression and 5-AJK Induced Fluorescence in Human Glioma Cells. *Mol Neurobiol.* 2016 Sep 19.

4. Potapov A.A., **Goryaynov S.A.**, Okhlopkov V.A., Shishkina L.V., Loschenov V.B., Savelieva T.A., Golbin D.A. Laser biospectroscopy and 5-AJK fluorescence navigation as a helpful tool in the meningioma resection. *Neurosurg Rev.* 2016 Jul;39(3):437-47. doi: 10.1007/s10143-015-0697-0. Epub 2016 Feb 18.

5. Potapov A. A., Nazarov V.V., **Goryaynov S.A.**, Okhlopkov V.A., Shishkina L.V., Shurkhay V.A., Loschenov V.B., Saveleva T.A., Kuzmin S. G., Chumakova A.P. A case of brain abscess mimicking cystic brain tumor and showing intraoperative 5-aminolevulinic acid fluorescence (case report). *J. Chirurgia* 2014; 27: 257-260с.

6. T A Savelieva, I D Romanishkin, Yu S Maklygina, P V Grachev, N A Kalyagina, A V Borodkin, A V Orlov, B A Tsarukaev, A A Aristov, A V Kosyrkova, **Goryajnov S.** Optical biopsy: fundamentals and applications in neurosurgery/ *Journal of Physics: Conference Series*, Volume 2058, 4th International Symposium and School for young scientists on «Physics, Engineering and Technologies for Bio-Medicine» (PhysBioSymp 2019) 26-30 October 2019, Moscow, Russia.

#### *СТАТЬИ В ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЖУРНАЛАХ*

1. Современные молекулярные подходы к диагностике и лечению низкодифференцированных глиом / Павлова Г.В., Баклаушев В.П., Иванова М. А., **Горайнов С.А.**, Рыбалкина Е.Ю., Копылов А.М., Чехонин В.П., Потапов А. А., Коновалов А.Н. // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* – 2014. - № 1. – С. 85-100.



2. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия при повторных операциях по поводу глиом головного мозга / **Горяйнов С.А.**, А. А. Потапов, Д.И. Пицхелаури, Г.Л. Кобяков, В.А. Охлопков, А.Г. Гаврилов, В. А. Шурхай, В.Ю. Жуков, Л.В. Шишкина, В.Б. Лощенов, Т.А. Савельева, С.Г. Кузьмин, А.П. Чумакова, А. Spallone. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2014. - № 2.- С. 22-31.
3. Антитела к коннексину-43 в интраоперационной диагностике экспериментальных низкодифференцированных глиом / Юсубалиева Г.М., Зоркина Я.А., В.П. Баклаушев, О.И. Гурина, **С.А. Горяйнов**, Е.В. Александрова, В.Ю. Жуков, Т.А. Савельева, А.А. Потапов, В.П. Чехонин. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. - 2014. - №3. - С.3-13.
4. Современные технологии и фундаментальные исследования в нейрохирургии/ Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Александрова Е.В., Гаврилов А.Г., **Горяйнов С.А.**, Данилов Г.В. // Вестник РАН. - 2015. - № 4. - С. 299-310.
5. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга / Потапов А.А., **Горяйнов С.А.**, Охлопков В.А., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Жуков В.Ю., Гольбин Д.А., Свистов Д.В., Мартынов Б.В., Кривошапкин А.Л., Гайтан А.С., Анохина Ю.Е., Варюхина М.Д., Гольдберг М.Ф., Кондрашов А.В., Чумакова А.П. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2015. - №5. – С. 91-101.
6. Опыт использования флуоресцентной навигации и лазерной спектроскопии с применением 5-аминолевулиновой кислоты в хирургии опухолей головного мозга / Потапов А.А., **Горяйнов С.А.**, Охлопков В.А., Жуков В.Ю., Чумакова А.П., Шишкина Л.В., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Варюхина М.Д., Гольдберг М.Ф. // Вестник РФФИ. - № 2. - апрель–июнь 2016. - С. 50-62.
7. Краниотомия в сознании / Кобяков Г.Л., Лубнин А. Ю., Куликов А.С., Гаврилов А.Г., **Горяйнов С.А.**, Поддубский А.А., Лодыгина К. С. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2016. - №1. - 107-116 С.

8. Интраоперационное картирование длинных ассоциативных трактов в хирургии глиом доминантной по речи лобной доли / Жуков В.Ю., **Горяйнов С. А.**, Буклина С.Б., Вологодина Я.О., Баталов А.И., Огурцова А.А., Куликов А.С., Кобяков Г.Л., Ситников А.Р., Чернышов К.А., Чёлушкин Д.М., Захарова Н.Е., Потапов А.А. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2018. - №5. – С.5-20.
9. Диффузионно-тензорная трактография и интраоперационный нейрофизиологический мониторинг в хирургии внутримозговых опухолей /Жуков В.Ю., **Горяйнов С.А.**, Огурцова А.А., Агеев И.С., Процкий С.В., Пронин И.Н., Тоноян А.С., Кобяков Г.Л., Ненашев Е.А., Смирнов А.С., Баталов А.И., Потапов А.А. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2016. - №1. – С. 5-18.
10. Интраоперационная флуоресцентная диагностика в хирургии интракраниальных менингиом: анализ 101 наблюдения / Потапов А.А., **Горяйнов С.А.**, Данилов Г.В., Чёлушкин Д.М., Охлопков В.А., Шиманский В. Н., Бешплав Ш.Т., Пошатаев В.К., Шишкина Л.В., Захарова Н.Е., Spallone А., Савельева Т.А., Лощенов В.Б. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.- 2018. - №2. – С. 17-29.
11. Бесконтрастная ASL-перфузия в предоперационной диагностике супратенториальных глиом / Баталов А.И., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л., Фадеева Л.М., **Горяйнов С.А.**, Баев А.А., Шульц Е.И., Челушкин Д.М., Потапов А.А., Пронин И.Н./ //Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.- 2018. - №6. – С. 15-22.
12. Синдром Ли-Фраумени у пациента со множественными анапластическими олигодендроглиомами головного мозга (клиническое наблюдение и обзор литературы) / Потапов А.А., Абдилатипов А.А., Охлопков В.А., Гаврилов А.Г., Захарова Н.Е., **Горяйнов С.А.**, Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В., Кравчук А.Д., Куликов А.С., Шугай С.В., Никитин П.В., Баталов А.И., Шельгин Ю.А., Любченко Л.Н., Алиев М.Д., Спаллоне А. //Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.- 2018. - №4. – С. 87-96.

13. Спектроскопия спонтанного комбинационного рассеяния для ex vivo диагностики внутричерепных опухолей / Романишкин И.Д., Бикмухаметова Л.Р., Савельева Т.А., **Горайнов С.А.**, Косырькова А.В., Охлопков В.А., Гольбин Д.А., Полетаева И.Ю., Потапов А.А., Лощенов В.Б. // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 4–12.
14. Интраоперационная флуоресценция сосудов в структуре глиобластом головного мозга и их гистологическая характеристика / Потапов А.А., Чобулов С.А., Никитин П.В., Охлопков В.А., **Горайнов С.А.**, Косырькова А.В., Маряхин А.Д., Чёлушкин Д.М., Рыжова М.В., Захарова Н.Е., Баталов А.И., Пронин И.Н., Данилов Г.В., Савельева Т.А., Лощенов В.Б., Яшин К.С., Чехонин В.П.// Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2019. - № 6. – С. 21-34.
15. Визуальная флуоресценция в комбинации с лазерной спектроскопией в хирургии спинальных интрамедуллярных опухолей / Коновалов Н.А., Тимонин С.Ю., Зеленков П.В., **Горайнов С.А.**, Асютин Д.С., Закиров Б.А., Капровой С.В. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2020. - № 6. – С. 5-14.
16. Применение флуоресцентной диагностики в хирургии менингиом задней черепной ямки / Шиманский В.Н., Карнаухов В.В., Тяншин С.В., Пошатаев В.К., Шевченко К.В., Потапов А.А., **Горайнов С.А.** // Хирургия опухолей головы и шеи. - 2021. - Том 9, №3.– С. 79-88.

#### **Патенты Российской Федерации:**

1. Патент РФ № 2497558 «Способ проведения интраоперационной комбинированной спектроскопической диагностики опухолей головного и спинного мозга»
2. Патент РФ № 115776 «Наконечник нейрохирургического аспиратора с встроенными каналами для спектрального, видео и электрофизиологического контроля с функцией шпателя»
3. Патент РФ № 183278 «Устройства для нейрохирургической аспирации со спектроскопическим и электрофизиологическим контролем»
4. Патент РФ № 2529629 «Устройство для биопсии паренхиматозных органов с одновременным спектроскопическим контролем»

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СТБ - стереотаксическая биопсия

5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота

ПП IX – протопорфирин IX

ОВ – общая выживаемость

БВ – безрецидивная выживаемость

LGG – глиомы низкой степени злокачественности (low Grade gliomas)

HGG – глиомы высокой степени злокачественности (high Grade gliomas)

ФЗЗ - функционально значимые зоны

ЭС - электростимуляция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ФД – флуоресцентная диагностика

АЭП – антиэпилептические (противосудорожные) препараты

ТМО – твердая мозговая оболочка

ЛС – лазерная спектроскопия

РХ - радиохирurgia