

**АССОЦИАЦИЯ НЕЙРОХИРУРГОВ РОССИИ**

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

*Клинические рекомендации утверждены  
решением XXXX пленума 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.

## 1. Введение

Рекомендации по проведению операций при глиомах головного мозга включают максимальную резекцию опухоли с минимальным риском функциональных осложнений с обязательным использованием микрохирургической техники и интраоперационной оптики (**стандарт**). Особую сложность представляет определение границ первичных внутримозговых опухолей, что обусловлено особенностями их инфильтративного роста вдоль миелинизированных нервных волокон и сосудов, приводящими к высокой частоте послеоперационных рецидивов. Надежная 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 HGG глиом головного мозга применяется метаболическая флуоресцентная диагностика с использованием 5-аминолевуленовой кислоты (5-АЛК) [Stummer W., Novotny A. et al., 2000; Stummer W. et al., 2007; Potapov A.A. et al., 2008; Коновалов А.Н. и соавт., 2012; Горяйнов С.А. и соавт. 2013; 2014]. (**стандарт**).

Хирургическое удаление производится для максимально возможного уменьшения объема опухоли с целью разрешения внутричерепной гипертензии и уменьшения неврологического дефицита и получения достаточного количества морфологического материала. Удаление опухоли должно быть как можно более полным, но без риска развития ятрогенного неврологического дефицита. 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).

## 2. История и принцип метода

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

В последние годы вновь появились сообщения по использованию индоцианина зеленого для интраоперационной флуоресцентной ангиографии и визуализации границ внутримозговых опухолей, а также в хирургии артерио-венозных мальформаций [Laws ER, 1993; Martirosyan N.L. et al., 2011; Jhavar SS, Kato Y. et al., 2011].

В конце 90-ых годов появились первые сообщения о возможности применения 5-аминолевулиновой кислоты в нейрохирургии [Stummer W et al., 1998; 2000]. В дальнейшем было доказано, что более интенсивное накопление PpIX в опухолевых клетках связано с увеличением проницаемости ткани для 5-АЛК, усилением захвата 5-АЛК опухолевыми клетками, изменением активности ферментов, катализирующих трансформацию PpIX в гем [Nefiti M. et al., 2011]. При введении препарата Аласенс® внутрь наблюдается преимущественное накопление PpIX в ткани опухоли по сравнению с окружающими тканями, контраст флуоресценции опухоль/окружающая нормальная ткань 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 PpIX обусловлена неоднородностью глиомы и она более высокая в анапластических участках, обладающих высоким пролиферативным потенциалом, что позволяет идентифицировать наиболее агрессивные участки глиомы [Valdes 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.

### **3. Применение флуоресцентного препарата «Аласенс»**

Препарат обычно вводится перорально в дозировке 20 мг/кг за 2-3 часа до подачи пациента в операционную в 50 мл питьевой воды [Stummer W. et al., 1998]. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 4 часа после приема препарата [Webber J., Kessal D. et al., 1997]. (стандарт).

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 «выбеливания», заключающийся в снижении выраженности видимой флуоресценции до 36% от пиковой через 25 минут непрерывной экспозиции в синем свете и 87 минут в белом [Tonn 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 клеток с эффектом «выбеливания» в глубже лежащих тканях эффект флуоресценции восстанавливается [Stummer, 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. - 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 (Belloch et al., 2014; Piquer J., 2014) и специальные очки (Kuroiwa T и соавт., 2013) (**рекомендация**).

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] (**рекомендация**).

#### **4. Применение флуоресцентной диагностики в хирургии глиом головного мозга**

По данным литературы, при использовании 5-АЛК у пациентов со злокачественными глиомами флуоресценция наблюдается в 80-90% случаев [Miyatake S. et al., 2009].

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

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

По данным литературы, дискуссионным 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 [Горайнов С.А., 2013; 2014; Widhalm et al., 2012]. **(опция).**

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.

Флуоресценция опухоли во время операции, обеспеченная 5-АЛК, помогает хирургам в идентификации истинного края опухоли во время резекции глиальных опухолей, 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., Murek M. et al., 2011]. Показана корреляция между накоплением 5-АЛК в опухоли и контрастированием опухоли на МРТ [64] и ПЭТ с аминокислотами [Stockhammer F. et al., 2009]. В ряде исследований, кроме 5-АЛК, использован альбумин, меченый аминифлуоресцеином [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].

#### **Флуоресцентная диагностика в хирургии различных видов глиом головного мозга**

**В хирургии LGG** флуоресцентная диагностика имеет ограниченное применение и может быть использована для визуализации анапластических участков глиомы [Ewelt C. et al., 2011; Widhalm G., 2010, 2013] (**опция**)

**В хирургии HGG** принципы флуоресцентной диагностики были подробно описаны в работах проф. Stummer. Согласно Eljamel M. S. (2003) чувствительность метода ФД составляет у данной группы пациентов около 80%; по данным Miyatake S. (2009) до 90%. Согласно нашим данным – до 89.7% (Горяйнов С.А., 2013). Аккумуляция препарата в HGG неоднородна и повышается в наиболее агрессивных участках опухоли с высоким пролиферативным потенциалом [Valdes et al., 2011] (**стандарт**).

**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]. В литературе описаны случаи видимой флуоресценции при демиелинизирующих заболеваниях и лучевых некрозах после проведения радиотерапии. Ложно-положительные результаты могут быть объяснены инфильтрацией перифокальной области реактивными астроцитами и макрофагами, аккумулялирующими 5-АЛК [Utsuki S. et al., 2006]. Аналогичные случаи наблюдали и в общей онкологии после оперативных вмешательств на бронхах [Соколов В.В. и соавт., 2002]. (**рекомендация**)

**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 (Горяйнов С.А., 2013; 2014) (**опция**).

Таким образом, использование флуоресцентной диагностики с 5-АЛК рекомендуется для глиом высокой степени злокачественности (**стандарт**), для глиом низкой степени злокачественности и глиом с продолженным ростом метод эффективность метода флуоресцентной диагностики обсуждается (**опция**).

### **Предикторы эффективности/неэффективности применения 5-АЛК**

**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 (стандарт)).

**Факторы, препятствующие визуализации флуоресцентного эффекта в хирургии глиом головного мозга:** недостаточный гемостаз, низкая кратность использования флуоресцентного режима микроскопа (**опции**).

### **Результаты резекции глиом с флуоресцентной диагностикой**

**При сравнении объема резекции** злокачественных глиом с использованием 5-АЛК и интраоперационного МРТ было выявлено, что методы сопоставимы по своей эффективности и частота GTR 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). 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). По другим данным, 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 рецидивных и больших глиомах в 43% случаев (Della Puppa A и соавт., 2014). При рандомизированном исследовании в 17 центрах Германии было доказано, что в хирургии злокачественных глиом головного мозга с использованием 5-АЛК частота GTR увеличилась в 2 раза до 65% [Stummer W. et al., 2006].

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).

### **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 (рекомендация)

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

#### 5-АЛК+нейрофизиология (стандарт)

Использование интраоперационной флуоресцентной диагностики возможно как при локализации процесса в нефункционально-значимых, 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), 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).

#### 5-АЛК+интраоперационная ультразвуковая диагностика (опция)

В настоящее время при помощи трехмерного интраоперационного ультразвука могут быть лоцированы различные патологические образования, например такие как астроцитомы различной степени злокачественности, аденомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, менингиомы, лимфомы, метастазы, каверномы, артерио-венозные

мальформации, паразитарные кисты и абсцессы, гематомы [Unsgaard, 2007; 2011]. Метод может быть использован совместно с флуоресцентной диагностикой. 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 HGG.

#### 5-АЛК+стереотаксис (опция)

В настоящее время различают рамочную и безрамочную стереотаксическую биопсию. Метод стереотаксической биопсии (СТБ) применяется в нейрохирургии для верификации гистологического диагноза при внутримозговых опухолях. Сочетание стереотаксической биопсии с флуоресцентной спектроскопией дает возможность при поэтажной биопсии выбирать участок опухоли с наибольшей степенью анаплазии, а также исключить взятие перифокальной зоны опухоли или некротической ткани, что повышает диагностическую ценность стереотаксической биопсии как метода (Жуков В.Ю. и соавт., 2013; Widhalm G., 2014; Piquer J. и соавт., 2014).

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

Ряд исследователей использовал двойную метаболическую навигацию (флуоресценцию с 5-АЛК и видеоангиографию с индоцианином зеленым) в хирургии злокачественных глиом мозга (Eyyuroglu IY и соавт., 2015).

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

Работы с наиболее крупными сериями менингиом, оперированных с применением флуоресцентной навигации, опубликованы Collucia и соавт. (33 пациента) [Collucia et al., 2010], Kajimoto и соавт. (27 пациентов) [Kajimoto et al., 2007] и А.А. Потаповым (21 пациент) [Потапов А.А. и соавт., 2012] показали, что этот метод может быть полезен для выявления инвазии видимо неизмененных твердой мозговой, арахноидальной оболочек и подлежащей кости (**рекомендации**). В настоящее время опубликованы новые данные о применении флуоресцентной диагностики в хирургии внутричерепных менингиом (Motellemi A., и соавт., 2015; Cornelius JF и соавт., 2014; Cornelius JF и соавт., 2013).

В хирургии внутримозговых метастазов флуоресцентный эффект получен в 32/52 (62% случаев) [Kamp A. et al., 2012; Marbacher S. и соавт., 2014]. В ряде работ сообщается о внутривенном использовании 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]. **(рекомендации)**.

Метод ФД с 5-АЛК может использоваться в хирургии нейроцитом (Song SW и соавт., 2013); спинальной нейроонкологии [De la 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]. **(опции)**.

## **6. Лазерная 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 **(рекомендации)**. 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). [Toms S.A. et al., 2006; Ando T. et al., 2010; Haj-Hosseini N. et al., 2010; Potapov A. et al., 2011; Valdés P.A. et al., 2011; Savelieva T.A. et al., 2013].

При сравнении чувствительности и специфичности методов визуальной оценки флуоресцентного эффекта с использованием микроскопа OPMI Pentero в хирургии глиом головного мозга из данных таблицы видно, что чувствительность повышается при использовании лазерной спектроскопии с 78 до 88%, а специфичность – с 60 до 82% [Горайнов С.А., 2013; 2014; Stummer W. и соавт., 2014]. **(рекомендации).**

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 протопорфириан без видимой флуоресценции. Таким образом, спектроскопия показывает большую чувствительность, но более низкую специфичность, чем флуоресценция (W.Stummer et al., 2014).

В последнее время появились сообщения об успешном использовании интраоперационной конфокальной микроскопии в хирургии глиом головного мозга. В частности, в работе 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 AH и соавт.. 2014]. **(опции).**

## 7. Заключение

Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия с использованием отечественного препарата «Аласенс» являются эффективными, быстрыми и безопасными методами интраоперационной метаболической навигации при соблюдении критериев отбора и стандартов ведения в послеоперационном периоде пациентов с глиомами головного мозга. Флуоресцентная навигация может быть использована в хирургии глиом различной степени злокачественности, а также глиом с продолженным ростом с целью контроля границ распространения опухоли, где визуальное и тактильное определение границ опухоли представляет определенные сложности. Методы флуоресцентной диагностики и лазерной спектроскопии могут быть рекомендованы к применению в клиниках нейрохирургии, оснащенных оптическими

микроскопами с фильтрами и источниками света для флуоресцентной навигации, а также оборудованием для биоспектрального анализа. Расширение объема резекции опухоли проводится с обязательным учетом физиологической дозволенности.

### Основная литература:

1. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Гаврилов А.Г. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Горяйнов С.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия в хирургии глиом головного мозга. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва – 2013.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Berger M.S., Carter B.S./ Low grade gliomas. Neurosurg Focus. 2013 Feb;34(2):1.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. Duffau H. (editor.) *Diffuse Low- Grade Gliomas in Adults*. Springer-Verlag London 2013.
13. 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.
14. Loschenov V. B., V. I. Konov, and A. M. Prokhorov *Photodynamic Therapy and Fluorescence Diagnostics //Laser Physics*, 2000 Vol. 10, No. 6, p.1188.
15. Marbacher S., Klinger E., Schwyzer L., Fischer I., Nevzati E., Diepers M., Roelcke U., Fathi A.R., 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Sanai N., Berger M.S.: Glioma extent of resection and its impact on patient outcome// *Neurosurgery* 62:753–766, 2008.
23. 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).
24. 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).
25. Schucht P., Beck J., Abu-Isa J., Anderegg 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. Stummer W., Tonn J.C., Goetz C., Ulrich W., Stepp H., Bink A., Pietsch T., Pichlmeier U. 5-Aminolevulinic Acid-derived Tumor Fluorescence: The Diagnostic Accuracy of Visible Fluorescence Qualities as Corroborated by Spectrometry and Histology and Postoperative Imaging// *Neurosurgery* (2014), volume 74, number 3,309-319.
30. 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.
31. 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).
32. 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.
33. Unsgård G., Solheim O., Lindseth F., Selbekk T. Intra-operative imaging with 3D ultrasound in neurosurgery // *Acta Neurochir Suppl.* 2011;109:181-6.
34. 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.