

# МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ НАВИГАЦИЯ В ХИРУРГИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА: АНАЛИЗ СЕРИИ 403 ПАЦИЕНТОВ

С.А. Горяйнов<sup>1,2</sup>, А.А. Потапов<sup>1</sup>, В.А. Охлопков<sup>1</sup>, А.И. Баталов<sup>1</sup>, Р.О. Афандиев<sup>1</sup>, А.Ю. Беляев<sup>1</sup>,  
 А.А. Аристов<sup>1</sup>, Т.А. Савельева<sup>3</sup>, В.Ю. Жуков<sup>1</sup>, В.Б. Лошенов<sup>3</sup>, Д.В. Гусев<sup>4</sup>, Н.В. Захарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»; Россия, 236041 Калининград, ул. Ал. Невского, 14;

<sup>3</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН»; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 38;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Сергей Алексеевич Горяйнов [sgoraynov@nsi.ru](mailto:sgoraynov@nsi.ru)

**Введение.** Метаболическая навигация с 5-АЛК – один из методов интраоперационной визуализации в нейроонкологии.

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ чувствительности метаболической навигации с 5-АЛК в хирургии первичных и вторичных опухолей головного мозга различной гистологической природы и степени злокачественности.

**Материалы и методы.** За период с 2013 по 2020 г. с использованием метаболической навигации нашей группой прооперировано 403 пациента: микрохирургические резекции выполнены у 384 человек с опухолями головного мозга, из них 220 – с глиальными опухолями, 101 – с интракраниальными менигиомами, 63 – с метастатическим поражением головного мозга. Среди пациентов с метастазами у 39 пациентов отмечалось солитарное поражение, у 16 – многоочаговое, поэтому в данной группе рассмотрено 72 случая метастатических узлов. Стереотаксические биопсии с 5-АЛК-ассистенцией выполнены у 19 человек. Метаболическая навигация выполнялась с препаратом 5-АЛК, который принимали в дозе 20 мг/кг за 2 ч до операции перорально. Интраоперационная флуоресценция оценивалась с помощью микроскопа с флуоресцентным модулем.

**Результаты.** Метаболическая навигация с применением микроскопа имеет высокую чувствительность при микрохирургических операциях (в том числе повторных) в случаях анапластических глиом (65 % – в целом, 58 % – яркое свечение), глиобластом (94 % – в целом, 53 % – яркое свечение), интракраниальных менигиом (94 % – в целом, 64 % – яркое свечение). Использование 5-АЛК имеет существенные ограничения в чувствительности при диффузных глиомах (46 % – в целом, 27 % – яркое свечение) и метастазах в головном мозге (в целом 87 % – для солидной части, 52 % – для ложа, яркое свечение – 51 %). При диффузных глиомах участки свечения имели достоверно более высокий пролиферативный индекс и плотность ядер клеток, чем флуоронегативные зоны. Из важнейших факторов, влияющих на свечение глиом, можно отметить: статус мутации *IDH1*, объем контрастирующейся части глиомы по данным МРТ, индекс накопления метионина по данным позитронно-эмиссионной томографии, показатели опухолевого кровотока по данным метода маркирования артериальных спинов – ASL-перфузии.

**Заключение.** Использование 5-АЛК с применением микроскопа имеет высокую чувствительность при глиобластомах, анапластических глиомах (особенно для выявления неконтрастирующейся части опухоли, которая визуалью не изменена в белом свете операционного микроскопа) и менигиомах головного мозга. Метод менее эффективен при глиомах низкой степени злокачественности и интракраниальных метастазах.

**Ключевые слова:** метаболическая навигация, опухоли головного мозга, 5-АЛК, протопорфирин, флуоресценция

**Для цитирования:** Горяйнов С.А., Потапов А.А., Охлопков В.А. et al. Метаболическая навигация в хирургии опухолей головного мозга: анализ серии 403 пациентов. Нейрохирургия 2022;24(4):46–58. DOI: 10.17650/1683-3295-2022-24-4-46-58

## Metabolic navigation during brain tumor surgery: analysis of a series of 403 patients

S.A. Goryaynov<sup>1,2</sup>, A.A. Potapov<sup>1</sup>, V.A. Okhlopov<sup>1</sup>, A.I. Batalov<sup>1</sup>, R.O. Afandiev<sup>1</sup>, A. Yu. Belyaev<sup>1</sup>, A.A. Aristov<sup>1</sup>, T.A. Caveleva<sup>3</sup>,  
 V. Yu. Zhukov<sup>1</sup>, V.B. Loshchenov<sup>3</sup>, D.V. Gusev<sup>4</sup>, N.V. Zakharova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;*

<sup>2</sup>*Immanuel Kant Baltic Federal University; 14 Al. Nevskogo St., Kaliningrad 236041, Russia;*

<sup>3</sup>*Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences; 38 Vavilova St., Moscow 119991, Russia;*

<sup>4</sup>*The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia*

**Contacts:** Sergey Alekseevich Goryaynov [sgoraynov@nsi.ru](mailto:sgoraynov@nsi.ru)

**Introduction.** Metabolic navigation with 5-ALA is one of methods for intraoperative imaging in neuro-oncology.

**Aim.** To perform a comparative analysis of sensitivity of metabolic navigation with 5-ALA during surgery of primary and secondary brain tumors of various histological nature and degree of malignancy.

**Materials and methods.** During the period from 2013 to 2020, our group have performed surgery to 403 patients using metabolic navigation: microsurgical resections were performed in 384 people with brain tumors, 220 of them were with glial tumors, 101 were with intracranial meningiomas, 63 were with metastatic brain damage. Among patients with metastases, 39 patients had a solitary injury, 16 had a multi-focal injury, so 72 cases of metastatic nodes were considered in this group. Stereotactic biopsies with 5-ALA-assistance were performed in 19 people. Metabolic navigation was performed with the drug 5-ALA, which was taken orally at a dose of 20 mg/kg 2 hours before surgery. Intraoperative fluorescence was evaluated using microscope with a fluorescent module.

**Results.** Metabolic navigation using microscope has a high sensitivity when employed during microsurgery (including repeated implementation of surgery) in cases of anaplastic gliomas (65 % in total, 58 % with bright glow), glioblastomas (94 % in total, 53 % with bright glow), intracranial meningiomas (94 % in total, 64 % – with bright glow). The use of 5-ALA has significant limitations in sensitivity in cases of diffuse gliomas (46 % – in total, 27 % – with bright glow) and brain metastases (in total 87 % – for the solid part, 52 % – for the bed, with bright glow – 51 %). In diffuse gliomas, the glow areas had significantly higher proliferative index and cell nuclei density than the fluoronegative zones. Among the most important factors affecting the glow of gliomas it can be noted: the status of the *IDH1* mutation, the volume of the contrasting part of the glioma according to MRI data, the methionine accumulation index according to positron emission tomography, the tumor blood flow indicators according to the arterial spin marking method – ASL perfusion.

**Conclusions.** Implementation of 5-ALA navigation with the use of microscope provides high sensitivity in cases of glioblastomas, anaplastic gliomas (especially for detecting of non-contrasting part of tumor that is not visually altered in the white light of operating microscope) and brain meningiomas. The method is less effective in low-grade gliomas and intracranial metastases.

**Keywords:** metabolic navigation, brain tumors, 5-ALA, protoporphyrin, fluorescence

**For citation:** Goryaynov S.A., Potapov A.A., Okhlopov V.A. et al. Metabolic navigation during brain tumor surgery: analysis of a series of 403 patients. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2022;24(4):46–58. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2022-24-4-46-58

## ВВЕДЕНИЕ

В рекомендации по проведению нейроонкологических операций входит информация, посвященная максимальной резекции опухоли с минимальным риском функциональных осложнений с обязательным использованием предоперационного планирования (функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), трактография), микрохирургической техники и интраоперационной оптики [1]. Надежная информация об объеме резецированной опухоли может быть получена путем интраоперационной визуализации. Решение этой проблемы реализуется в основном с помощью применения оптических систем (операционные микроскопы и эндоскопы), интраоперационной компьютерной томографии, МРТ, ультразвукового сканирования и трехмерной безрамной ультразвуковой нейронавигации, нейронавигационных систем, метаболической навигации (МН) и различных комбинаций этих методов [1, 2].

С учетом того, что возможности использования интраоперационной МРТ ограничены, а интраоперационное ультразвуковое исследование не позволяет получить информацию о метаболических параметрах

опухоли, актуальными представляются разработка и совершенствование интраоперационной оптической нейровизуализации и методов оптической спектроскопии в нейроонкологии [3].

Одна из основных интраоперационной визуализации в хирургии опухолей головного мозга различной гистологической природы – методика МН. В 1947 г. опубликовано первое клиническое сообщение о применении флуоресцеина во время нейрохирургических операций при удалении опухолей головного мозга у 46 пациентов, что до появления методов нейровизуализации способствовало более точному определению локализации опухоли во время оперативного вмешательства [4]. В конце 20 в. появились первые данные о возможности применения 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в нейрохирургии, в основном злокачественных глиом (ГЛ) [5].

В настоящее время 5-АЛК применяется в хирургии других опухолей головного и спинного мозга как у детей, так и у взрослых, в частности при менингиомах [6], метастазах [7, 8], нейроцитомах, эпендимоммах [9] и других новообразованиях головного и спинного мозга.

**Цели исследования** – обобщение опыта хирургического лечения опухолей головного мозга различной гистологической природы – ГЛ низкой и высокой степени злокачественности, интракраниальных менингиом (ИКМН) и метастазов (ИКМС), а также сравнение чувствительности флуоресценции (ФЛ) в опухолевой хирургии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Клиническая характеристика пациентов

Работа представляет собой одноцентровое когортное исследование. За период с 2013 по 2020 г. в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с использованием МН прооперировано 403 пациента: микрохирургические резекции выполнены у 384 человек с опухолями головного мозга, в том числе у 220 – с глиальными опухолями, у 101 – с ИКМН, у 63 – с метастатическим поражением головного мозга. Среди пациентов с метастазами у 39 отмечалось солитарное поражение, у 16 – многоочаговое, поэтому в данной группе рассмотрено 72 случая метастатических узлов. Стереотаксические биопсии (СТБ) с 5-АЛК-ассистенцией выполнены у 19 человек. Подробное распределение случаев с учетом гистологии представлено в табл. 1. В исследование включено 183 мужчин и 220 женщин, средний возраст пациентов составил  $46 \pm 15,3$  года, минимальный возраст – 17, максимальный – 78 лет.

### Методика микрохирургических оперативных вмешательств с применением флуоресценции при опухолях головного мозга

После информированного согласия и предоставления данных об отсутствии значимой патологии со стороны печени и почек пациенты получали раствор гидрохлорида 5-АЛК (Аласенс®, ГНЦ «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей», Россия) в дозировке 20 мг/кг. Назначали 5-АЛК за 2 ч до оперативного вмешательства (90 % пациентов) или за 3–4 ч (9 % пациентов), реже препарат вводился непосредственно перед подачей пациента в операционную (1 % наблюдений). Все операции проводили с использованием микроскопа Pentero с ФЛ-модулем (Carl Zeiss) – в режиме BLUE 400. Операционная при этом затемнялась (отключали внешнее освещение), нейрохирург выполнял периодическое переключение белого света и ФЛ-режима. Работа вблизи функционально значимых зон проводилась с учетом данных нейрофизиологического мониторинга. При выраженном кровотечении на основном этапе удаления опухоли вначале проводили этапный гемостаз с последующим переключением микроскопа в ФЛ-режим.

Интенсивность ФЛ оценивалась в окулярах микроскопа субъективно: яркая (интенсивное окрашивание в красный цвет), умеренная (розовый), слабая (бледно-розовый), отсутствие свечения. Объективная

оценка свечения выполнена в 46 наблюдениях с помощью метода лазерной спектроскопии.

При СТБ оценка свечения биоптата выполнялась непосредственно после его извлечения из канюли Нашольда на чашке Петри под флуоресцентным светом микроскопа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Сравнительный анализ чувствительности флуоресцентной диагностики в хирургии глиом, интракраниальных менингиом и метастазов

Наиболее эффективно применение флуоресцентной диагностики (ФЛД) в хирургии ИКМН и ГЛ высокой степени злокачественности (см. табл. 1).

**Глиомы.** Среди ГЛ высокой степени злокачественности до 12,9 % опухолей флуоронегативные, при этом их частота в группе анапластических ГЛ (степень злокачественности опухоли – Grade III) доходит до 34,5 %, а в группе флуоронегативных ГЛ – до 6 %. В результате исследования установлено достоверное влияние степени злокачественности опухоли (Grade) на факт свечения и его степень во время операции, взаимосвязь статистически значима ( $p < 0,05$ ). Наиболее часто яркая ФЛ отмечалась у пациентов с анапластическими ГЛ (58 %), что, вероятно, связано с отсутствием у них зоны некроза по сравнению с пациентами с глиобластомами (53 %). Интересно отметить, что 10 % глиобластом имели слабую степень свечения опухоли, по сравнению с 32 % у пациентов с ГЛ низкой степени злокачественности (см. табл. 1).

Анализ показал, что на ФЛ-эффект в группе пациентов с ГЛ головного мозга достоверное влияние следующие факторы: прием противосудорожных препаратов до операции; объем контрастируемой части ГЛ; уровень объемного кровотока в опухоли по данным перфузионных исследований; индекс накопления метионина по данным дооперационной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ); подтип ГЛ и наличие мутации. Флуоресцентный эффект значимо не зависел от факта повторной операции.

Среди ГЛ Grade II–III плотность ядер клеток была достоверно выше в зоне свечения опухоли, чем в несвещающейся:  $2180 \pm 920$  vs  $1510 \pm 630$  мм<sup>2</sup> ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,03$ ). Пролиферативный индекс Ki-67 также был значимо выше в зонах свечения опухоли:  $7,41 \pm 2,2$  vs  $2,52 \pm 1,1$  % ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,04$ ). Применение МН позволило в 7 (25,9 %) из 27 случаев при выполнении множественных биопсий и забора биоптатов из флуоресцирующей и нефлуоресцирующей частей опухоли при прицельной биопсии из зоны свечения выявить анапластический фокус и поставить диагноз ГЛ Grade III. При этом основная часть опухоли не флуоресцировала (ГЛ Grade II).

**Интракраниальные менингиомы.** Из 101 (100 %) пациента с ИКМН у 95 (94,05 %) наблюдалась интраоперационная ФЛ опухоли. При оценке видимой ФЛ

**Таблица 1.** Сравнительный анализ чувствительности метаболической навигации при микрохирургическом удалении глиом головного мозга низкой (LGG) и высокой (HGG) степени злокачественности, интракраниальных менингиом (ИКМН) и метастазов (ИКМС)

Table 1. Comparative analysis of metabolic navigation sensitivity during microsurgical removal of brain gliomas of low (LGG) and high (HGG) malignancy, intracranial meningiomas (ICM) and metastases (ICMs)

Гистологический тип опухоли, степень злокачественности Histological tumor type, malignancy degree	Число случаев Number of cases		
	общее, n total, n	с флуоресценцией, n (%) with fluorescence, n (%)	без флуоресценции, n (%) without fluorescence, n (%)
<b>LGG</b>	<b>56</b>	<b>26 (46,4)</b>	<b>30 (53,6)</b>
Астроцитома пилоидная, Grade I Pilooid astrocytoma, Grade I	3	3 (100)	0 (0)
Астроцитома диффузная, Grade II Diffuse astrocytoma, Grade II	24	6 (25)	18 (75)
Астроцитома гемистоцитарная, Grade II Hemistocytic astrocytoma, Grade II	3	3 (100)	0 (0)
Ганглиоастроцитома, Grade II Ganglioastrocytoma, Grade II	1	0 (0)	1 (100)
Инфантильная десмопластическая ганглиоглиома Infantile desmoplastic ganglioglioma	1	1 (100)	0 (0)
Олигоастроцитома, Grade II* Oligoastrocytoma, Grade II*	16	8 (50)	8 (50)
Олигодендроглиома, Grade II Oligodendroglioma, Grade II	6	3 (50)	3 (50)
Плеоморфная ксантоастроцитома, Grade II Pleomorphic xanthoastrocytoma, Grade II	2	2 (100)	0 (0)
<b>HGG</b>	<b>164</b>	<b>143 (87,1)</b>	<b>21 (12,9)</b>
Анапластическая астроцитома, Grade III Anaplastic astrocytoma, Grade III	29	19 (65,5)	10 (34,5)
Анапластическая олигоастроцитома*, Grade III Anaplastic oligoastrocytoma*, Grade III	8	5 (62,5)	3 (37,5)
Анапластическая олигодендроглиома, Grade III Anaplastic oligodendroglioma, Grade III	6	4 (66,7)	2 (33,3)
Глиобластома, Grade IV Glioblastoma, Grade IV	115	108 (94)	7 (6)
Глиосаркома, Grade IV Gliosarcoma, Grade IV	6	6 (100)	0 (0)
<b>ИКМН</b> ICM	<b>101</b>	<b>95 (94,05)</b>	<b>6 (5,95)</b>
Grade I	78	75 (96,2)	3 (3,8)
Grade II	21	18 (85,7)	3 (14,3)
Grade III	2	2 (100)	0 (0)
<b>ИКМС, солидная часть</b> ICMs, a solid part	<b>63**</b>	<b>55 (87,3)</b>	<b>8 (12,7)</b>
Рак легкого Lung cancer	24	21 (87,5)	3 (12,5)
Рак молочной железы Breast cancer	19	17 (89,4)	2 (10,6)
Прочие метастазы Other metastases	20	17 (85)	3 (15)
<b>Итого</b> Total	<b>384</b>	<b>302 (78,7)</b>	<b>82 (21,3)</b>

\*Ретроспективный анализ гистологического материала (2012–2020): у части пациентов, оперированных до 2016 г., отмечаются смешанные глиомы – олигоастроцитомы и анапластические олигоастроцитомы.

\*\*У пациентов с ИКМС (n = 63) зафиксировано 72 опухолевых очага; в таблице приведены данные по пациентам в целом.

\*Retrospective analysis of histological material (2012–2020): some patients that have undergone surgery before 2016 had mixed gliomas – oligoastrocytomas and anaplastic oligoastrocytomas.

\*\*72 tumor foci were recorded in patients with ICMs (n = 63); the table shows data from patients as a whole.

через операционный микроскоп яркая ФЛ отмечалась у 60 (63,15 %), умеренная — у 23 (24,2 %), слабая — у 12 (12,63 %) больных. Медиана возраста пациентов с флуоропозитивными опухолями составила 56 лет (от 25 до 79 лет,  $n = 95$ ), с нефлуоресцирующими менингиомами — 41,5 (от 38 до 59 лет,  $n = 6$ ), различия между группами по возрасту были статистически значимыми ( $p = 0,02$ ).

Значимо не влияли ( $p > 0,05$ ) на ФЛ-эффект во время оперативного вмешательства следующие факторы: степень злокачественности менингиомы и ее локализация, прием противоотечных и противосудорожных препаратов, гистологический подтип менингиомы, наличие сопутствующих заболеваний, факт повторной операции. Значимо влиял ( $p < 0,05$ ) на свечение опухоли во время резекции факт интраоперационного кровотечения. Кровь, находящаяся в ране, блокирует ФЛ-эффект вследствие своей высокой оптической плотности.

После удаления основного узла опухоли зафиксировано ФЛ-свечение: в 10 случаях — пораженной твердой мозговой оболочки (ТМО), не видимой в белом свете, в 5 — пораженной арахноидальной оболочки прилежащих сосудов, в 4 — адвентиции подлежащих сосудов к опухоли, в 11 — гиперостозов пораженной кости, в 6 — мелких остаточных фрагментов опухоли, не видимых в белом свете. Таким образом, у 36 (35,6 %) из 101 пациента в ходе удаления ИКМН выявлены дополнительные зоны поражения оболочек — твердой мозговой и арахноидальной, остаточные фрагменты опухоли, при этом в 27 (26,7 %) наблюдениях хирургическая техника была скорректирована: выполнена дополнительная резекция пораженной ТМО, стачивание флуоресцирующих участков гиперостоза бором или удаление костного лоскута, остаточных фрагментов опухоли, коагуляция подлежащей арахноидальной оболочки, пораженной опухолью.

**Интракраниальные метастазы.** В настоящей работе МН применялась у 63 пациентов с ИКМС. Видимая ФЛ зарегистрирована в 61 (84,7 %) из 72 опухолевых очагов, из них слабая — в 14 (22,9 %), умеренная — в 16 (26,3 %), выраженная — в 31 (50,8 %) очаге. Отсутствие ФЛ зафиксировано в 11 (15,3 %) очагах. Яркая ФЛ значительно чаще встречалась при метастазах рака легкого (81 %) по сравнению с раком молочной железы (22,2 %). При аденокарциномах яркое свечение отмечалось достоверно реже ( $p < 0,05$ ).

На степень свечения метастазов в головной мозг достоверно влияет первичный источник. Так, интенсивность ФЛ достоверно выше в группе рака легкого (частота яркого свечения — до 81 %), в то время как наименьшая по выраженности ФЛ наблюдалась в группе рака молочной железы (частота слабого свечения — до 50 %). Кроме этого, значимо на ФЛ-эффект влияют такие факторы, как интраоперационное кровотечение ( $p < 0,05$ ), а также время, прошедшее с момента радио-

хирургического воздействия (предоперационная радиохирургия) ( $p < 0,05$ ).

## 2. Метаболическая навигация при стереотаксических биопсиях внутримозговых опухолей

В данную подгруппу вошли 19 пациентов — 11 мужчин и 8 женщин, возраст — от 29 до 77 (медиана — 50) лет. Рамочный стереотаксис с использованием системы CRW (Integra Radionics, США) использован в 16 случаях, в 3 — роботизированная система ROSA. Свечение опухолевых биоптатов при СТБ с 5-АЛК получено у 12 (63,1 %) из 19 пациентов. Флуоресценция оказалась более характерна для пациентов с лимфомами и ГЛ высокой степени злокачественности: у 10 (83,3 %) из 12 пациентов, при этом в 50 % случаев отмечалось яркое свечение. При анализе флуоресцирующих биоптатов у больных с ГЛ высокой степени злокачественности и лимфомами (20 биоптатов от 10 пациентов) во всех выявлены опухолевые клетки.

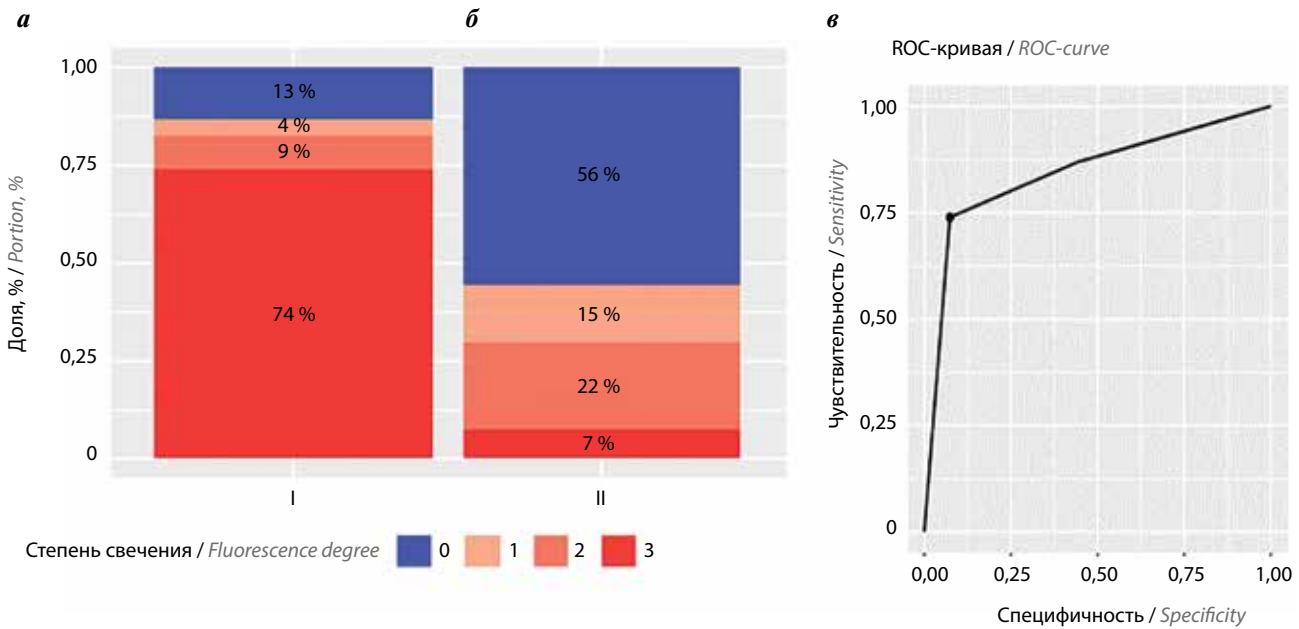
## 3. Исследование свечения флуоресцирующего ложа у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности и интракраниальными метастазами

Выполнено исследование послеоперационной полости в ложе удаленных ГЛ высокой степени злокачественности у 75 пациентов (21 анапластическая астроцитома, 8 анапластических олигодендроглиом, 46 глиобластом). У 50 пациентов при визуальной оценке ложа удаленной опухоли в белом свете остатков опухоли не выявлено. Однако у 32 (64 %) из 50 больных выявлено свечение перифокальной зоны опухоли в ложе. При этом яркое свечение отмечено у 18 (36 %), умеренное — у 9 (18 %), слабое — у 5 (10 %) пациентов. При ярком свечении в ложе удаленных ГЛ высокой степени злокачественности частота выявления опухолевых клеток в биоптатах составила 74 %, специфичность — 92,5 % (рис. 1).

Из 63 пациентов с оперированными метастазами у 56 (89 %) больных ложе удаленных образований флуоресцировало, из них у 22 пациентов выполнены множественные биопсии из ложа для оценки наличия или отсутствия в нем опухолевых клеток. Всего исследовано 48 биоптатов: в 25 (52 %) из них в зоне ФЛ выявлены опухолевые клетки, в 23 (48 %) флуоресцирующих биоптатах опухолевые клетки не выявлены.

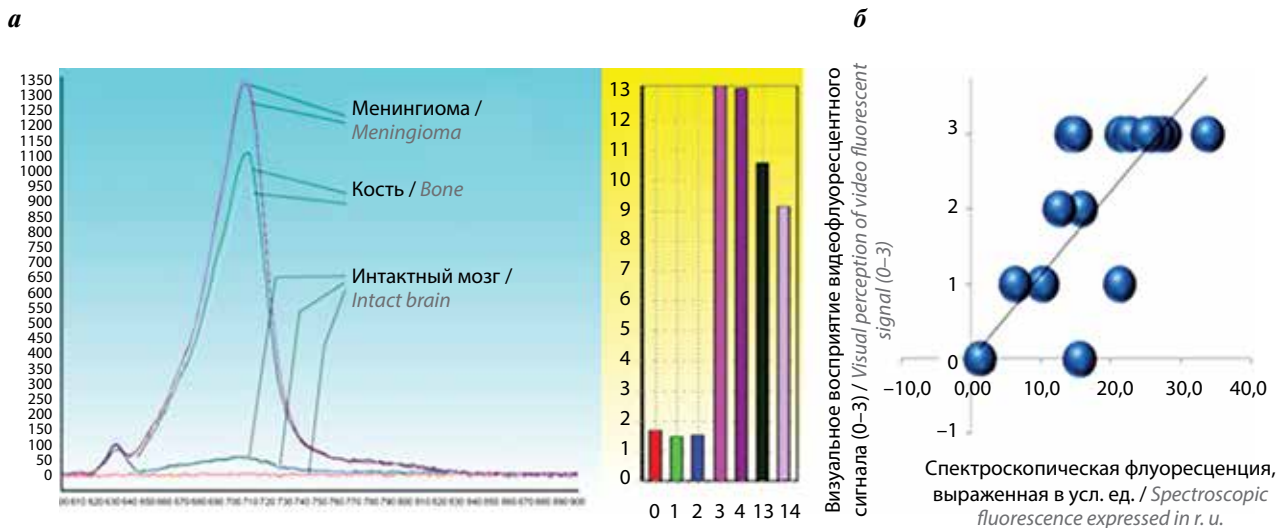
## 4. Лазерная спектроскопия в хирургии интракраниальных менингиом и метастазов

Количественная спектроскопия выполнена у 46 пациентов с ИКМН и ИКМС. Лазерная спектроскопия выявила накопление протопорфиринов (ПП) в 46 наблюдениях, с отсутствием видимого свечения в окулярах микроскопа у 11 (23,9 %) из 46 пациентов, а также показала у пациентов с ИКМС, что индекс накопления ПП IX варьировал от 9,39 до 121,93 условной единицы



**Рис. 1.** Связь флуоресценции в ложе удаленной злокачественной глиомы и наличия (а) или отсутствия (б) в ней опухолевых клеток; I – опухолевые клетки в ложе есть; II – опухолевых клеток в ложе нет; ROC-кривая (в): при ярком свечении чувствительность обнаружения опухолевых клеток в ложе составляет 74 %, специфичность – 92,5 %

**Fig. 1.** The relationship between fluorescence in the bed of removed malignant glioma and the presence (a) or absence (б) of tumor cells in it; I – there are tumor cells in the bed; II – there are no tumor cells in the bed; ROC curve (v): with a bright glow, the sensitivity of detecting tumor cells in the bed is 74 %, specificity – 92.5 %



**Рис. 2.** Показатели спектроскопии при удалении интракраниальной менингиомы в солидной части опухоли и зоне гиперостоза (а), корреляция флуоресценции в микроскопе и спектроскопии (б)

**Fig. 2.** Spectroscopy parameters during removal of intracranial meningioma in the solid part of tumor and the hyperostosis zone (a), correlation between fluorescence from the microscope and spectroscopy (б)

(усл. ед.), что составило в среднем – 39,92 (min – 9,39, max – 121,93) усл. ед. В зоне гиперостоза индексы накопления ПП были значимо ниже (по сравнению с солидной частью опухоли) – 14,6 (min – 7, max – 19,6) усл. ед. ( $p = 0,04$ ). Выявлена достоверная корреляционная связь между качественными оценками ФЛ через микроскоп и показателями количественного накопле-

ния ПП IX (усл. ед.), полученными с помощью лазерной спектроскопии ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

При измерении спектров накопления ПП у пациентов с ИКМС уровень протопорфиринов оказался значимо ниже (по сравнению с больными с менингиомами) – при наблюдении яркого свечения средний индекс ФЛ составил 35 (22–42), умеренного – 18,5 (15–22),

слабого – 9 (8–11) усл. ед. При отсутствии видимого свечения средний индекс ФЛ составил 7,5 (6–9) усл. ед.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

#### Клинический пример 1

**Пациент Ж., 34 лет,** внутримозговая опухоль правой теменной доли с прорастанием в глубинные структуры (мозолистое тело, боковой желудочек, подкорковые ганглии) (рис. 3). Основная часть опухоли – Grade II, которая не флуоресцировала во время операции. Однако в процессе резекции выявлен небольшой фокус яркого свечения (рис. 3 г), при гистологическом исследовании в этой зоне оказалось, что он соответствовал опухоли Grade III, анапластической астроцитоме IDH1+.

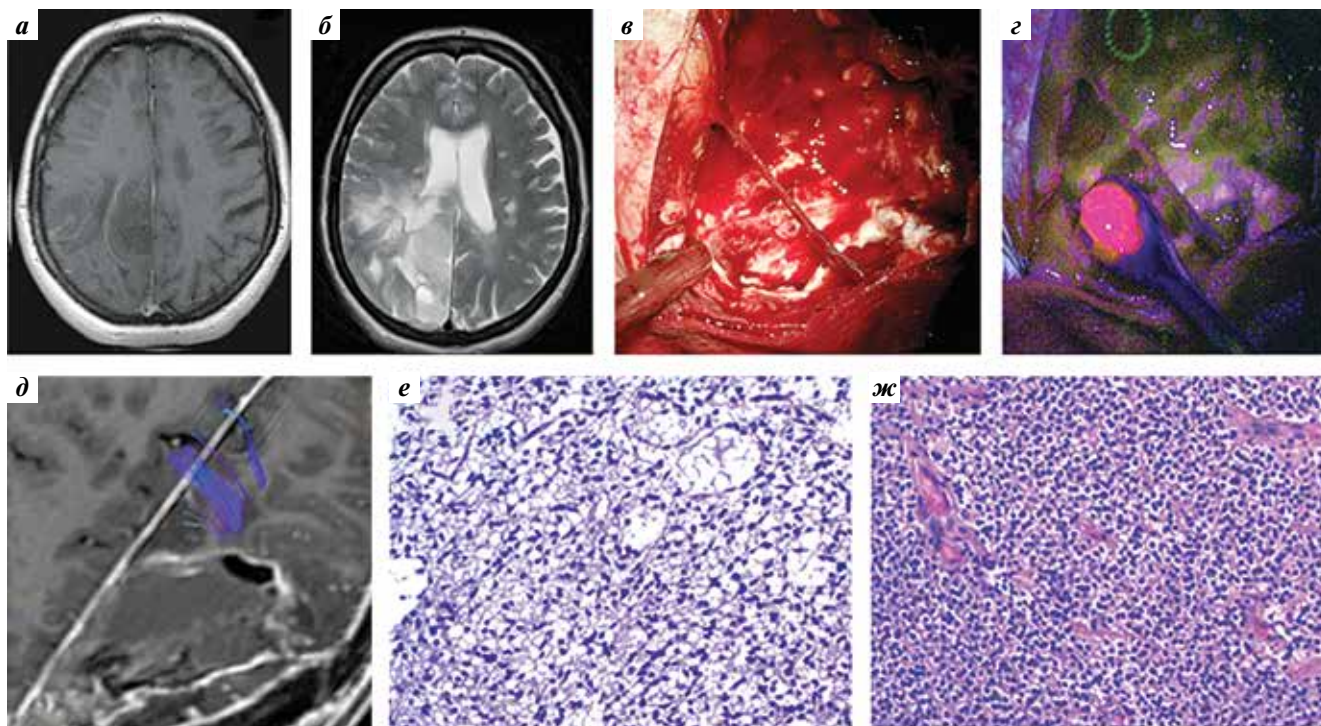
#### Клинический пример 2

**Пациентка Ж., 61 года.** Сочетанное применение ФЛД и хирургии с интраоперационным «пробуждением» у пациентки с глиобластомой левой лобной доли (рис. 4). Во время операции на этапе удаления опухоли отмечались речевые нарушения в виде сочетанной афазии. Резекция остановлена, у больной отмечена остаточная ФЛ в ложе.

В неврологическом статусе в послеоперационном периоде отмечена сочетанная афазия: моторная в сочетании с амнестической и динамической, обусловленная разобщением связей между левой лобной и височной долями за счет частичного повреждения аркуатного пучка во время операции. Полный регресс явлений афазии наблюдался к 7-м суткам послеоперационного периода. Гистологическое исследование: глиобластома IDH1 NOS.

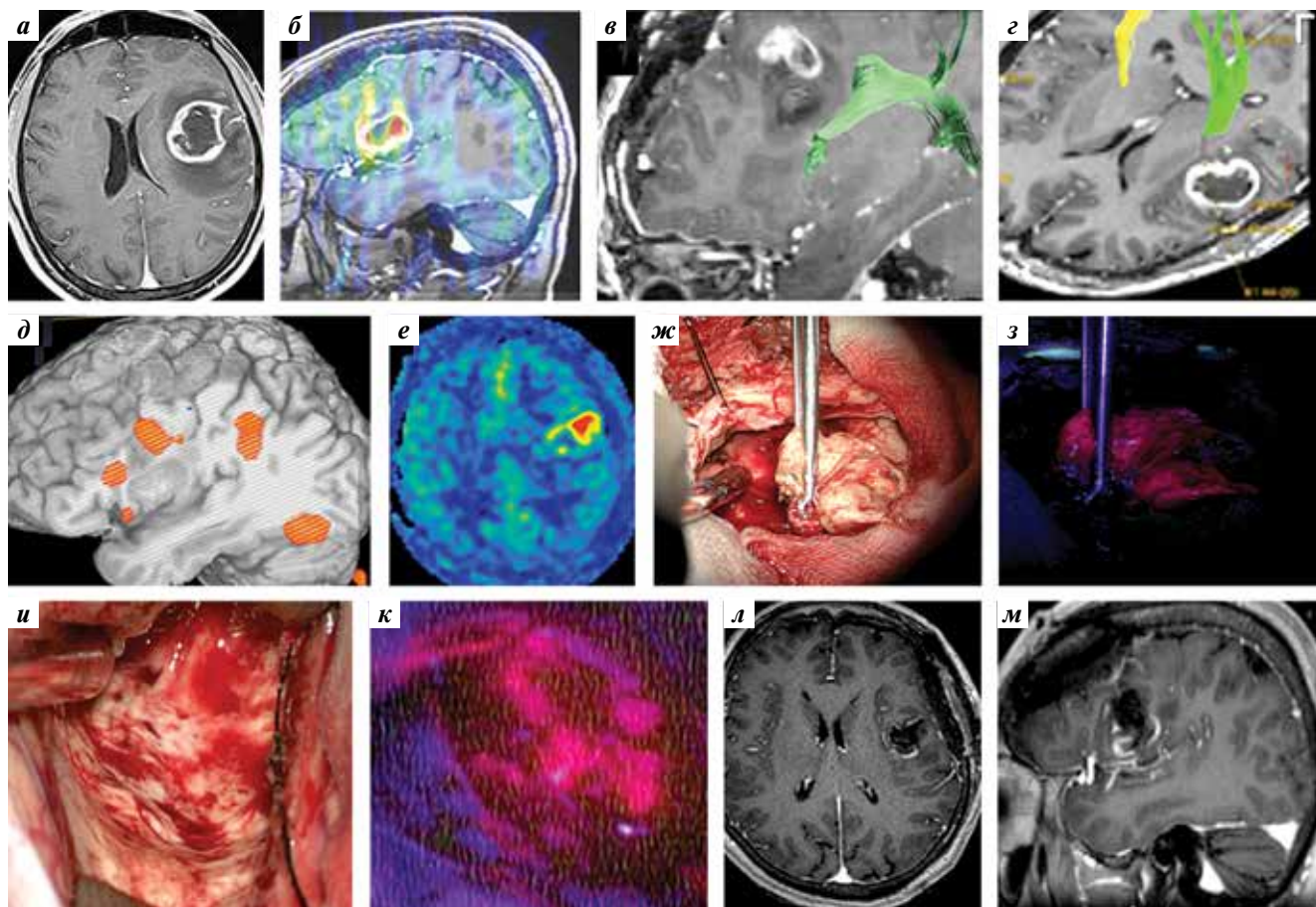
#### Клинический пример 3

**Пациентка С., 37 лет,** с конвекситальной менингиомой (Grade I) правой теменной области. Отмечалась общемозговая симптоматика. Проведена костно-пластическая трепанация, удаление менингиомы и пораженной ТМО. При включении ФЛ-режима зафиксирована яркая ФЛ участков ТМО по краям матрикса и участки ФЛ на адвентиции сосудов в ложе удаленной менингиомы. Сделана дополнительная резекция ТМО с ФЛ-участками, а также пластика ТМО свободным надкостничным лоскутом. Биопсия флуоресцирующей адвентиции корковых сосудов не проводилась из-за риска нарушения локального коркового кровотока. Заживление



**Рис. 3.** Пример фокусного свечения биоптата пациента с анапластической астроцитомой Grade III; взята биопсия из светящейся части глиомы (участок Grade III), основная часть опухоли не флуоресцировала (участок Grade II). Дооперационные МРТ (аксиальный срез): а – T1 с контрастированием; б – T2. Интраоперационные фотографии: в – выполненные в белом свете; г – в ФЛ-режимах (отмечается яркое свечение одной зоны опухоли при отсутствии ФЛ в остальной ее части); д – послеоперационная МРТ (T1 с контрастным усилением). Морфологическое исследование биоптата: е – из основной нефлуоресцирующей части опухоли (участок Grade II); ж – образец взят из небольшой флуоресцирующей части опухоли справа (участок Grade III)

**Fig. 3.** An example of focal glow of biopsy from patient with Grade III anaplastic astrocytoma; the biopsy was taken from the luminous part of glioma (Grade III site), the main part of the tumor did not fluoresce (Grade II site). Preoperative MRI (axial section): а – T1 with contrast, б – T2; intraoperative photographs: в – performed in white light, г – in FL modes (there is bright glow of one tumor area with absence of FL in the rest part of it); д – postoperative MRI (T1 with contrast enhancement). Morphological examination of the biopsy: е – sample is from main non-fluorescent part of the tumor (Grade II site); ж – sample from the right is from small fluorescent part of the tumor (Grade III site)



**Рис. 4.** Сочетанное применение метаболической навигации и крианиотомии в сознании у пациентки с глиобластомой левой лобной доли в зоне Брока: а – МРТ (T1 с контрастированием), аксиальный срез; б – МРТ (T1, сагиттальный срез), совмещение с ASL-перфузией; в – МРТ-трактография аркуатного пучка (вблизи опухоли, часть волокон в лобной порции тракта не простирается – это зона отека-инfiltrации); г – МРТ-трактография с построением пирамидного тракта, тракт вне опухоли; д – дооперационная функциональная МРТ (картирована зона Брока); е – ASL-перфузия (повышенный кровоток у опухоли); интраоперационные фотографии: ж – в белом свете, з – в режиме BLUE 400 (основной узел опухоли ярко флуоресцирует), и – в белом свете (вид полости после удаления основной части опухоли, при электрической стимуляции в ложе получены нарушения речи в виде perseverаций, резекция остановлена), к – в режиме BLUE 400 (остаточная флуоресценция ложа в зоне инfiltrации); послеоперационная МРТ (T1 с контрастированием): л – аксиальный срез (выявил субтотальное удаление контрастируемой части опухоли), м – сагиттальный срез

**Fig. 4.** Combined use of metabolic navigation and craniotomy in awake patient with glioblastoma of the left frontal lobe in the Broca's area: а – MRI (T1 with contrast), axial section; б – MRI (T1, sagittal section), combined with ASL perfusion; в – MRI-tractography of arcuate bundle (near tumors, part of the fibers in frontal portion of the tract is not revealed – this is the zone of edema-infiltration); г – MRI-tractography with construction of a pyramidal tract, the tract is outside the tumor; д – preoperative functional MRI (the Broca's area is mapped); е – ASL-perfusion (increased blood flow in the tumor). Intraoperative photographs: ж – in white light; з – in BLUE 400 mode (the tumor main node is brightly fluorescing); и – in white light (view of the cavity after removal of the tumor main part, speech disturbances in the form of perseverations were observed in response to electrical stimulation of the bed, the resection was stopped); к – in BLUE 400 mode (residual fluorescence of the bed in infiltration zone). Postoperative MRI (T1 with contrast): л – axial section (revealed subtotal removal of the contrasted part of the tumor); м – sagittal section

раны прошло первичным натяжением. Течение послеоперационного периода – без особенностей. Радикальность операции – II (по классификации D. Simpson) (рис. 5).

#### Клинический пример 4

У пациентки Ж., 60 лет, выявлены множественные метастазы рака молочной железы в головной мозг. Во время операции отмечалась слабая ФЛ ложа удаленной опухоли. Результаты дополнительной биопсии из зоны свечения: опухолевые клетки не выявлены. Вывод: ФЛ в ложе обусловлена синтезом ПП IX в отечной мозговой ткани (рис. 6).

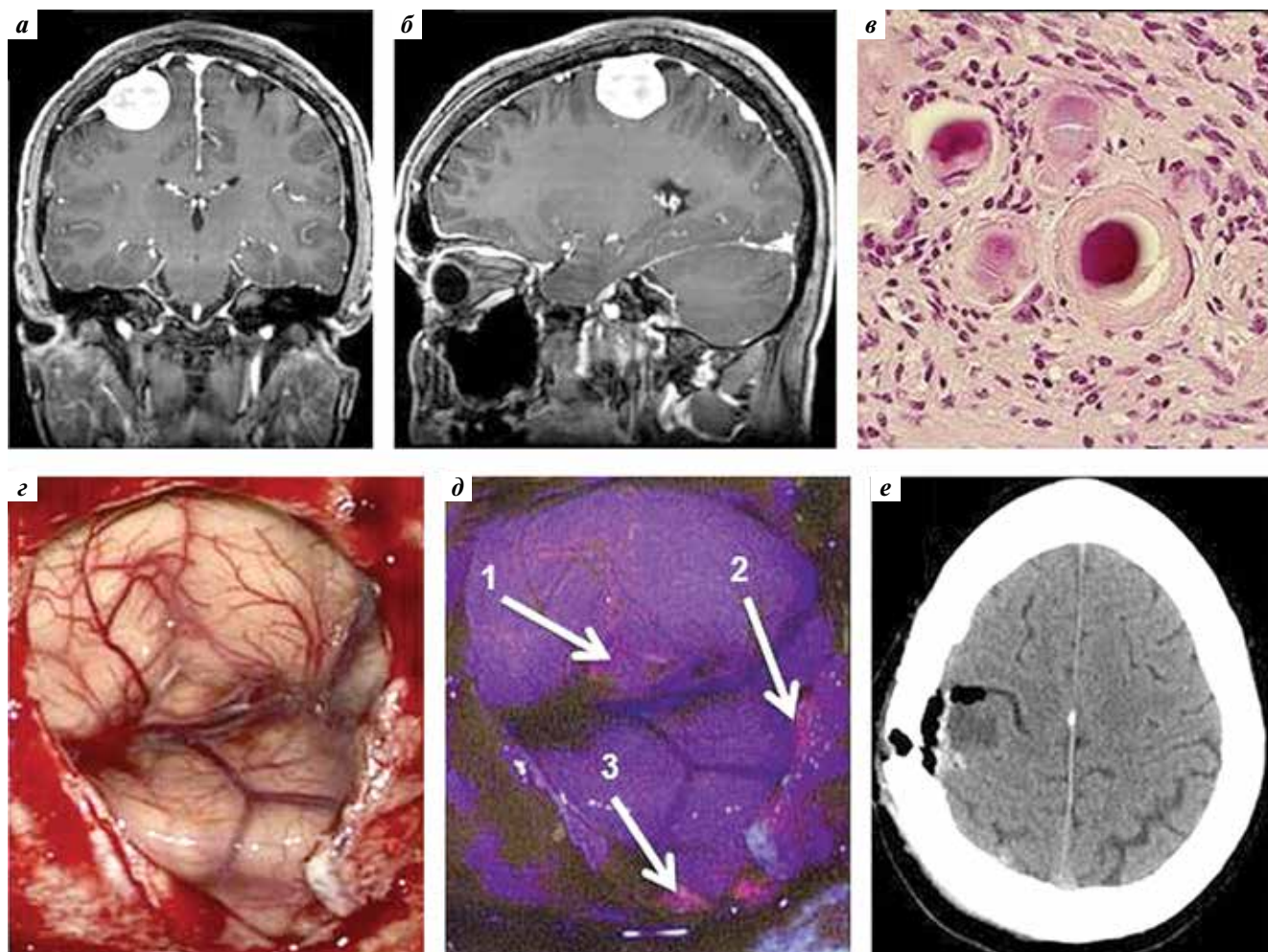
#### Клинический пример 5

Пациент М., 59 лет, с подозрением на лимфому глубинных отделов правой лобной доли. При СТБ применялись МН, в ходе выполнения биопсии у пациента отмечалась яркая ФЛ биоптатов (рис. 7). Последующее гистологическое исследование выявило плазмоцитому.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально метод МН использовался в хирургии злокачественных ГЛ головного мозга, в результате чего было доказано преимущество ФЛД в хирургии опухолей по сравнению с классической резекцией в белом





**Рис. 5.** Снимки (пациентка С., 37 лет, с менингиомой правой теменной области): а, б – предоперационная МРТ (Т1 с контрастированием), коронарный и сагиттальный срезы соответственно; в – гистологический препарат опухоли; г, д – интраоперационные фотографии в белом свете и флуоресцентном режиме микроскопа BLUE 400 соответственно, видны участки инвазии опухолевыми клетками интимы сосудов (стрелка 1) и твердой мозговой оболочки (стрелки 2, 3); е – послеоперационная КТ

**Fig. 5.** Images (patient S., 37 years old, with meningioma of the right parietal region): а, б – preoperative MRI (T1 with contrast), coronary and sagittal sections, respectively; в – histological preparation of the tumor; г, д – intraoperative photographs in white light and fluorescent mode of the BLUE 400 microscope, respectively, areas of tumor cells invasion to intima of vessels (arrow 1) and dura mater (arrows 2, 3) are visible; е – postoperative CT

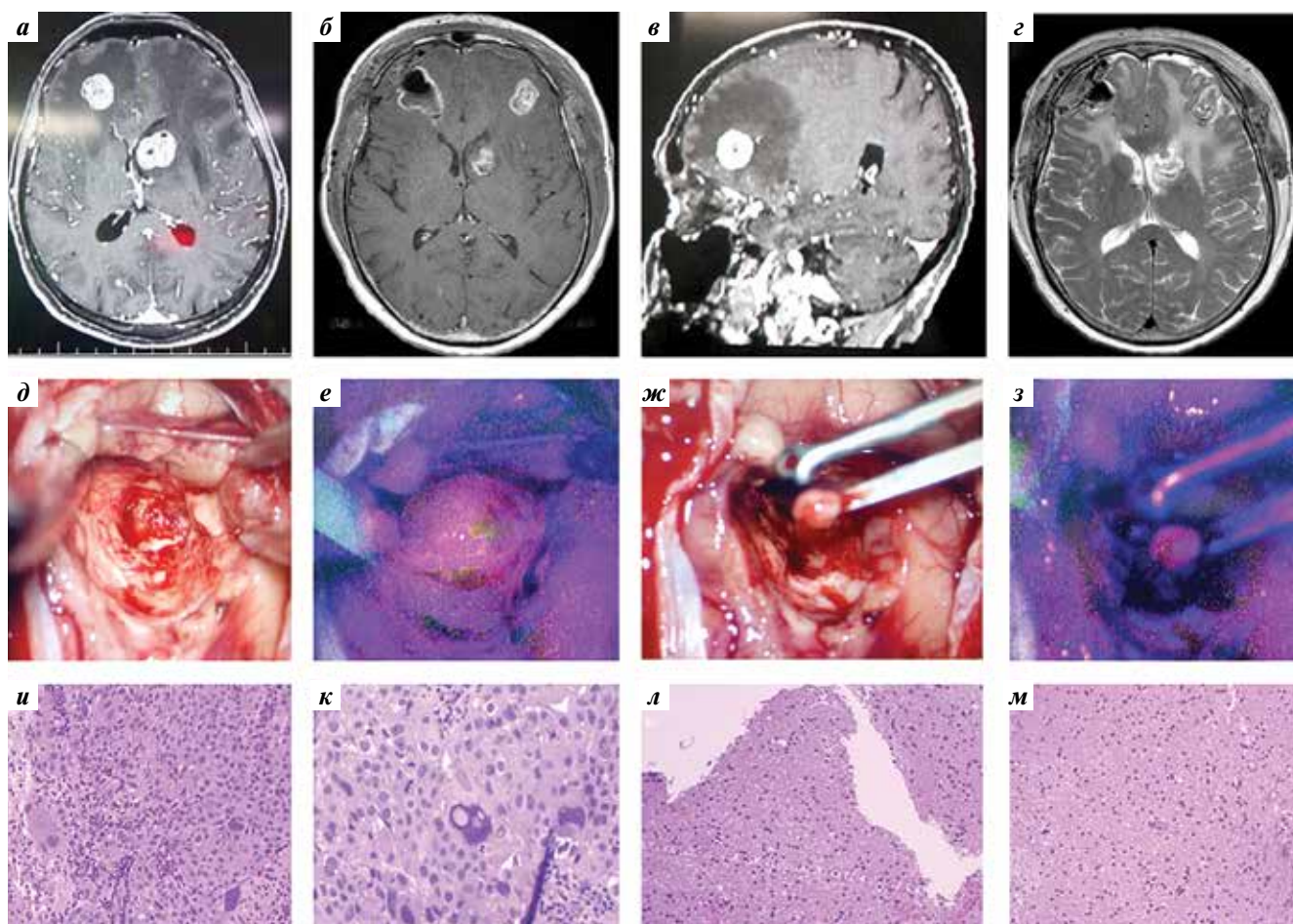
свете. При анализе исходов лечения пациентов, оперированных с 5-АЛК, отмечено статистически значимое увеличение общей и 6-месячной безрецидивной выживаемости, а также значительное увеличение частоты достижения полной резекции контраст-накапливающей части опухоли [2]. В последние годы число публикаций о применении МН в нейроонкологии неуклонно увеличивается. По нашим данным, этот метод имеет ряд преимуществ и недостатков (табл. 2).

Как видно из табл. 2, ФЛД – быстрый и удобный метод интраоперационной диагностики в нейроонкологии. Согласно полученным данным, максимальная чувствительность МН выявлена при злокачественных ГЛ и ИКМН.

В современной литературе имеются единичные публикации об исследовании различных предикторов ФЛ-эффекта в хирургии ГЛ головного мозга, в част-

ности контрастирования опухоли [10]. Однако не совсем ясно, какое влияние на ФЛ-эффект оказывают следующие факторы: показатели кровотока (ASL-перфузия); индекс накопления метионина (ПЭТ); объем контрастируемой и неконтрастируемой частей опухоли; наличие или отсутствие олигокомпонента в ГЛ; прием противосудорожных препаратов. По нашим данным, объем контрастирующейся части ГЛ (дооперационная МРТ), индекс накопления метионина (дооперационная ПЭТ) и показатели кровотока в опухоли (ASL-перфузия) показали максимально надежную прогностическую ценность для интраоперационной ФЛ.

Согласно данным настоящего исследования, ФЛ позволяет при злокачественных ГЛ визуализировать как контрастирующуюся, так и неконтрастирующуюся часть опухоли. При этом в белом свете при обычном



**Рис. 6.** Клинический пример флуоресценции в ложе удаленного метастатического узла у пациентки Ж., 60 лет, с множественными узлами на фоне рака молочной железы. Взятие дополнительных биоптатов: а, б – дооперационная МРТ с контрастированием, аксиальные срезы на разных уровнях; в – T1 с контрастированием, сагиттальный срез; г – МРТ (T2) в раннем послеоперационном периоде; д, е – последовательная визуализация интраоперационных фотографий в белом и флуоресцентном режимах микроскопа в конце основного этапа удаления узла; ж, з – то же при взятии дополнительной биопсии из ложа (визуализируется ложе удаленного метастаза в белом и синем свете, отмечается яркое свечение), в пинцете – флуоресцирующий биоптат; и–м – патоморфологическое исследование: и – материал основного опухолевого узла, л, м – содержимое флуоресцирующих зон в ложе удаленных узлов – мозговая ткань, а опухолевая ткань не выявлена. Увеличение:  $\times 100$  (и),  $\times 200$  (к)

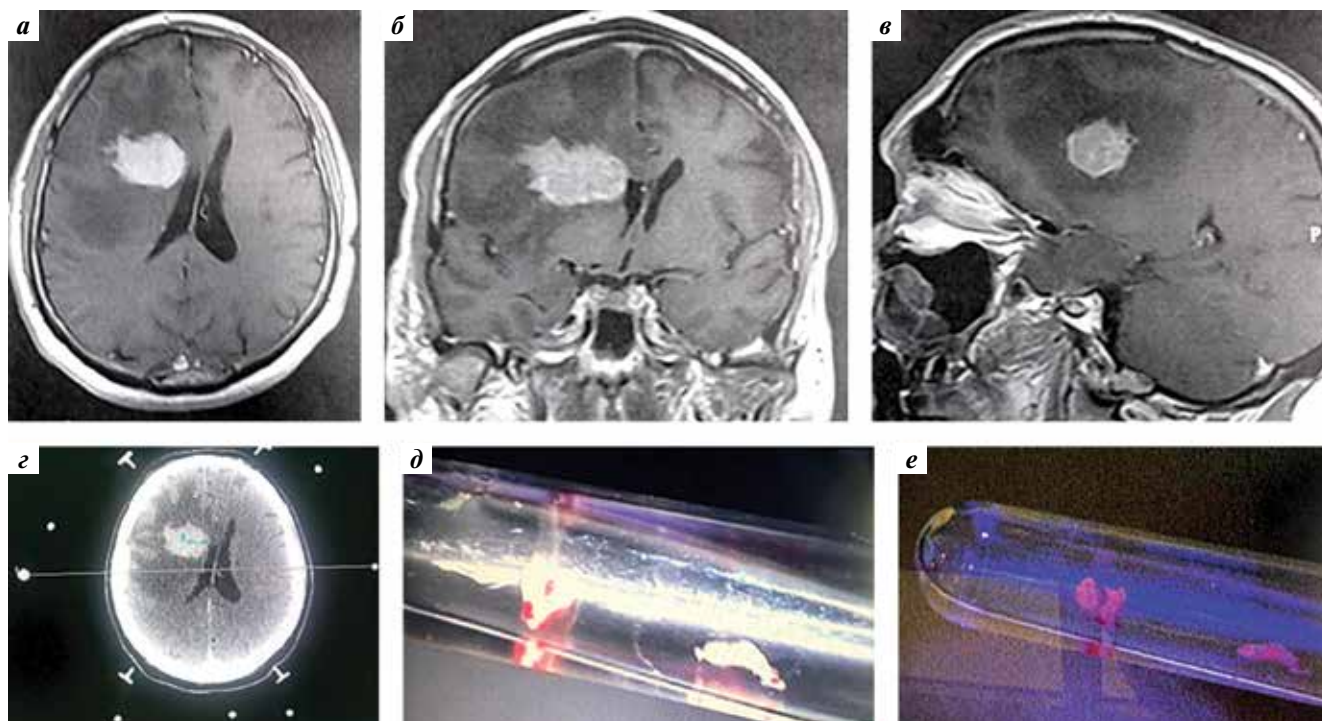
**Fig. 6.** Clinical example of fluorescence in the bed of removed metastatic node in patient Zh., 60 years old; the patient had multiple nodes of the breast cancer. Additional biopsy sampling: а, б – preoperative MRI with contrast, axial sections at different levels; в – T1 with contrast, sagittal section; г – MRI (T2) in the early postoperative period; д, е – sequential visualization of intraoperative photographs in white and fluorescent microscope modes at the end of main stage of node removal; ж, з – the same during sampling of additional biopsy from the bed (the bed of removed metastasis is visualized in white and blue light, a bright glow is noted), a fluorescent biopsy is in the tweezers; и–м – pathomorphological examination: и – the material of the main tumor node, л, м – the contents of fluorescent zones in the bed of removed nodes, the sample contains brain tissue while tumor tissue is not detected. Magnification:  $\times 100$  (и),  $\times 200$  (к)

режиме работы микроскопа последняя часто представлена неизменной тканью в ложе.

Дискутабелен вопрос о флуоресценции ГЛ низкой степени злокачественности. В частности, в ряде работ показан высокий разброс чувствительности ФЛД у данной категории пациентов: от 0 до 40 % [11, 12]. В то же время, по данным некоторых авторов, ФЛ может выявлять зоны анаплазии при диффузных ГЛ Grade II–III [10]. По нашим данным, участки свечения в диффузных ГЛ могут как совпадать по гистологии с основной частью несветящегося объема ГЛ, так и показывать анапластические фокусы с участками повышенной плотности в ядрах клеток и пролиферативного индекса.

Из-за немногочисленности публикаций об использовании ФЛ при ИКМН требуется уточнение необходимости использования метода ФЛД при удалении данных опухолей [12–14]. В то же время применение 5-АЛК помогает хирургу выявить дополнительные зоны свечения пораженной ТМО, костных структур и арахноидальных оболочек, что подтверждается и результатами нашего исследования: в 36 % наблюдений при ИКМН данным методом выявлены дополнительные участки поражения в костных структурах, твердой и арахноидальной оболочках мозга.

В хирургии ИКМН с использованием 5-АЛК отмечается выраженный разброс чувствительности метода [7, 15]. При этом несмотря на высокую чувствительность



**Рис. 7.** Интраоперационная флуоресцентная диагностика у пациента М. с плазмоцитомой глубоких отделов правой лобной доли. Дооперационная МРТ головного мозга (Т1 с контрастированием): а – аксиальная проекция, б – коронарная проекция, в – сагиттальная проекция. Интраоперационная расчетная спиральная компьютерная томография с контрастом: г – аксиальный срез. Биоптаты: д – в белом свете; е – во флуоресцентном режиме микроскопа (яркое свечение опухоли)

**Fig. 7.** Intraoperative fluorescent diagnostics in patient M. having plasmocytoma of deep parts of the right frontal lobe. Preoperative MRI of the brain (T1 with contrast): а – axial projection, б – coronary projection, в – sagittal projection. Intraoperative spiral computed tomography with contrast: г – axial section. Biopsies: д – in white light; е – in fluorescent microscope mode (bright glow of the tumor)

**Таблица 2.** Общие для всех типов опухолей преимущества и недостатки метаболической навигации с 5-АЛК в нейроонкологии

**Table 2.** Advantages and disadvantages of metabolic navigation with 5-ALA in neuro-oncology that are common to all types of tumors

Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Исследование в реальном времени Real-time examination	Флуоресценция не визуализируется: под гемостатическим материалом или свертками крови (высокая оптическая плотность) Fluorescence is not visualized: under hemostatic material or blood clotting (high optical density)
Отсутствует влияние смещения мозга There is no effect of brain displacement	Наличие негомогенно слабосветящихся или несветящихся опухолей Presence of inhomogeneously weakly luminous or non-luminous tumors
Прямая визуализация (микроскоп) Direct visualization (microscope)	Флуоресценция снижается при длительном и частом переключении микроскопа ввиду фотобликинга («выбеливания») Fluorescence decreases during prolonged and frequent switching of the microscope due to photobleaching (“bleaching”)
Передача информации непосредственно от ткани, а не посредством «картинки» Transmission of information directly from the tissue and not by the use of a “picture”	После биполярной коагуляции эффект свечения не виден под слоем коагуляционного струпа и гемостатических материалов After bipolar coagulation, the glow effect is not visible under layer of coagulation scab and hemostatic materials
Возможность многократного и быстрого повторения в течение операции The possibility of multiple and rapid repetition during the surgery	
Использование изолированно (без других методик нейровизуализации) при наличии яркого гомогенного свечения опухоли Possibility of use regardless of other methods (without other neuroimaging techniques) in the presence of bright homogeneous tumor glow	

ФЛ относительно солидной части опухоли, специфичность выявления опухолевых клеток во флуоресцирующем ложе удаленных метастазов остается низкой.

В литературе не решен вопрос об использовании метода ФЛД при стереотаксических операциях. Имеются единичные работы о применении ФЛ в ходе СТБ [16, 17]. По нашим данным, метод ФЛ показал высокую эффективность при оценке свечения *ex vivo* при биопсиях лимфом и злокачественных ГЛ.

Особенно сложен вопрос о применении 5-АЛК в хирургии ГЛ функционально значимых зон мозга, в частности совместного применения 5-АЛК-навигации и хирургии с интраоперационным «пробуждением» при ГЛ, локализованных в речевых зонах мозга и вблизи длинных ассоциативных трактов [18].

Помимо качественного анализа ФЛ-эффекта применение спектроскопии позволяет выполнить его количественную оценку. В имеющейся литературе имеются единичные работы о применении спектроскопии в хирургии ГЛ головного мозга [13, 19]. По данным нашего исследования, наиболее высокое накопление ПП отмечалось при ИКМН.

## ВЫВОДЫ

1. Метаболическая навигация с применением микроскопа показала высокую чувствительность при микрохирургических операциях (в том числе повторных) при анапластических ГЛ (в целом — 65 %, яркое свечение — 58 %), ГЛ (в целом — 94 %, яркое свечение — 53 %), ИКМН (в целом — 94 %, яркое

свечение — 64 %). Однако 5-АЛК имеет существенные ограничения в чувствительности при диффузных ГЛ (в целом — 46 %, яркое свечение — 27 %) и метастазах в головном мозге (87 % — для солидной части, 52 % — для ложа, яркое свечение — 51 %).

2. Метаболическая навигация позволяет выявить фокусы анаплазии при резекции диффузных ГЛ (25,6 %), при этом плотность ядер клеток и пролиферативный индекс во флуоропозитивных зонах ГЛ Grade II–III достоверно выше, чем во флуоро-негативных (в среднем 7,41 vs 2,52 %). Яркая ФЛ биоптата опухоли при СТБ — надежный (83 %) предиктор информативности СТБ.
3. При МН максимальную чувствительность среди всех опухолей головного мозга имеют ИКМН (для солидной части — 94 %, для гиперостозов — 42 %). Яркая ФЛ отмечалась у 64 % пациентов, умеренная — у 24 %, слабая — у 12 % пациентов. Несмотря на то что опухоль внемозговая и в белом свете хорошо отличается от мозговой ткани, ФЛ позволяет выявить зоны дополнительного поражения кости, твердой мозговой и арахноидальной оболочек в 36 % случаев.
4. У 87 % больных с ИКМС отмечается ФЛ, из них слабая ФЛ — у 23 %, умеренная — у 26 %, выраженная — у 51 %. На степень свечения метастазов в головной мозг достоверно влияют первичный источник, время с момента радиохирургического воздействия и наличие интраоперационного кровотечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Потапов А.А., Горайнов С.А., Охлопков В.А. и др. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2015;79(5):91–101. DOI: 10.17116/neiro201579591-101 Potapov A.A., Goryaynov S.A., Okhlopov V.A. et al. Clinical guidelines for the use of intraoperative fluorescence diagnosis in brain tumor surgery. Zhurnal voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2015;79(5):91–101. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro201579591-101
2. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2006;7(5):392–401. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
3. Valdes P.A., Kim A., Leblond F. et al. Combined fluorescence and reflectance spectroscopy for *in vivo* quantification of cancer biomarkers in low- and high-grade glioma surgery. J Biomed Opt 2011;16(11):116007. DOI: 10.1117/1.3646916
4. Moore G.E. Fluorescein as an agent in the differentiation of normal and malignant tissues. Science 1947;106(2745):130–1. DOI: 10.1126/science.106.2745.130-a
5. Stummer W., Novotny A., Stepp H. et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multi-forme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. J Neurosurg 2000;93(6):1003–13. DOI: 10.3171/jns.2000.93.6.1003
6. Coluccia D., Fandino J., Fujioka M. et al. Intraoperative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence in meningiomas. Acta Neurochir (Wien) 2010;152(10):1711–9. DOI: 10.1007/s00701-010-0708-4
7. Kamp M.A., Fischer I., Buhner J. et al. 5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression. Oncotarget 2016;7(41):66776–89. DOI: 10.18632/oncotarget.11488
8. Kamp M.A., Munoz-Bendix C., Mijderwijk H.J. et al. Is 5-ALA fluorescence of cerebral metastases a prognostic factor for local recurrence and overall survival? J Neurooncol 2019;141(3):547–53. DOI: 10.1007/s11060-018-03066-y
9. Eicker S.O., Floeth F.W., Kamp M. et al. The impact of fluorescence guidance on spinal intradural tumour surgery. Eur Spine J 2013;22(6):1394–401. DOI: 10.1007/s00586-013-2657-0
10. Widhalm G., Kiesel B., Woehrer A. et al. 5-Aminolevulinic acid induced fluorescence is a powerful intraoperative marker for precise histopathological grading of gliomas with non-significant contrast-enhancement. PLoS ONE 2013;8(10):e76988. DOI: 10.1371/journal.pone.0076988
11. Goryaynov S.A., Widhalm G., Goldberg M.F. et al. The role of 5-ALA in low-grade gliomas and the influence of antiepileptic drugs on intraoperative fluorescence. Front Oncol 2019;9:423. DOI: 10.3389/fonc.2019.00423
12. Goryaynov S.A., Okhlopov V.A., Golbin D.A. et al. Fluorescence diagnosis in neurooncology: retrospective analysis of 653 cases. Front Oncol 2019;9:830. DOI: 10.3389/fonc.2019.00830

13. Potapov A.A., Goryaynov S.A., Okhlopov V.A. et al. Laser biospectroscopy and 5-ALA fluorescence navigation as a helpful tool in the meningioma resection. *Neurosurg Rev* 2016;39(3):437–47. DOI: 10.1007/s10143-015-0697-0
14. Millesi M., Kiesel B., Mischkulnig M. et al. Analysis of the surgical benefits of 5-ALA-induced fluorescence in intracranial meningiomas: experience in 204 meningiomas. *J Neurosurg* 2016;125(6):1408–19. DOI: 10.3171/2015.12.JNS151513
15. Куржупов М.И. Интраоперационная флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. Kurzhupov M.I. Intraoperative fluorescence diagnostics and photodynamic therapy in patients with metastatic brain damage. Diss. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2011. (In Russ.).
16. Catapano G., Sgulo F.G., Seneca V. et al. Fluorescein-assisted stereotactic needle biopsy of brain tumors: a single-center experience and systematic review. *Neurosurg Rev* 2019;42(2): 309–18. DOI: 10.1007/s10143-018-0947-z
17. Widhalm G., Minchev G., Woehrer A. et al. Strong 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence is a novel intraoperative marker for representative tissue samples in stereotactic brain tumor biopsies. *Neurosurg Rev* 2012;35(3):381–91. DOI: 10.1007/s10143-012-0374-5
18. Corns R., Mukherjee S., Johansen A., Sivakumar G. 5-aminolevulinic acid guidance during awake craniotomy to maximise extent of safe resection of glioblastoma multiforme. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2014208575. DOI: 10.1136/bcr-2014-208575
19. Valdes P.A., Millesi M., Widhalm G., Roberts D.W. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX (ALA-PpIX) fluorescence guidance in meningioma surgery. *J Neurooncol* 2019;141(3):555–65. DOI: 10.1007/s11060-018-03079-7

#### Вклад авторов

С.А. Горяйнов: разработка дизайна исследования, сбор и анализ данных, написание статьи;

А.А. Потапов: разработка дизайна исследования;

В.А. Охлопков: сбор и анализ данных;

А.И. Баталов: сбор и анализ данных;

Р.О. Афандиев: сбор и анализ данных;

А.Ю. Беляев: сбор и анализ данных;

А.А. Аристов: сбор и анализ данных;

Т.А. Савельева: сбор и анализ данных;

В.Ю. Жуков: научное редактирование статьи;

В.Б. Лощенов: научное редактирование статьи;

Д.В. Гусев: сбор и анализ данных;

Н.В. Захарова: редактирование статьи.

#### Author's contribution

S.A. Goryaynov: research design of the study, data collection and analysis, article writing;

A.A. Potapov: research design of the study;

V.A. Okhlopov: data collection and analysis;

A.I. Batalov: data collection and analysis;

R.O. Afandiev: data collection and analysis;

A.Yu. Belyaev: data collection and analysis;

A.A. Aristov: data collection and analysis;

T.A. Saveleva: data collection and analysis;

V.Yu. Zhukov: scientific editing of the article;

V.B. Loshchenov: scientific editing of the article;

D.V. Gusev: data collection and analysis;

N.V. Zakharova: editing of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Горяйнов / S.A. Goryaynov: <https://orcid.org/0000-0002-6480-3270>

А.А. Потапов / A.A. Potapov: <https://orcid.org/0000-0001-8343-3511>

В.А. Охлопков / V.A. Okhlopov: <https://orcid.org/0000-0001-8911-2372>

А.И. Баталов / A.I. Batalov: <https://orcid.org/0000-0002-8924-7346>

Р.О. Афандиев / R.O. Afandiev: <https://orcid.org/0000-0001-6384-7960>

А.Ю. Беляев / A.Yu. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0002-2337-6495>

А.А. Аристов / A.A. Aristov: <https://orcid.org/0000-0002-9676-9660>

Т.А. Савельева / T.A. Saveleva: <https://orcid.org/0000-0001-9833-716X>

В.Ю. Жуков / V.Yu. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0002-2523-3009>

В.Б. Лощенов / V.B. Loshchenov: <https://orcid.org/0000-0002-0507-2367>

Д.В. Гусев / D.V. Gusev: <https://orcid.org/0000-0002-0931-1636>

Н.В. Захарова / N.V. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0002-0516-3613>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-75-10074, Радиомика перифокальной зоны глиом головного мозга: применение диффузионно-куртозисных, релаксационных и перфузионных параметров для определения границ опухолевой инвазии).

**Funding.** The work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-75-10074, Radiomics of the perifocal zone of brain gliomas: application of diffusion-curtosis, relaxation and perfusion parameters to determine the boundaries of tumor invasion).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 07.07.2022. **Принята к публикации:** 07.09.2022.

**Article submitted:** 07.07.2022. **Accepted for publication:** 07.09.2022.