

**АССОЦИАЦИЯ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ  
ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ХИРУРГИИ  
ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Клинические рекомендации обсуждены и  
утверждены на Пленуме Правления  
Ассоциации нейрохирургов России  
г. Санкт-Петербург, 16.04.2015 г

**Москва, 2015 г.**

### Авторский коллектив

Потапов Александр Александрович	Доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Горяйнов Сергей Алексеевич	Кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Охлопков Владимир Александрович	Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Жуков Вадим Юрьевич	Кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Кобяков Григорий Львович	Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Пицхелаури Давид Ильич	Доктор медицинских наук, заведующий отделением нейроонкологии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Чумакова Анастасия Петровна	Врач-ординатор НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Кривошапкин Алексей Леонидович	Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии Новосибирского государственного медицинского университета
Гайтан Алексей Сергеевич	кандидат медицинских наук, нейрохирург центра нейрохирургии и ангионеврологии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина»

### Определение понятий

**Стандарты** – общепризнанные принципы диагностики и лечения, которые подтверждены мультицентровыми проспективными рандомизированными исследованиями или результатами независимых крупных нерандомизированных проспективных и ретроспективных исследований.

**Рекомендации** – лечебные и диагностические мероприятия, рекомендованные к использованию большинством экспертов, которые рассматриваются как варианты выбора

лечения в конкретных клинических ситуациях. Данные подтверждены в нерандомизированных проспективных или ретроспективных исследованиях.

**Опции** – мнение отдельных авторитетных экспертов.

При создании данных рекомендаций был учтен опыт международных и российских исследований.

**Список сокращений:**

5-АЛК – 5-аминолевулиновая кислота

ПП IX– протопорфирин IX

ФД – флуоресцентная диагностика

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

КВ – контрастное вещество

СТБ – стереотаксическая биопсия

## 1. Введение

Рекомендации по проведению нейроонкологических операций включают максимальную резекцию опухоли с минимальным риском функциональных осложнений с обязательным использованием микрохирургической техники и интраоперационной оптики. Особую сложность представляет определение границ первичных внутримозговых опухолей (прежде всего, глиом), что обусловлено особенностями их инфильтративного роста вдоль миелинизированных нервных волокон и сосудов, приводящими к высокой частоте послеоперационных рецидивов. Достоверная информация относительно объема резецированной опухоли может быть получена путем интраоперационной визуализации. Решение этой проблемы реализуется, в основном, с помощью интраоперационной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, УЗ-сканирования и трехмерной безрамной ультразвуковой нейронавигации, нейронавигационных систем и различных комбинаций этих методов [Black P. et al., 1997; Парфенов В.Е. и соавт., 2004]. В настоящее время в хирургии глиом головного мозга высокой степени злокачественности применяется метаболическая флуоресцентная диагностика с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) [Stummer W., Novotny A. et al., 2000; Stummer W. et al., 2007; Potarov A.A. et al., 2008; Коновалов А.Н. и соавт., 2012; Горяйнов С.А. и соавт. 2013; 2014].

Хирургическое удаление производится для максимально возможного уменьшения объема опухоли с целью разрешения внутричерепной гипертензии и уменьшения

неврологического дефицита, а также проведения гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований. При локализации опухоли вблизи корковых речевых и двигательных зон с целью оптимального предоперационного планирования используется функциональная МРТ, а во время операции картирование коры мозга и проводящих путей [Жуков В.Ю., 2010; Duffau H. et al., 2013].

В 1947 году опубликовано первое клиническое сообщение о применении флуоресцеина во время нейрохирургических операциях при опухолях головного мозга у 46 пациентов, что до появления методов нейровизуализации способствовало более точному определению локализации опухоли во время оперативного вмешательства [Moore G., 1947; 1948]. Накопление флуоресцеина было связано с нарушением проницаемости гемато-энцефалического барьера, и при его введении могла окрашиваться как опухолевая ткань, так и прилегающие структуры.

Позднее появились сообщения по использованию индоцианина зеленого для интраоперационной флуоресцентной ангиографии и визуализации границ внутримозговых опухолей, а также в хирургии артерио-венозных мальформаций [Laws E.R., 1993; Martirosyan.N.L. et al., 2011; Jhawar S.S., Kato Y. et al., 2011].

В конце 90-ых годов появились первые данные о возможности применения 5-АЛК в нейрохирургии [Stummer W. et al., 1998; 2000]. В дальнейшем было доказано, что более интенсивное накопление ППХ в опухолевых клетках связано не только с увеличением проницаемости ткани для 5-АЛК, но и с усилением захвата 5-АЛК опухолевыми клетками, изменением активности ферментов, катализирующих трансформацию РрIX в гем [Nefti M. et al., 2011]. При введении препарата 5-АЛК внутрь наблюдается преимущественное накопление ППХ в ткани опухоли, а соотношение степени флуоресценции опухоли и окружающей нормальной ткани достигает максимума (от 10:1-15:1 до 20/1-50/1) через 2 часа после введения [Stepp H., Beck T. et al., 2007].

Показано, что неоднородная аккумуляция ПП IX обусловлена неоднородностью глиомы и она более высокая в анапластических участках, обладающих высоким пролиферативным потенциалом, что позволяет идентифицировать наиболее агрессивные участки опухоли [Valdes P.A. et al., 2011]. Препарат 5-АЛК обладает низкой токсичностью, в ходе экспериментальных и клинических исследований не получено ни одного случая летального исхода или нарушения функции внутренних органов. При рандомизированном исследовании в 17 центрах Германии на примере 322 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга было доказано, что в подгруппе, оперированной с использованием 5-АЛК, отмечалось достоверное увеличение частоты

полного удаления контрастирующейся части опухоли (gross total resection) в 2 раза с 35% до 65%. При этом частота 6-месячной выживаемости пациентов также статистически значимо увеличилась с 21% до 41% по сравнению с группой пациентов, оперированных без использования ФД [Stummer W. et al., 2006].

## **2. Применение флуоресцентного препарата 5-АЛК и необходимое техническое оснащение операционной**

Препарат обычно вводится перорально в дозировке 20 мг/кг в 50 мл питьевой воды за 2-3 часа до подачи пациента в операционную [Stummer W. et al., 1998]. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 4 часа после приема препарата [Webber J., Kessel D. et al., 1997]. После приема препарата необходимо ограничение инсоляции в течение 48 часов после операции. Изредка отмечается кратковременная фотосенсибилизация (в виде солярной эритемы), редко – транзиторное кратковременное повышение уровня печеночных ферментов. В течение 24 часов после перорального приема препарат полностью выводится с мочой, не накапливаясь в тканях организма [Stummer W. et al., 2000]. Препарат не совместим с потенциальными фототоксичными веществами, в частности, тетрациклином, сульфонамидом), противопоказан пациентам с порфирией и беременным и кормящим женщинам. Применение метотрексата может нивелировать действие 5-АЛК *in vitro* [Sinha A.K., Anand S. et al., 2006]. Из побочных эффектов после приема 5-АЛК изредка отмечены тошнота, рвота, легкая гипотензия, повышение ферментов печени [Webber J., Kessel D. et al., 1997]. Не рекомендуется прием препарата при повышении ферментов печени более, чем в 2.5 раза от референсных значений [Roberts D.W., Valdes P.A. et al., 2011]. Кроме того, препарат не рекомендуется использовать при тяжелой почечной недостаточности.

Специально разработанные приставки к операционным микроскопам обеспечивают возможность интраоперационной визуализации красно-розового свечения протопорфирина IX [Stummer W. et al., 1998; Мартынов Б.В. и соавт., 2012], что позволяет определять границы злокачественной опухоли, при этом интенсивность флуоресценции зависит от энергии активирующего излучения микроскопа [Stummer W. et al., 1998]. Свет с длиной волны 405 нм максимально адсорбируется молекулами ПпIX, а видимая флуоресценция отмечается в диапазоне 635-704 нм [Haj-Hosseini N. et al., 2010]. К сожалению, в ходе оперативного вмешательства наблюдается эффект «выцветания», заключающийся в снижении выраженности видимой флуоресценции до 36% от пиковой через 25 минут непрерывной экспозиции в синем свете и 87 минут в белом [Tonp J.C.,

Stummer W. et al., 2008]. Фотобличинг ограничивается такими факторами, как низкая проникающая способность света, фокус света на маленькой площади операционной раны [Tonn J.C., Stummer W. et al., 2008]. При удалении слоя ткани с эффектом «выцветания» в глубже лежащих тканях эффект флуоресценции восстанавливается [Stummer W., Reulen et al., 2008].

Ряд авторов сообщали о возможности использования микроскопов без BLUE модуля. В частности, М. Toda использовал УФ-лазерную подсветку в операционной ране [M. Toda 2008]; Б.В. Мартынов и соавт. (2012) - портативный цифровой аппаратный комплекс как приставку к ординарному операционному микроскопу у пациентов с 19 глиомами головного мозга. Данное дополнение позволило осуществлять иллюминацию операционного поля светом с длиной волны 417 и 435 нм, осуществлять цифровую видеозапись с применением встроенных оптических фильтров, позволяющих нивелировать синий свет [Б.В. Мартынов и соавт., 2012]. Кроме того, для визуализации флуоресцентного эффекта могут быть использованы экзоскопы – различные приставки к нефлуоресцентным микроскопам [Belloch J.P. et al ., 2014; Piquer J., 2014] и специальные очки [Kuroiwa T. et al., 2013]. Рядом авторов предложены специальные экзоскопы с возможностью параллельного количественного определения концентрации ППХ в операционной ране [Лощенов М.В. и соавт., 2014].

Принцип флуоресцентной навигации был также успешно комбинирован с эндоскопической техникой и в настоящее время широко используется для диагностики опухолей в урологии, гинекологии и других областях, где эндоскопическая диагностика играет важнейшую роль. Кроме того, благодаря угловому обзору эндоскоп позволяет визуализировать «слепые зоны», которые нередко оказываются за пределами поля зрения операционного микроскопа, и их осмотр требует нежелательной тракции мозга [Potarov A.A. et al., 2008; 2012].

#### ***Рекомендации:***

1. Препарат 5-аминолевуленовой кислоты рекомендуется вводить перорально в дозировке 20 мг/кг. Препарат разводится в 50 мл питьевой воды и назначается за 2-3 часа до подачи пациента в операционную.

2. Препарат 5-АЛК нельзя использовать у беременных, кормящих женщин, при порфирии, при тяжелых почечных и печеночных заболеваниях. После приема препарата в течение 48 часов следует соблюдать светоохранительный режим.

3. Для получения эффекта флуоресценции опухоли во время операции используют операционные микроскопы или эндоскопы, оснащенные флуоресцентными модулями.

#### ***Опции:***

1. Для получения флуоресцентного эффекта при отсутствии операционного микроскопа, оснащенного флуоресцентным модулем, могут использоваться портативные цифровые аппаратные комплексы как приставка к ординарному операционному микроскопу. Также могут использоваться экзоскопы или специальные очки со светофильтром.

2. В ходе оперативного вмешательства при длительном непрерывном использовании флуоресцентного режима следует учитывать снижение интенсивности свечения тканей (эффект выцветания). В связи с этим рекомендуется чередование работы в режимах белого света и флуоресцентной диагностики.

### **3. Применение флуоресцентной диагностики в хирургии глиом**

#### **ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Использование интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии глиом головного мозга имеет ряд преимуществ, среди которых можно отметить следующие:

- 1) Более интенсивная визуализация анапластических участков глиом [Floeth F.W., 2010 и Widhalm G. et al., 2012].
- 2) Лучшая дифференцировка тканей при продолженном росте глиом высокой степени злокачественности, после предшествующего адьювантного лечения [Kostron H., 2011].
- 3) Возможность выявления опухолевых клеток в стенках желудочков даже при отсутствии видимой инвазии их стенок [Hayashi Y., 2010].

Дискутабельным является вопрос о флуоресценции доброкачественных внутримозговых опухолей. Описан флуоресцирующий эффект при плеоморфной ксантоастроцитоме у девочки 9 лет [Ruge J.R., 2009], ряд авторов отмечает возможность использования флуоресцентной диагностики в хирургии доброкачественных глиом головного мозга [Горяйнов С.А., 2013; 2014; Widhalm G. et al., 2012].

Чувствительность оптической флуоресцентной диагностики с использованием микроскопа OPMI Carl Zeiss Pentero с флуоресцентным модулем в хирургии глиальных опухолей составляет 58,8% при глиомах Grade I-II и 89,7% при глиомах Grade III-IV. В хирургии глиом с продолженным ростом интраоперационная флуоресцентная диагностика эффективна в подавляющем большинстве случаев [Горяйнов С.А., 2013].

Флуоресценция опухоли во время операции, обеспеченная 5-АЛК, помогает хирургам в идентификации истинных границ опухоли во время резекции глиомы, что приводит к

увеличению степени резекции опухолей [Sherman J.H. et al., 2011]. Так, по данным P. Schucht, при использовании 5-АЛК навигации частота субтотального удаления глиобластом увеличивается с 36 до 65% [Schucht P. et al., 2011]. Показана корреляция между накоплением 5-АЛК в опухоли и контрастированием опухоли на МРТ и ПЭТ с аминокислотами [Stockhammer F. et al., 2009]. В ряде исследований, кроме 5-АЛК, использован альбумин, меченый аминофлуоресцеином [Kremer P. et al., 2009]. При сравнении ПЭТ с аминокислотами, МРТ с контрастным усилением и 5-АЛК навигации в хирургии глиом показано, что при низкодифференцированных глиомах ПЭТ дала положительный результат в 86% случаев, тогда как 5-АЛК оказалась эффективной в 57% случаев [Floeth F.W., 2010].

**В хирургии глиом низкой степени злокачественности (Grade I-II)** флуоресцентная диагностика имеет ограниченное применение и может быть использована для визуализации анапластических участков глиомы. Чувствительность ФД при глиомах низкой степени злокачественности варьирует от 20 до 58% [Ewelt C. et al., 2011; Widhalm G., 2010, 2013; Горяйнов С.А., 2013]. В последнее время появились сообщения об успешном использовании интраоперационной конфокальной микроскопии в хирургии глиом головного мозга. В частности, в работе N. Sanai на примере 10 глиом головного мозга Grade I-II при визуальной оценке флуоресценции не выявлено ни в одном случае, в то время как конфокальная микроскопия позволила визуализировать клеточную флуоресценцию [Sanai N. et al., 2011; Zehri A.H. и соавт., 2014].

**В хирургии глиом высокой степени злокачественности (Grade III-IV)** принципы флуоресцентной диагностики были подробно описаны в работах проф. W. Stummer с соавт. (2006; 2008). Чувствительность метода ФД в хирургии данного подтипа глиом варьирует от 80 до 90% [Eljamel M.S. et al., 2003; Miyatake S. et al., 2009 до 90%; Горяйнов С.А., 2013]. Аккумуляция препарата в HGG неоднородна и повышается в наиболее агрессивных участках опухоли с высоким пролиферативным потенциалом [Valdes et al., 2011].

**В хирургии глиом головного мозга с продолженным ростом** чувствительность и специфичность метода интраоперационной метаболической навигации с 5-АЛК требует уточнения. При исследовании 354 биоптатов, взятых в местах с положительной видимой флуоресценцией от 40 пациентов авторы выявили ложно-положительные биоптаты только в 12 случаях или в 3.4% наличие видимого свечения при отсутствии в биоптатах опухолевых клеток [Nabavi A. et al., 2009]. По данным Потапова А.А. и соавт. (2014), видимая флуоресценция отмечена у 29 из 31 пациентов с продолженным ростом глиом головного мозга, однако необходимо относиться к данным результатам с осторожностью ввиду возможной «ложной» флуоресценции зон постлучевого воздействия.

Описаны наблюдения видимой флуоресценции при демиелинизирующих заболеваниях и лучевых некрозах после проведения радиотерапии. Ложно-положительные результаты могут быть объяснены инфильтрацией перифокальной области реактивными астроцитами и макрофагами, аккумулирующими 5-АЛК [Utsuki S. et al., 2006].

**В хирургии глиальных опухолей, вовлекающих кору головного мозга,** метод флуоресцентной диагностики может быть использован для уточнения зоны и размеров кортикотомии, а также объема резекции поверхностной части опухоли с учетом локализации функционально значимых зон мозга [Горайнов С.А., 2013; 2014].

Таким образом, использование флуоресцентной диагностики с 5-АЛК рекомендуется для глиом высокой степени злокачественности. Для глиом низкой степени злокачественности и глиом с продолженным ростом после комбинированного лечения эффективность метода флуоресцентной диагностики обсуждается.

**Предикторы эффективности применения 5-АЛК в хирургии глиом головного мозга:** контрастирование опухоли, ее размеры, по данным предоперационного МРТ в T<sub>1</sub> режиме, а также степень ее злокачественности являются надежными и достоверными предикторами интраоперационной аккумуляции 5-АЛК индуцированного ПП IX в глиальных опухолях головного мозга [Горайнов С.А., 2013; 2014].

**Факторы, препятствующие визуализации флуоресцентного эффекта в хирургии глиом головного мозга:** недостаточный гемостаз, низкая кратность использования флуоресцентного режима микроскопа, глубинная локализация сложная конфигурация ложа опухоли [Горайнов С.А., 2013; 2014; Гайтан А.С., 2015].

**При сравнении объема резекции злокачественных глиом с использованием 5-АЛК и интраоперационной МРТ** было выявлено, что методы сопоставимы по своей эффективности и частота субтотальной резекции достигает 92.6% [Tsugu A. et al., 2011]. При этом, при сравнении границ распространения злокачественных глиом по результатам интраоперационной МРТ и флуоресцентной диагностики было выявлено, что границы флуоресценции опухоли превышают ее зону контрастирования [Yamada S. и соавт., 2015]. По другим данным, флуоресценция с 5-АЛК показала большую чувствительность, но меньшую специфичность, чем интраоперационная МРТ с контрастным усилением; при этом методы могут дополнять друг друга [Coburger J. и соавт., 2014]. В тоже время, интраоперационная МРТ позволяет достичь большего объема резекции глиомы [Roder C. и соавт., 2014]. При сравнении границ распространения злокачественных глиом с помощью флуоресцентной навигации и нейронавигационной системы границы флуоресценции опухоли оказывались больше особенно при глиомах больших размеров и опухолях с продолженным ростом в 43% случаев [Della Puppa A. и соавт., 2014].

**Значение флуоресценции на конечном этапе удаления глиомы для выявления остаточных фрагментов опухоли.** При выполнении МРТ после операции остаточная опухоль выявлялась в случаях при наличии остаточной флуоресценции. Наоборот, при отсутствии остаточной флуоресценции злокачественной глиомы во время операции, в послеоперационном периоде остатков опухоли не выявлялось [W. Stummer et al., 2014]. При удалении контраст-накапливающей части глиомы Grade III-IV (по данным послеоперационного МРТ с КВ) и отсутствии остаточной флуоресценции в конце основного этапа операции общая выживаемость больных была выше, чем при аналогичной ситуации, но с наличием остаточного свечения [Aldave G. и соавт., 2013].

***Рекомендации:***

1. Флуоресцентную диагностику рекомендуется использовать в хирургии глиом высокой степени злокачественности (GradeIII-IV). Накопление КВ на предоперационной МРТ значимо коррелирует с интенсивностью флуоресценции во время операции.
2. При вовлечении коры головного мозга в опухоль высокой степени злокачественности метод флуоресценции может быть использован для определения размера и зоны кортикотомии и объема резекции поверхностной части опухоли при учете локализации функционально важных зон.

***Опции:***

1. В хирургии глиом головного мозга с продолженным ростом ФД с 5-АЛК может быть использована в связи с ее высокой чувствительностью. Однако, следует иметь ввиду, что у данной категории пациентов после предшествующего лучевого лечения ложноположительные результаты флуоресценции могут наблюдаться в зоне лучевого воздействия.
2. ФД с 5-АЛК может ограниченно применяться при диффузных глиомах Grade II-III с участками анапластической трансформации (чаще в случаях наличия на МРТ фокусов накопления контрастного препарата). В таких случаях видимая флуоресценция может отмечаться в анапластических участках диффузной глиомы Grade II-III и носит очаговый характер. У части пациентов с диффузными глиомами Grade II-III с анапластической трансформацией очаговая флуоресценция может отмечаться даже при отсутствии очагов накопления КВ на предоперационной МРТ [Widhalm G. et al., 2013; Горяйнов С.А., 2013; 2014].
3. При глиомах Grade I-II с кистозным компонентом, наличия в структуре глиомы олигодендроглиального компонента или при повышенном накоплении метионина

(тирозина) в структуре глиомы на предоперационной ПЭТ, ФД с 5-АЛК также может быть эффективна у части пациентов [Горяйнов С.А., 2013; 2014].

#### **4. Сочетанное применение флуоресценции и других методов навигации в хирургии глиом головного мозга**

Наиболее оптимален мультимодальный подход в интраоперационной нейронавигации: сочетанное применение современных возможностей анатомической, физиологической и метаболической навигации с учетом индивидуальных особенностей пациента в каждом конкретном случае и оснащенности клиники для уменьшения травматичности оперативного вмешательства на головном мозге.

##### **5-АЛК+нейронавигация**

При сравнении интраоперационной нейронавигации и интраоперационной метаболической навигации с 5-АЛК в хирургии злокачественных глиом показано, что чувствительность интраоперационной нейронавигации составила 57,8%, специфичность 57,4%, а для навигации с 5-АЛК указанные показатели составили, соответственно, 91.1% и 89.4% [Panciani P.P., 2011]. При сочетании этих методов чувствительность 5-АЛК навигации может быть увеличена, однако, это приводит к снижению специфичности исследования [Panciani P.P. et al., 2011]. В послеоперационном периоде отмечена достоверная разница в частоте прогрессирования флуоресцирующих и нефлуоресцирующих глиом головного мозга в течение года после операции [Widhalm G. et al., 2011].

##### **5-АЛК+нейрофизиология**

Использование интраоперационной флуоресцентной диагностики возможно как при локализации процесса в функционально незначимых, так и вблизи функционально значимых зон головного мозга при условии применения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. В настоящее время использование интраоперационного нейрофизиологического картирования является общепринятым стандартом в нейрохирургии внутримозговых опухолей. В ходе операции хирургом осуществляется периодическая стимуляция коры, стенок и ложа удаляемой опухоли с целью локализации корковых моторных зон и проводящих путей (пирамидного тракта; длинных ассоциативных пучков), которые могут быть либо инфильтрированы опухолью, либо оттеснены в результате отека. При получении моторных ответов с контралатеральных конечностей дальнейшие манипуляции в ране должны быть

остановлены ввиду опасности нарастания неврологического дефицита [Коновалов А.Н. и соавт., 2012; Pastor J. и соавт., 2013]. Сочетанное применение ФД с 5-АЛК и различных вариантов нейрофизиологического контроля (идентификация моторных, речевых корковых зон, различных проводящих путей, транскраниальных моторных и сенсорных вызванных потенциалов) подробно описано в литературе [Della Puppa A. и соавт., 2014].

#### **5-АЛК+хирургия с интраоперационным «пробуждением»**

При локализации внутримозговой опухоли вблизи корковых речевых зон и/или длинных ассоциативных путей с доминантной по речи стороне, пациенту выполняется интраоперационная флуоресцентная диагностика с 5-АЛК (при наличии указанных выше показаний) в сочетании с интраоперационной идентификацией корковых речевых центров и проводящих путей [Della Puppa A. и соавт., 2014].

#### **5-АЛК+интраоперационная ультразвуковая диагностика**

В настоящее время при помощи трехмерного интраоперационного ультразвука могут быть лоцированы объемные образования различной локализации и структуры [Unsgaard G., 2007; 2011] и этот метод может быть использован совместно с флуоресцентной диагностикой [Коновалов А.Н. и соавт., 2012, Горяйнов С.А., 2013]. Этапы применения УЗИ: перед дуротомией, после дуротомии для уточнения траектории подхода к опухоли, в конце основного этапа для определения возможных остатков опухоли. При этом следует помнить о необходимости контроля остаточной флуоресценции в конце операции в хирургии глиом высокой степени злокачественности.

#### **5-АЛК+стереотаксис**

В настоящее время различают рамочную и безрамочную стереотаксическую биопсию. Метод стереотаксической биопсии (СТБ) применяется в нейрохирургии для верификации гистологического диагноза при внутримозговых объемных образованиях неясной природы. Применение флуоресценции при таких операциях может быть использовано как дополнительный инструмент для подтверждения нахождения стереотаксической канюли в рассчитанной точке цели. В работе Widhalm G. и соавт. (2012) после извлечения биоптата последний помещался под флуоресцентный свет операционного микроскопа и проводилась оценка свечения ткани. Для аналогичной цели может применяться сочетание методов СТБ и флуоресцентной спектроскопии, что более удобно и не требует наличия в операционной микроскопа, оснащенного флуоресцентным модулем. Сочетание стереотаксической биопсии с флуоресцентной спектроскопией дает возможность при

позтажной биопсии выбирать участок опухоли с наибольшей степенью анаплазии, что повышает диагностическую ценность стереотаксической биопсии как метода [Жуков В.Ю. и соавт., 2013; Widhalm G., 2012; Piquer J. и соавт., 2014].

### **5-АЛК+ видеоангиография с индоцианином зеленым (ICG)**

Ряд исследователей использовал «двойную» (DIVA) метаболическую навигацию (флуоресценцию с 5-АЛК и видеоангиографию с индоцианином зеленым) в хирургии злокачественных глиом мозга [Eyüpoglu I.Y. и соавт., 2015]. Кроме того, проф. W. Stummer и соавт. используют сочетание 5-АЛК и флуоресцеина, вводимого внутривенно, в хирургии злокачественных глиом. Показан синергизм в диагностическом эффекте этих препаратов [Schwake M., Stummer W. et al., 2015]. Использование «двойной» метаболической навигации с 5-АЛК и индоцианиновым зеленым/флуоресцеином в хирургии злокачественных глиом в нашей стране пока не получило распространения прежде всего из-за отсутствия правовых норм применения последних двух препаратов в нейроонкологии.

#### ***Рекомендации:***

1. Хирургическое вмешательство при внутримозговых опухолях головного мозга, расположенных вблизи функционально значимых зон коры головного мозга и/или проводящих путей, должно проводиться с использованием сочетания флуоресцентной диагностики с 5-АЛК и интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, а при локализации внутримозговой опухоли вблизи речевых зон - с использованием методики интраоперационного пробуждения.

#### ***Опции:***

1. При использовании флуоресцентной диагностики с 5-АЛК нейронавигационные системы, а также интраоперационная ультразвуковая диагностика могут применяться в хирургии внутримозговых опухолей как дополнительный инструмент для навигации по усмотрению оперирующего хирурга.
2. Использование флуоресцентной диагностики в ходе стереотаксических биопсий (СТБ) может применяться в хирургии глубинно расположенных объемных процессов с интенсивным накоплением контрастного вещества. При выполнении оперативного вмешательства в операционной, оснащенной микроскопом с флуоресцентным модулем, для исследования свечения полученного с помощью СТБ биоптата после его извлечения может использоваться флуоресцентный режим микроскопа. При отсутствии в операционной микроскопа с флуоресцентным

модулем в момент выполнения СТБ для аналогичной цели возможно применение флуоресцентной спектроскопии, выполняемой непосредственно перед забором биоптата в планируемой точке цели.

#### **4. Интраоперационная флуоресцентная диагностика в хирургии других опухолей головного мозга**

**Работы с наиболее крупными сериями менингиом,** оперированных с применением флуоресцентной навигации с 5-АЛК, опубликованы Collucia D. и соавт. (33 пациента) [Collucia D. et al., 2010], Kajimoto Y. и соавт. (27 пациентов) [Kajimoto Y. et al., 2007] и А.А. Потаповым (42 пациента) [Потапов А.А. и соавт., 2014]. По данным Потапова А.А., Горяйнова С.А. и соавт. видимая флуоресценция отмечалась у 40 из 42 пациентов с внутричерепными менингиомами. Отмечалось некоторое преобладание пациентов со слабо выраженной флуоресценцией при фибропластическом подтипе менингиом. ФД с 5-АЛК может быть полезным для выявления инвазии видимо неизмененных твердой мозговой, арахноидальной оболочек мозга и подлежащей кости опухолью, в хирургии менингиом основания черепа, атипических менингиом и менингиом с высоким риском рецидива [Потапов А.А. и соавт., 2012, Kajimoto Y. et al., 2007; Morofuji Y. et al., 2008; Bekelis K. et al., 2011; Whitson W. et al., 2011; Motekallemi A. и соавт., 2015; Cornelius J.F. и соавт., 2014; Cornelius J.F. и соавт., 2013; Della Puppa A. и соавт., 2014].

**В хирургии внутримозговых метастазов** флуоресцентный эффект получен в 32/52 (62% случаев) [Kamp A. et al., 2011; Marbacher S. и соавт., 2014]. В ряде работ сообщается о внутривенном введении флуоресцеина натрия для интраоперационной диагностики метастазов в головной мозг [Okuda T. et al., 2009]. В работе Куржупова М.И. на примере 34 пациентов отмечена высокая эффективность метода флуоресцентной диагностики и лазерной спектроскопии при метастатическом поражении головного мозга [Куржупов М.И., 2011]. Описан случай успешного использования 5-АЛК в хирургии внутричерепного метастаза гепатоцеллюлярной карциномы у пациента 63 лет [Morofuji Y. et al., 2007]. По данным Потапова А.А., Горяйнова С.А. и соавт. (2014) ФД с 5-АЛК в хирургии различных метастатических опухолей головного мозга имеет чувствительность у 71.4% пациентов и более часто отмечается при метастазах рака легкого (7/9) и молочной железы (9/9). Как правило, флуоресценция метастазов имеет ярко выраженный характер в виде гомогенного яркого свечения. После удаления опухолевого узла зачастую отмечается остаточная флуоресценция, свидетельствующая о феномене вытекания ПП IX за границы

метастаза, что может быть причиной окрашивания перифокальной зоны [Коновалов А.Н. и соавт., 2012].

Метод ФД с 5-АЛК может использоваться в хирургии нейроцитом [Song S.W. и соавт., 2013]; в спинальной нейроонкологии [Dela Garza-Ramos R. et al., 2014]; в детской нейроонкологии [Barbagallo G.M. et al., 2014; Stummer W. et al., 2014; Beez T. и соавт., 2014; Della Puppa A. и соавт., 2014] и у пациентов с другими опухолями ЦНС.

**Опции:**

1. У пациентов с внутричерепными менингиомами отмечается высокая чувствительность ФД с 5-АЛК, что может использоваться для выявления инвазии опухоли подлежащей кости, арахноидальной и твердой мозговой оболочек.
2. ФД с 5-АЛК может быть использована у пациентов с метастазами различных опухолей в головной мозг, при этом при обнаружении остаточной флуоресценции после удаления опухолевого узла следует помнить о возможном феномене неспецифического окрашивания перифокальной зоны.
3. В хирургии других опухолей головного мозга (нейроцитом, эпендимом и др. опухолей) ФД с 5-АЛК может использоваться в отдельных случаях.

## **5. Флуоресцентная эндоскопия в нейроонкологии.**

**В ходе трансназальных эндоскопических операций**, выполняемых у пациентов с различными опухолями основания черепа, возможно применение ФД с 5-АЛК с использованием эндоскопа, оснащенного флуоресцентным модулем [Schwartz Т.Н., 2014]. Метод может быть использован при опухолях различной гистологической структуры, в том числе при аденомах гипофиза, менингиомах, хордомах основания черепа и других опухолях [Eljamel M.S. и соавт., 2009].

**При эндоскопическом удалении внутрижелудочковых опухолей** с использованием ФД с 5-АЛК метод доказал свою пользу [Tamura Y. и соавт., 2007].

**Применение эндоскопов с флуоресцентным модулем в качестве метода ассистенции** в ходе микронеурохирургических вмешательств продемонстрировано в ряде работ [Potarov A. et al., 2008; Гайтан А.С., 2014]. Обследование ложа злокачественных глиом, имеющих глубинную локализацию, с использованием эндоскопа в режиме фотодинамической диагностики (PDD) позволяло выявлять и удалять остаточные флуоресцирующие фрагменты опухоли, визуализация которых была невозможна или значительно затруднена с применением только операционного микроскопа. В некоторых случаях для улучшения

визуализации остаточных фрагментов в области ложа удалённых злокачественных внутримозговых опухолей может быть одновременно использован эндоскоп в режиме PDD в качестве источника, активирующего флуоресценцию новообразования, и операционный микроскоп с выключенным основным осветителем для визуализации флуоресцирующей патологической ткани [Кривошапкин А. Л, Гайтан А.С., 2014]. Этот приём позволяет избежать рассеивания излучения микроскопа, активирующего флуоресценцию, при удалении остаточных фрагментов глубоко локализованных глиом, сохраняя стереоскопический обзор зоны оперативного вмешательства.

***Опции:***

- 1) Применение эндоскопической техники, оснащенной флуоресцентным модулем, возможно в хирургии внутрижелудочковых опухолей, различных опухолей основания черепа, а также как вспомогательный метод эндоскопической флуоресцентной ассистенции при микрохирургическом удалении опухоли.
- 2) Для улучшения визуализации флуоресценции остаточных фрагментов злокачественных головного мозга, имеющих глубинную локализацию после удаления их основного объёма, в качестве источника возбуждающего излучения может быть использован нейроэндоскоп, а для регистрации флуоресценции – операционный микроскоп, оснащенный флуоресцентным модулем.

## **6. Флуоресцентная спектроскопия в нейроонкологии**

**Лазерная флуоресцентная спектроскопия** – метод интраоперационной навигации, позволяющий проводить количественный анализ накопления протопорфирина IX в тканях и может использоваться для повышения чувствительности и специфичности флуоресцентной диагностики. В отличие от исследования видимой флуоресценции, выполняемой с помощью микроскопов и эндоскопов с флуоресцентными модулями, лазерная флуоресцентная спектроскопия имеет более высокую чувствительность и специфичность и позволяет детектировать небольшие количества протопорфирина IX, недостаточные для индукции видимой флуоресценции. Принцип метода основан на сверхбыстрой детекции отраженного лазерного, а также лазерно-индуцированного флуоресцентного излучения от поверхности исследуемой ткани. Прибор состоит из источника лазерного излучения (гелий-неоновый лазер), оптических волокон,

спектрометра и компьютера со специальной программой для анализа спектров [Лощенов В.Б., 2004]. Свет лазера, попадая на исследуемую ткань, возбуждает молекулу протопорфирина IX, которая испускает флуоресцентное излучение, регистрируемое спектрометром одновременно с рассеянным тканью лазерным излучением. Спектры, получаемые таким образом, имеют два основных максимума: максимум рассеянного тканью света от лазера на 632,8 нм и максимум спектра флуоресценции, соответствующий пику флуоресценции протопорфирина IX в ближнем инфракрасном диапазоне (около 710 нм) [Горайнов С.А., 2013; 2014; Савельева Т.А., 2013; Toms S.A. et al., 2006; Ando T. et al., 2010; Naj-Hosseini N. et al., 2010; Potapov A. et al., 2011; Valdés P.A. et al., 2011].

Сравнение чувствительности и специфичности методов визуальной оценки флуоресцентного эффекта с использованием микроскопа OPMI Pentero в хирургии глиом головного мозга показало, что чувствительность повышается при использовании лазерной спектроскопии с 78 до 88%, а специфичность – с 60 до 82%. Максимальная аккумуляция препарата отмечалась в инфильтративной зоне глиобластом, что соответствует участкам наиболее выраженного опухолевого роста [Горайнов С.А., 2013; 2014].

Сильная флуоресценция опухоли коррелирует с более высокими показателями спектральных индексов, солидной частью глиомы и более высокой плотностью ее клеток. Слабая флуоресценция коррелирует с более низкими показателями спектральных индексов, инфильтративной частью опухоли и более низкими показателями ее клеточности. В краевой зоне глиомы спектральный анализ может выявлять накопление препарата протопорфирина без наличия видимой флуоресценции. Таким образом, спектроскопия показывает большую чувствительность, но более низкую специфичность, чем обычная флуоресценция [W. Stummer et al., 2014]. Расширение объема резекции опухоли при использовании флуоресцентной спектроскопии возможно только с учетом функциональной значимости прилежащих корковых зон головного мозга и проводящих путей [Горайнов С.А., 2013].

**Комбинированная спектроскопия** позволяет выполнять одномоментную интраоперационную количественную оценку содержания ПП IX, а также рассеивающих и поглощающих свойств тканей. В ряде работ описан метод одновременного анализа концентрации гемоглобина в оксигенированной и редуцированной форме, опухолевого маркера (5-АЛК индуцированного протопорфирина IX), а также изменения рассеивающих свойств исследуемых тканей. Применение комбинированной спектроскопии позволяет повысить чувствительность спектрального анализа в хирургии глиом головного мозга до 96%, что особенно важно при определении границ резекции нефлуоресцирующих опухолей или редукции видимой флуоресценции в ходе оперативного вмешательства

[Горяйнов С.А., 2013; Савельева Т.А., 2013; Потапов А.А. и соавт., 2014; Valdés P.A. et al., 2011].

**Опции:**

1. При наличии лазерного спектрального анализатора и обученного работе с ним медицинского персонала лазерная спектроскопия с 5-АЛК может использоваться в хирургии опухолей головного мозга как самостоятельно (например, при отсутствии микроскопа/эндоскопа с флуоресцентным модулем), так и как дополнительный инструмент интраоперационной нейронавигации.
2. При расположении опухоли вблизи функционально значимых корковых зон и проводящих путей использование флуоресцентной спектроскопии в ходе операции необходимо дополнять интраоперационным нейрофизиологическим мониторингом.

## **7. Заключение**

Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия с использованием 5-АЛК являются эффективными, быстрыми и безопасными методами интраоперационной метаболической навигации в нейроонкологии при соблюдении критериев отбора и стандартов ведения пациентов. Данные методы могут быть рекомендованы к применению в отделениях нейрохирургии, оснащенных оптическими микроскопами/эндоскопами с фильтрами и источниками света для флуоресцентной навигации или заменяющими их экзоскопами, а также оборудованием для спектрального анализа. Расширение объема резекции опухоли должно проводиться с обязательным учетом физиологической дозволенности.

Таким образом, современная метаболическая навигация предоставляет хирургу возможность быстрой оптической дифференциации тканей в операционной ране, выявления зон повышенного накопления ПП IX, что, в свою очередь, позволяет при необходимости быстро менять операционную тактику. Сочетанное применение метода видимой оценки флуоресцентного эффекта и его количественного анализа с помощью спектроскопии повышает чувствительность и специфичность исследования.

### **Основная литература:**

1. Анохина Ю.Е. «Клинико-морфологические исходы резекции злокачественных глиом головного мозга с использованием интраоперационной флуоресцентной

- диагностики», автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. Санкт-Петербург – 2014.
2. Гайтан А.С. «Резекция глиобластом с применением комбинированной флуоресцентной навигации». Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н., Москва – 2015.
  3. Горяйнов С.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия в хирургии глиом головного мозга. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва – 2013.
  4. Горяйнов С.А., Потапов А.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А. Нейронавигация и флуоресцентная диагностика в хирургии глиом головного мозга. 152 стр., Москва, Медиасфера-2014.
  5. Горяйнов С.А., А.А. Потапов, Пицхелаури, Кобяков Г.Л., В.А. Охлопков, Гаврилов А.Г., В.А. Шурхай, В.Ю. Жуков, Шишкина Л.В., В.Б. Лощенов, Т.А. Савельева, С.Г. Кузьмин, А.П. Чумакова, Aldo Spallone Интраоперационная флуоресцентная диагностика в хирургии глиом головного мозга с продолженным ростом. Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2014;78(2):22-31.
  6. Жуков В.Ю. "Планирование хирургического доступа при удалении внутримозговых опухолей больших полушарий с использованием функциональной МРТ, навигационных систем, и электрофизиологического мониторинга" Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, - 2010.-24с.
  7. Коновалов А. Н., Потапов А. А., Гаврилов А.Г., Шурхай В.А., Горяйнов С.А., Д.А. Гольбин, В.А. Охлопков, Г.Л. Кобяков, П.Л. Калинин и соавт. и соавт. Современные технологии в нейрохирургии, том 1, глава 2, стр. 55-113 в книге:«Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии» (под редакцией А.Н. Коновалова). Москва – 2012, 368 стр.
  8. Куржупов М.И. «Интраоперационная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга». Интраоперационная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. Москва – 2011.
  9. Малкаров М.С. Интраоперационный флуоресцентный и ультразвуковой контроль в хирургии внутримозговых опухолей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. Москва – 2011.
  10. Мартынов Б.В. Комбинированное хирургическое лечение глиальных новообразований головного мозга с использованием комплекса современных методов нейровизуализации в военных лечебных учреждениях. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н., Санкт-Петербург – 2012.
  11. Мартынов Б.В., Матвеева Ю.Е., Папаян Г.В., Петрищев Н.Н., Свистов Д.В. Первый опыт интраоперационной флуоресцентной диагностики глиом с применением поративного цифрового аппаратного комплекса. Тезисы Сибирского международного нейрохирургического форума, 18-21 июня 2012г., Новосибирск. С. 233.

12. Потапов А. А., Гаврилов А. Г., Зеленков П.В., Охлопков В. А., Шишкина Л. В., Горяйнов С. А., Шурхай В. А., Лощенов В. Б., Савельева Т. А., Грачев П. В., Холодцова М. Н., Кузьмин С. Г., Гольбин Д. А. «Использование флуоресцентной диагностики и лазерного спектрального анализа в хирургии внутричерепных менингиом» // Журнал «Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко». 2012.- №4. С. 12-18.
13. Потапов А.А., Гаврилов А.Г., Горяйнов С.А., Гольбин Д.А., Зеленков П.В., Кобяков Г.Л., Охлопков В.А., Жуков В.Ю., Шишкина Л.В., Шурхай В.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Грачев П.В., Холодцова М.Н., Кузьмин С.Г., Ворожцов Г.Н. «Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга». Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко // 2012.-№5. С 3-12.
14. Савельева Т.А. «Комбинированный спектроскопический метод исследования сильно рассеивающих биологических сред». Диссертация на соискание ученой степени к.ф.-м.н. Москва-2013.
15. Aldave G, Tejada S, Pay E, Marigil M, Bejarano B, Idoate MA, Díez-Valle R. Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic Acid-guided surgery. *Neurosurgery*. 2013 Jun;72(6):915-20; discussion 920-1.
16. Aldave G., Tejada S., Pay E., Marigil M., Bejarano B., Idoate M.A., et al: Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic acid-guided surgery//*Neurosurgery* 72:915–921, 2012.
17. Ando T, Kobayashi E, Liao H, Maruyama T, Muragaki Y, Iseki H, Kubo O, Sakuma I. Precise comparison of protoporphyrin IX fluorescence spectra with pathological results for brain tumor tissue identification. *Brain Tumor Pathol*. 2011 Feb;28(1):43-51. Epub 2010 Dec 25.
18. Barbagallo GM, Certo F, Heiss K, Albanese V. 5-ALA fluorescence-assisted surgery in pediatric brain tumors: report of three cases and review of the literature. *Br J Neurosurg*. 2014 Dec;28(6):750-4.
19. Beez T, Sarikaya-Seiwert S, Steiger HJ, Hänggi D. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of brain tumors in children--a technical report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Mar;156(3):597-604. doi: 10.1007/s00701-014-1997-9. Epub 2014 Jan 22.
20. Bekelis K, Valdés PA, Erkmen K, Leblond F, Kim A, Wilson BC, Harris BT, Paulsen KD, Roberts DW (2011) Quantitative and qualitative 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in skull base meningiomas. *Neurosurg Focus* 30.
21. Belloch J.P, Rovira V., Llacer J.L, Riesgo P.A, Cremades A. Fluorescence-guided surgery in high grade gliomas using an exoscope system//*Acta Neurochir* (2014), Volume 156, Issue 4, 653-660.
22. Berger M.S., Carter B.S./ Low grade gliomas. *Neurosurg Focus*. 2013 Feb;34(2):1.
23. Black P.M.L., Moriarty T., Alexander E. et al. Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications // *Neurosurgery*. - 1997.- №41.- P. 831-845//*Acta Oncologica*, March 2014, Vol. 53, No. 3: Pages 405-413.
24. Coburger J., Engelke J., Scheuerle A., Thal D.R., Hlavac M., Wirtz C.R., et al. Tumor detection with 5-aminolevulinic acid fluorescence and Gd-DTPA-enhanced intraoperative MRI at the border of contrast-enhancing lesions: a prospective study based on histopathological assessment//*Neurosurg Focus* 36(2):E3, 2014.
25. Coluccia D, Fandino J, Fujioka M, Cordovi S, Muroi C, Landolt H (2010) Intraoperative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence in meningiomas. *Acta Neurochir* 152:1711-1719.
26. Cornelius JF, Slotty PJ, Kamp MA, Schneiderhan TM, Steiger HJ, El-Khatib M. Impact of 5-aminolevulinic acid fluorescence-guided surgery on the extent of resection of meningiomas--

- with special regard to high-grade tumors. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014 Dec;11(4):481-90.
27. Davis F.G., Freels S, Grutsch J., Barlas S., Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991//*J. Neurosurg.* 1998 Jan; 88(1):1-10.
  28. De la Garza-Ramos R, Bydon M, Macki M, Huang J, Tamargo RJ, Bydon A. Fluorescent techniques in spine surgery. *Neurol Res.* 2014 Oct;36(10):928-38.
  29. Della Puppa A, Ciccarino P, Lombardi G, Rolma G, Cecchin D, Rossetto M. 5-Aminolevulinic acid fluorescence in high grade glioma surgery: surgical outcome, intraoperative findings, and fluorescence patterns.*Biomed Res Int.* 2014.
  30. Della Puppa A, Rustemi O, Gioffrè G, Troncon I, Lombardi G, Rolma G, Sergi M, Munari M, Cecchin D, Gardiman MP, Scienza R. Predictive value of intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence for detecting bone invasion in meningioma surgery. *J Neurosurg.* 2014 Apr;120(4):840-5.
  31. Duffau H. (editor.) *Diffuse Low- Grade Gliomas in Adults.* Springer-Verlag London 2013.
  32. Eljamel MS, Leese G, Moseley H. Intraoperative optical identification of pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 2009 May;92(3):417-21.
  33. Ewelt C., Floeth F.W., Felsberg J., Steiger H.J., Sabel M., Langen KJ., Stoffels G., Stummer W. Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: the value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Sep;113(7):541-7. Epub 2011 Apr 20.
  34. Eyüpoglu IY, Hore N, Fan Z, Buslei R, Merkel A, Buchfelder M, Savaskan NE Intraoperative vascular DIVA surgery reveals angiogenic hotspots in tumor zones of malignant gliomas. *Sci Rep.* 2015 Jan 22;5:7958.
  35. Feigl G.C., Ritz R., Moraes M., Klein J., Ramina K., Gharabaghi A., Krischek B., Danz S., Bornemann A., Liebsch M., Tatagiba M.S. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg.* 2010 Aug;113(2):352-7.
  36. Floeth FW, Sabel M, Ewelt C, Stummer W, Felsberg J, Reifenberger G, Steiger HJ, Stoffels G, Coenen HH, Langen KJ. Comparison of (18)F-FET PET and 5-ALA fluorescence in cerebral gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Apr;38(4):731-41. Epub 2010 Dec 10.
  37. Goryaynov S.A. et al. Intraoperative fluorescence diagnosis in brain tumor surgery. EANS Praha 2014 (тезисы).
  38. Haj-Hosseini N, Richter J, Andersson-Engels S, Wårdell K. Optical touch pointer for fluorescence guided glioblastoma resection using 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med.* 2010 Jan;42(1):9-14.
  39. Hayashi Y, Nakada M, Tanaka S, Uchiyama N, Hayashi Y, Kita D, Hamada J. Implication of 5-aminolevulinic acid fluorescence of the ventricular wall for postoperative communicating hydrocephalus associated with cerebrospinal fluid dissemination in patients with glioblastoma multiforme: a report of 7 cases. *J Neurosurg.* 2010 May;112(5):1015-9.
  40. Hefti M, Hostenstein F, Albert I, Looser H, Luginbuehl V. Susceptibility to 5-aminolevulinic acid based photodynamic therapy in WHO I meningioma cells corresponds to ferrochelatase activity. *Photochem Photobiol.* 2011 Jan-Feb;87(1):235-41.
  41. Jhavar SS, Kato Y, Oda J, Oguri D, Sano H, Hirose Y. FLOW 800-assisted surgery for arteriovenous malformation. *J Clin Neurosci.* 2011 Nov;18(11):1556-7. doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.041. Epub 2011 Sep 14.
  42. Kajimoto Y, Kuroiwa T, Miyatake S, Ichioka T, Miyashita M, Tanaka H, Tsuji M (2007) Use of 5-aminolevulinic acid in fluorescence-guided resection of meningioma with high risk of recurrence. Case report. *J Neurosurg* 106:1070-1074.
  43. Kamp MA, Grosser P, Felsberg J, Sloty PJ, Steiger HJ, Reifenberger G, Sabel M. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a

- retrospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Feb;154(2):223-8; discussion 228. Epub 2011 Nov 12.
44. Kostron H, Bauer R. Management of recurrent malignant glioma--neurosurgical strategies. *Wien Med Wochenschr*. 2011 Jan;161(1-2):20-1. Review.
  45. Kremer P, Fardanesh M, Ding R, Pritsch M, Zoubaa S, Frei E. Intraoperative fluorescence staining of malignant brain tumors using 5-aminofluorescein-labeled albumin. *Neurosurgery*. 2009 Mar;64(3 Suppl):ons53-60; discussion ons60-1.
  46. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Furuse M, Miyatake S. A surgical loupe system for observing protoporphyrin IX fluorescence in high-grade gliomas after administering 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2013 Dec;10(4):379-81. doi: 10.1016/j.pdpdt.2013.03.004. Epub 2013 May 2.
  47. Loschenov V. B., V. I. Konov, and A. M. Prokhorov *Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnostics //Laser Physics*, 2000 Vol. 10, No. 6, p.1188.
  48. Marbacher S, Klinger E, Schwyzer L, Fischer I, Nevzati E, Diepers M, Roelcke U, Fathi AR, Coluccia D, Fandino J. Use of fluorescence to guide resection or biopsy of primary brain tumors and brain metastases. *Neurosurg Focus*. 2014 Feb;36(2):E10.
  49. Martirosyan NL, Cavalcanti DD, Eschbacher JM, Delaney PM, Scheck AC, Abdelwahab MG, Nakaji P, Spetzler RF, Preul MC. Use of in vivo near-infrared laser confocal endomicroscopy with indocyanine green to detect the boundary of infiltrative tumor. *J Neurosurg*. 2011 Dec;115(6):1131-8. Epub 2011 Sep 16.
  50. Miyatake S, Kajimoto Y, Kuroiwa T. [Intraoperative photo-dynamic diagnosis of brain tumors] *Brain Nerve*. 2009 Jul;61(7):835-42. Review. Japanese.
  51. Moore G.E, Peyton W.T, French I.A. et al: The clinical use of fluorescein in neurosurgery *J. Neurosurgery* 5:392-398, 1948.
  52. Morofuji Y, Matsuo T, Hayashi Y, Suyama K, Nagata I (2008) Usefulness of intraoperative photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid for meningiomas with cranial invasion: technical case report. *Neurosurgery* 62:102-103.
  53. Morofuji Y, Matsuo T, Toyoda K, Takeshita T, Hirose M, Hirao T, Hayashi Y, Tsutsumi K, Abe K, Nagata I. Skull metastasis of hepatocellular carcinoma successfully treated by intraoperative photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid: case report. *No Shinkei Geka*. 2007 Sep;35(9):913-8. Japanese.
  54. Motekallemi A1, Jeltema HR, Metzemaekers JD, van Dam GM, Crane LM, Groen RJ. The current status of 5-ALA fluorescence-guided resection of intracranial meningiomas-a critical review. *Neurosurg Rev*. 2015 Mar 5.
  55. Nabavi A, Thurm H, Zountsas B, Pietsch T, Lanfermann H, Pichlmeier U, Mehdorn M; 5-ALA Recurrent Glioma Study Group. *Neurosurgery*. 2009 Dec;65(6):1070-6; discussion 1076-7.
  56. Panciani PP, Fontanella M, Schatlo B, Garbossa D, Agnoletti A, Ducati A, Lanotte M. Fluorescence and image guided resection in high grade glioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jan;114(1):37-41. Epub 2011 Sep 29.
  57. Pastor J, Vega-Zelaya L, Pulido P, Garnés-Camarena O, Abreu A, Sola RG. Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Dec;155(12):2201-13.
  58. Piquer J, Llácer JL, Rovira V, Riesgo P, Rodriguez R, Cremades A. Fluorescence-guided surgery and biopsy in gliomas with an exoscope system. *Biomed Res Int*. 2014;2014:207974. doi: 10.1155/2014/207974. Epub 2014 May 21.
  59. Potapov A. A., Gavrilov A. G., Goryaynov S. A., Golbin D. A., Zelenkov P. V., Ohlopkov V. A., Shurkhai V. A., Zhukov V. Y., Saveleva T. A., Loschenov V. B., Kuzmin S. G. Intraoperative fluorescence diagnosis and laser spectroscopy in neurooncology. IX Congress of neurological surgeons 2-5 September 2012 Instambul.
  60. Potapov A.A., Gavrilov A.G., Gorjajnov S.A., Zelenkov P.V., Golbin D.A., Loshchenov V.B., Savelieve T.A., Grachev P.V., Khotodtsova M.N., Shishkina L.V., Kobjakov G.L.,

- Okhlopkov V.A., Zhukov V.J., Shurkhaj V.A., Kuzmin S.G., Vorozhtsov G.N. Intraoperative combined spectroscopic diagnostic technique for cerebral and spinal tumours//Patent of Russian Federation 2497558 C1, 10.11.2013.
61. Potapov A.A., Gavrilov A.G., Goryaynov S.A., Golbin D.A., Zelenkov P.V., Ohlopkov V.A., Shurhay V.A., Zhukov V.Y., Saveleva T.A., Loschenov V.B., Kuzmin S.G. Intraoperative fluorescence diagnosis and laser spectroscopy in neurooncology//Materials of 10th Asian Congress of Neurosurgery, Instambul, Turkey, September 3-5, 2012.
  62. Potapov A.A., Loshakov V. A., Usachev D.J. et al. Intraoperative multimodal navigation including laser fluorescence spectroscopy in surgery of malignant brain tumors //Materials of 14th European Congress of Neurosurgery, Rome, Italy, October 9-14, 2011.
  63. Potapov A.A., Usachev D.J., Loshakov V.A. et al. First experience in 5-ALA fluorescence-guided and endoscopically assisted microsurgery of brain tumors //Med Las Applic. 2008. – №23(4), 202-208.
  64. Potapov AA, Gavrilov AG, Okhlopkov VA, Shishkina LV, Goriainov SA, Shurkhai VA, Zelenkov PV, Loshchenov VB, Savel'eva TA, Grachev PV, Kholodtsova MN, Kuz'min SG, Gol'dbin DA (2012) First experience of photodynamic diagnosis and laser spectroanalysis in surgery of intracranial meningiomas. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko 76:12-18.
  65. Potapov AA, Goriaĭnov SA, Loshchenov VB, Savel'eva TA, Gavrilov AG, Okhlopkov VA, Zhukov VI, Zelenkov PV, Gol'bin DA, Shurkhai VA, Shishkina LV, Grachev PV, Kholodtsova MN, Kuz'min SG, Vorozhtsov GN, Chumakova AP. Intraoperative combined spectroscopy (optical biopsy) of cerebral gliomas. Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko. 2013;77(2):3-10. Russian.
  66. Roberts DW, Valdés PA, Harris BT, Fontaine KM, Hartov A, Fan X, Ji S, Lollis SS, Pogue BW, Leblond F, Tosteson TD, Wilson BC, Paulsen KD. Coregistered fluorescence-enhanced tumor resection of malignant glioma: relationships between  $\delta$ -aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence, magnetic resonance imaging enhancement, and neuropathological parameters. Clinical article. J Neurosurg. 2011 Mar;114(3):595-603. Epub 2010 Apr 9.
  67. Roder C, Bisdas S, Tatagiba M. Reply to the letter to the editor called: results expected in 5-ALA-guided resection of glioblastoma. Eur J Surg Oncol. 2014 Aug;40(8):1023-4.
  68. Roder C., Bisdas S., Ebner F.H., Honegger J., Naegele T., Ernemann U., Tatagiba M. Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: high-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery//Eur J Surg Oncol. 2014 Mar;40(3):297-304.
  69. Roessler K., Becherer A., Donat M., Cejna M., Zachenhofer I: Intraoperative tissue fluorescence using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is more sensitive than contrast MRI or amino acid positron emission tomography ((18)F-FET PET) in glioblastoma surgery//Neurol Res 34:314–317, 2012.
  70. Ruge JR, Liu J. Use of 5-aminolevulinic acid for visualization and resection of a benign pediatric brain tumor. J Neurosurg Pediatr. 2009 Nov;4(5):484-6.
  71. Sanai N, Snyder LA, Honea NJ, Coons SW, Eschbacher JM, Smith KA, Spetzler RF. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas. J Neurosurg. 2011 Oct; 115(4):740-8. Epub 2011 Jul 15.
  72. Sanai N., Berger M.S.: Glioma extent of resection and its impact on patient outcome//Neurosurgery 62:753–766, 2008.
  73. Savelieva T.A., Kalyagina N.A., Kholodtsova M.N., Loschenov V.B., Goryainov S.A., Potapov A.A. Numerical modelling and in vivo analysis of fluorescent and laser light backscattered from glial brain tumors. Proc. SPIE 8230//Biomedical Applications of Light Scattering VI, 82300L (2012).
  74. Savelieva T.A., Loshchenov V. B., Volkov V.V., Linkov K.G., Goryainov S.A., Potapov A.A. The method of intraoperative analysis of structural and metabolic changes in the area of tumor

- resection. Proc. SPIE 9129//Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care IV, 91290T (May 8, 2014).
75. Schucht P., Beck J., Abu-Isa J., Andereggen L., Murek M., Seidel K., et al: Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping// *Neurosurgery* 71:927–936, 2012.
  76. Schucht P., Murek M., Abu-Isa J., Andereggen L., Fung C., Kathleen S., Stieglitz L., Beck J., Raabe A.. PATIENT SPECIFIC MULTIMODAL TECHNICAL ASSISTANCE ENHANCES SUCCESS RATES IN GTR-ELIGIBLE GBM. // Materials of 14th European Congress of Neurosurgery, Rome, Italy, October 9-14, 2011.
  77. Schwake M, Stummer W, Suero Molina EJ, Wölfer J. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 May;157(5):877-9. doi: 10.1007/s00701-015-2401-0. Epub 2015 Mar 28. Simultaneous fluorescein sodium and 5-ALA in fluorescence-guided glioma surgery.
  78. Schwartz TH. Endoscopic-assisted 5-aminolevulinic acid imaging. *World Neurosurg*. 2014 Jul-Aug;82(1-2):e117-8. doi: 10.1016/j.wneu.2013.07.110. Epub 2013 Aug 3.
  79. Senft C., Bink A., Franz K., Vatter H., Gasser T., Seifert V: Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomized, controlled trial// *Lancet Oncol* 12:997–1003, 2011.
  80. Sherman JH, Hoes K, Marcus J, Komotar RJ, Brennan CW, Gutin PH. Neurosurgery for brain tumors: update on recent technical advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Jun;11(3):313-9.
  81. Song SW, Kim YH, Park SH, Park CK. 5-aminolevulinic Acid fluorescence discriminates the histological grade of extraventricular neurocytoma. *Brain Tumor Res Treat*. 2013 Apr;1(1):45-9.
  82. Stepp H, Beck T, Pongratz T, Meinel T, Kreth FW, Tonn JCh, Stummer W. ALA and malignant glioma: fluorescence-guided resection and photodynamic treatment. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2007;26(2):157-64.
  83. Stockhammer F, Misch M, Horn P, Koch A, Fonyuy N, Plotkin M. Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 Nov;151(11):1377-83. Epub 2009 Jul 29.
  84. Stummer W, Tonn JC, Goetz C, Ullrich W, Stepp H, Bink A, Pietsch T, Pichlmeier U. Neurosurgery. 5-Aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging. 2014 Mar;74(3):310-9; discussion 319-20.
  85. Stummer W., Novotny A., Stepp H., Goetz C., Bise K., Reulen H.J.: Fluorescence-guided resection of glioblastoma multi-forme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients// *J Neurosurg* 93:1003–1013, 2000.
  86. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J.: Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial// *Lancet Oncol* 2007, N 7: 392–401.
  87. Stummer W., Tonn J.C., Mehdorn H.M., Nestler U., Franz K., Goetz C., et al: Counterbalancing risks and gains from extended re-sections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Clinical article// J Neurosurg*. 114: 613 – 623, 2011.
  88. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized Phase III study: 5-year analysis of the EORTCNCIC trial// *Lancet Oncol*. 10(5), 459–466 (2009).
  89. Tamura Y, Kuroiwa T, Kajimoto Y, Miki Y, Miyatake S, Tsuji M. Endoscopic identification and biopsy sampling of an intraventricular malignant glioma using a 5-aminolevulinic acid-

- induced protoporphyrin IX fluorescence imaging system. *J Neurosurg.* 2007 Mar;106(3):507-Technical note.
90. Toms S.A., Konrad P.E., Lin W.C., Weil R.J. Neuro-oncological applications of optical spectroscopy. *Technol Cancer Res Treat.* 2006 Jun;5(3):231-8. Review.
  91. Toms SA, Lin WC, Weil RJ, Johnson MD, Jansen ED, Mahadevan-Jansen A. Intraoperative optical spectroscopy identifies infiltrating glioma margins with high sensitivity. *Neurosurgery.* 2005 Oct;57(4 Suppl):382-91; discussion 382-91.
  92. Tsugu A, Ishizaka H, Mizokami Y, Osada T, Baba T, Yoshiyama M, Nishiyama J, Matsumae M. Impact of the combination of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence with intraoperative magnetic resonance imaging-guided surgery for glioma. *World Neurosurg.* 2011 Jul-Aug;76(1-2):120-7.
  93. Unsgaard G, Ommedal S, Rygh OM, Lindseth F.//Operation of arteriovenous malformations assisted by stereoscopic navigation-controlled display of preoperative magnetic resonance angiography and intraoperative ultrasound angiography.//*Neurosurgery.* 2007 Jul;61(1 Suppl):407-15.
  94. Unsgård G, Solheim O, Lindseth F, Selbekk T. Intra-operative imaging with 3D ultrasound in neurosurgery // *Acta Neurochir Suppl.* 2011;109:181-6.
  95. Utsuki S, Oka H, Sato S, Suzuki S, Shimizu S, Tanaka S, Fujii K. Possibility of using laser spectroscopy for the intraoperative detection of nonfluorescing brain tumors and the boundaries of brain tumor infiltrates. Technical note. *J Neurosurg.* 2006 Apr;104(4):618-20.
  96. Valdés P.A., Kim A., Leblond F., Conde O.M., Harris B.T., Paulsen K.D., Wilson B.C., Roberts D.W. Combined fluorescence and reflectance spectroscopy for in vivo quantification of cancer biomarkers in low- and high-grade glioma surgery//*J Biomed Opt.* 2011 Nov;16(11):116007.
  97. Webber J, Kessel D, Fromm D. On-line fluorescence of human tissues after oral administration of 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B.* 1997 Apr;38(2-3):209-14.
  98. Whitson WJ, Valdes PA, Harris BT, Paulsen KD, Roberts DW (2011) Confocal microscopy for the histological fluorescence pattern of a recurrent atypical meningioma: case report. *Neurosurgery.* 68:1768-1772.
  99. Widhalm G, Kiesel B, Woehrer A, Traub-Weidinger T, Preusser M, Marosi C, Prayer D, Hainfellner JA, Knosp E, Wolfsberger S. 5-Aminolevulinic acid induced fluorescence is a powerful intraoperative marker for precise histopathological grading of gliomas with non-significant contrast-enhancement. *PLoS One.* 2013 Oct 18;8(10):e76988.
  100. Widhalm G, Minchev G, Woehrer A, Preusser M, Kiesel B, Furtner J, Mert A, Di Ieva A, Tomanek B, Prayer D, Marosi C, Hainfellner JA, Knosp E, Wolfsberger S. Strong 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence is a novel intraoperative marker for representative tissue samples in stereotactic brain tumor biopsies. *Neurosurg Rev.* 2012 Jul;35(3):381-91.
  101. Widhalm G., Wolfsberger S., Kiesel B., Mert A., Minchev G., Springer E., Woehrer A., Prayer D, Knosp E. 5-AMINOLEVULINIC ACID INDUCED FLOURESCENCE IS A PROMISING MARKER FOR RAPID PROGRESSION IN LOW-GRADE GLIOMAS. // Materials of 14th European Congress of Neurosurgery, Rome, Italy, October 9-14, 2011.
  102. Yamada S, Muragaki Y, Maruyama T, Komori T, Okada Y. Role of neurochemical navigation with 5-aminolevulinic acid during intraoperative MRI-guided resection of intracranial malignant gliomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015 Mar;130:134-9.
  103. Zehri AH, Ramey W, Georges JF, Mooney MA, Martirosyan NL, Preul MC, Nakaji P. Neurosurgical confocal endomicroscopy: A review of contrast agents, confocal systems, and future imaging modalities. *Surg Neurol Int.* 2014 Apr 28;5:60. Review.