

ОГРАНИЧЕННОЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Саркисян Т.Г.^{1,2}, Кочарян В.Э.^{1,2}, Ковалев Г.И.¹, Музлаев Г.Г.^{1,2}

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар,

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар

LIMITED METASTATIC BRAIN DAMAGE: CURRENT STATE OF THE ART OF SURGICAL TREATMENT. LITERATURE REVIEW.

Sarkisyan T.G.^{1,2}, Kocharyan V.E.^{1,2}, Kovalev G.I.¹, Muzlaev G.G.^{1,2}

¹ State Budgetary Institution of Healthcare “Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S. V. Ochapovsky “Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar

² Federal State Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar

РЕЗЮМЕ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Осветить современные методы и тенденции в лечении ограниченного метастатического поражения головного мозга при помощи открытой хирургии.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ. Больные, имеющие метастазы в головной мозг, по канонам онкологии относятся к группе онкологических больных с отдаленными метастазами, что требует комплексного подхода к их лечению. Выбор оптимального метода лечения метастатических опухолей различной гистологической структуры, локализации, с учётом распространённости экстракраниального процесса является актуальной проблемой. Улучшение качества жизни, быстрый регресс неврологической симптоматики и достижение локального контроля являются прямыми задачами нейрохирургического лечения.

Хирургия церебральных метастазов играет незаменимую роль в концепции мультимодальной терапии, но она связана с необычайно высокой частотой локальных рецидивов, превышающей 50 %. Ряд ретроспективных исследований, проведенных в 1980-х годах, выявили более благоприятный исход при хирургической резекции у пациентов с одиночным поражением головного мозга, хорошим функциональным статусом и контролируемым состоянием первичного очага поражения. Однако, до настоящего времени, несмотря на технические достижения в хирургии интракраниальных метастазов, профилактика локальных рецидивов остается сложной задачей. Следовательно, более детальное понимание механизмов местного рецидива может привести к улучшению стратегии лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастазы в головной мозг, 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛА), локальный рецидив, супрамаргинальная резекция, клеточная инвазия.

ABSTRACT.

To analyze modern methods and trends in the treatment of oligometastatic brain lesions using open surgery.

Patients with brain metastases, according to the canons of oncology, belong to the group of cancer patients with distant metastases, which requires an integrated approach to their treatment. The choice of the optimal method of treatment for metastases of tumors of various histological structures, localization, taking into account the prevalence of the extracranial process, is an unresolved task. Improving the quality of life, rapid regression of neurological symptoms, and achieving local control are the direct objectives of the neurosurgical service.

Cerebral metastasis surgery plays an indispensable role in the concept of multimodal therapy, but it is associated with an unusually high recurrence rate of over 50 %. A number of retrospective studies conducted in the 1980s showed a better outcome for surgical resection in patients with a single brain lesion, good functional status and a controlled condition of the primary lesion. However, until now, despite the technical advances in the surgery of intracranial metastases, the prevention of local recurrence remains a challenge. Hence, a more detailed understanding of the mechanisms of local recurrence may lead to improved treatment strategies.

KEYWORDS: brain metastases, 5-aminolevulinic acid (5-ALA), local recurrence, supramarginal resection, cellular invasion.

*Список сокращений**МГМ — метастазы в головной мозг**ОВГМ (WBRT) — облучение всего головного мозга**MPT — магнитно-резонансная томография**SRS — стереотаксическая радиохирургия**5-ALA — 5-аминолевулиновая кислота**PpIX — протопорфирин IX**ALA-FGR — 5-ALA-индуцированная резекция PpIX**с флуоресценцией**GTR — gross total resection (тотальное удаление)*

Вторичное метастатическое поражение головного мозга — это группа интракраниальных новообразований, объединяющих различные по гистологической структуре, клиническому течению и происхождению злокачественные новообразования, первичной локализацией которых являются экстракраниальные опухоли.

Выделяют ограниченное и множественное метастатическое поражение головного мозга. При ограниченном — количество очагов в головном мозге 4 и меньше. Множественное метастатическое поражение характеризуется наличием 5 и более очагов.

Больные, имеющие метастазы в головной мозг, по канонам онкологии относятся к группе онкологических больных с отдаленными метастазами, что требует комплексного подхода к их лечению. Выбор оптимального метода лечения метастатических опухолей различной гистологической структуры, локализации, с учётом распространённости экстракраниального процесса является актуальной проблемой. Улучшение качества жизни, быстрый регресс неврологической симптоматики и достижение локального контроля являются прямыми задачами нейрохирургического лечения.

Введение.

Возникновение церебральных метастазов является признаком неблагоприятного исхода и часто считается терминальной стадией у пациентов с системным злокачественным новообразованием. У 30%-40% онкологических пациентов развиваются верифицированные МГМ (а по данным аутопсий — до 70%), которые часто определяют основную клиническую симптоматику [1–3, 39, 41]. По данным американской ассоциации по изучению метастазов в головном мозге, в США ежегодно диагностируется около 170 000–200 000 случаев метастазов в головном мозге и год от года эта цифра растёт [4].

Без какого-либо лечения ожидаемое время выживания пациентов с метастазированием в головной мозг ранее составляло около одного месяца [2–3]. В середине 1950-х годов впервые было сообщено о лучевой терапии всего мозга (ОВГМ) для лечения метастазов в головном мозге и это улучшило выживаемость с одного месяца до 3–6 [5–6]. Использование ОВГМ стало стандартом медицинской помощи в 1980-х годах и долгое время оставалось основным методом лечения пациентов с интракраниальными метастазами. Стратегия лечения пациентов с церебральными метастазами

изменилась за последние два десятилетия благодаря прогрессу в методах и технологиях в нейрохирургической области. Более того, благодаря новым методам визуализации, включая компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ), хирургическая резекция метастазов стала более актуальной.

Ряд ретроспективных исследований, проведенных в 1980-х годах, выявили более благоприятный исход при хирургической резекции у пациентов с одиночным поражением головного мозга, хорошим функциональным статусом и контролируемым состоянием первичного очага поражения [7–10]. Чтобы подтвердить эффективность хирургической резекции, в начале 1990-х годов Patchell et al. сравнивали метод лучевой терапии (ОВГМ), с комбинированным применением хирургической резекции и послеоперационной WBRT для лечения единичных метастазов в головной мозг. В этой оригинальной работе авторы описали, что прооперированные больные имеют более длительный период выживания (40 нед. по сравнению с 15 нед.), лучший функциональный статус и снижение частоты рецидивов. Vecht et al. в 1993 году получили аналогичные результаты, но авторы отметили, что длительная выживаемость при хирургическом лечении наблюдается только у пациентов со стабильным экстракраниальным соматическим статусом [11–12]. После данных исследований хирургическая резекция стала основой лечения пациентов с метастазами в головной мозг.

Для лечения пациентов с церебральными метастазами была также внедрена стереотаксическая радиохирургия (SRS), которая позволяет облучить очаг поражения диаметром максимум 3–3,5 см высокой дозой ионизирующего излучения [13]. В первую очередь кандидатами на SRS являются пациенты с хирургически недоступными поражениями головного мозга, отсутствием контроля первичного очага или с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Достижения методов лучевой терапии (нейтрон-захватная терапия, облучение сфокусированным пучком, векторная лучевая терапия) открывают различные варианты лечения метастазов в головной мозг. Тем не менее, хирургическая резекция все еще остается основным вариантом лечения для данной группы пациентов.

Особенности хирургической техники*Проблема контроля локального рецидива*

Хирургия церебральных метастазов играет незаменимую роль в концепции мультимодальной терапии, но она связана с необычайно высокой частотой локальных рецидивов, превышающей 50% [14–16, 37].

До настоящего времени, несмотря на технические достижения в хирургии интракраниальных метастазов, профилактика локальных рецидивов остается сложной задачей. Следовательно, более детальное понимание механизмов местного рецидива может привести к улучшению стратегии лечения. Существует три основных объяснения локального рецидива.

- Первое — неполная резекция опухоли. Чтобы решить эту проблему в последнее время используется интраоперационная МРТ, нейронавигация, нейросонография. Эти методы позволяют увеличить объем резекции, снизить частоту локального рецидива и улучшить выживаемость пациентов. Операция с визуальным контролем флуоресценции 5-ALA — это метод идентификации фрагментов остаточной опухолевой ткани [14–18, 39].
- Вторая причина рецидива — распространение (отсев) раковых клеток в операционном поле. Для предотвращения этого явления рекомендована резекция опухоли по типу *en bloc*. Сообщается, что данный метод резекции является эффективным методом предотвращения распространения опухолевых клеток [19–20]. Кроме того, такая методика может быть еще более эффективна с применением флуоресцентной навигации в перитуморальных областях мозга.
- Третьим фактором местного рецидива является инвазия опухолевых клеток в окружающую мозговую ткань. Хотя большинство церебральных метастазов макроскопически хорошо отграничены, опухолевые клетки могут микроскопически проникать на расстояние до 1 см в окружающую мозговую ткань и вдоль периваскулярных пространств [21–22].

Применение 5-ALA в хирургии церебральных метастазов

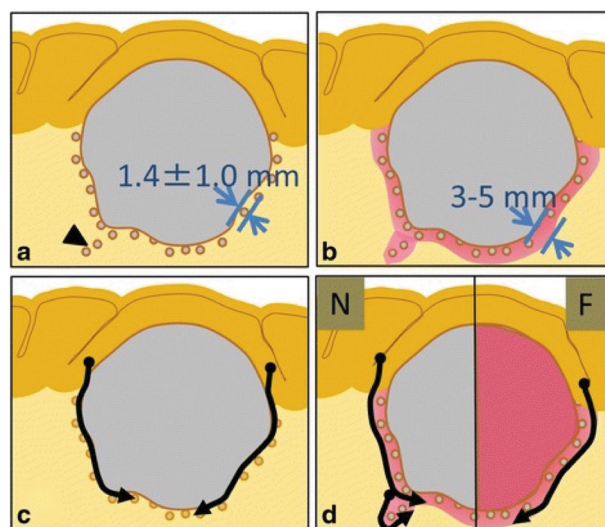
Внутриклеточное превращение предшественника порфирина 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) в флуоресцентный протопорфирин IX (PpIX) обычно происходит более эффективно в злокачественных новообразованиях и воспалительной ткани [23–24]. Поскольку это уникальное свойство ALA может обеспечивать контрастирование опухоли в реальном времени, 5-ALA-индуцированная резекция PpIX с флуоресценцией (ALA-FGR) широко используется в хирургии для многих типов злокачественных новообразований. Однако практичность ALA-FGR в лечении метастатических опухолей головного мозга не была тщательно исследована до недавнего времени.

В работах Kamp et al. было установлено, что у 61,5% метастатических опухолей головного мозга наблюдалась опухолевая флуоресценция [25–27]. В более свежих работах Xiao et al., ретроспективное исследование с выборкой 38 пациентов показало, что большинство метастатических опухолей головного мозга (82%) демонстрируют 5-ALA-индуцированную флуоресценцию PpIX [28, 40].

В исследованиях R. Yagi et al. было обнаружено, что 88% (14/16) метастатических опухолей головного мозга были окружены неопределенным флуоресцентным кольцом мозговой ткани. Неопределенная флуоресцентная зона перитуморального очага находилась на расстоянии от 2 до 6 мм от опухоли. Не было никакой корреляции между флуоресценци-

ей опухоли и флуоресценцией прилежащей мозговой ткани. Флуоресценция в прилегающей ткани мозга наблюдалась даже в случаях с отсутствием центральной опухолевой флуоресценции. Эти результаты показывают, что метастатические опухоли головного мозга часто могут иметь неопределенный флуоресцентный ободок, но это может быть не связано с собственной флуоресценцией опухоли [29].

Кроме того, было обнаружено, что 75% метастатических опухолей головного мозга проникали в перитуморальную мозговую ткань со средней глубиной $10 \pm 1,4$ (мм). На основании этих результатов в большинстве случаев может быть применена супрамаргинальная резекция с захватом мозговой ткани на глубину до 6 мм (рис. 1) [29].



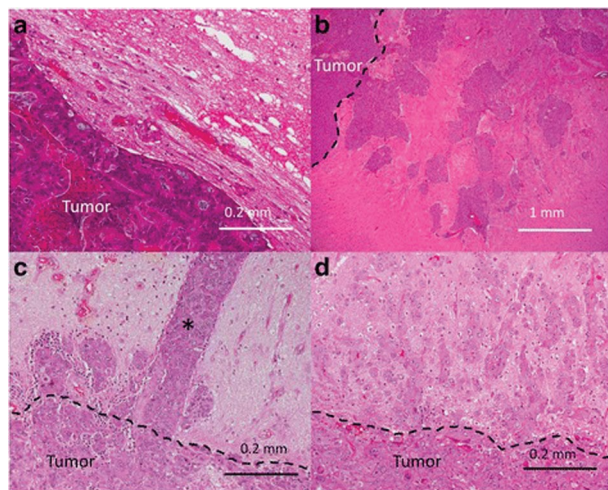
(Yagi R et al. World J Surg Oncol. 2017) [29].

Рис. 1 Схематическое изображение микроскопического GTR с использованием флуоресцентного направления.

a — отдаленная инвазия вдоль сосудов и субэпендимальных слоев может наблюдаться в некоторых случаях (стрелка); **b** — при использовании 5-ALA можно наблюдать тонкий слой флуоресценции PpIX в прилегающей ткани мозга на глубине 3–5 мм; **c** — резекция опухоли *en bloc* может снизить риск инвазии раковых клеток в прилегающие ткани мозга; **d** — тонкий флуоресцентный слой в прилегающей ткани мозга может быть хорошим индикатором достижения микроскопического GTR для нефлуоресцирующих (N) и флуоресцентных (F) срезов.

Другой проблемной областью является обнаружение двух типов отдаленной инвазии: внутри- или периваскулярной (рис. 2). Как правило, оба типа инвазии трудно идентифицировать во время операции. Однако было обнаружено, что такой кластер опухолевых клеток был окружен краем неопределенной флуоресценции мозговой ткани. Следовательно, неопределенная флуоресценция перитуморальной мозговой ткани может стать полезным маркером для определения степени отдаленной инвазии раковых клеток [29]. В данном исследовании было показано, что полная резекция опухолевого узла с перифо-

кальной контрастированной мозговой тканью имеет решающее значение для снижения риска рецидива и увеличения продолжительности и качества жизни пациента при церебральных метастазах.



(Yagi R et al. World J Surg Oncol. 2017) [29].

Рис. 2 Гистопатологические данные на границе между опухолью и перитуморальной мозговой тканью.

а — край метастатической опухоли ясен и инвазии опухолевых клеток не видно; **б** — опухолевый край довольно неясен и крупные скопления опухолевых клеток проникают глубоко в ткань мозга. Глубина инвазии составляет 3–4 мм; **с** — может наблюдаться инвазия столбчатых клеток в микрососудах перитуморальной мозговой ткани. Глубина внутрисосудистой инвазии опухоли составляла приблизительно $0,82 \pm 0,07$ мм; **д** — край метастатического опухолевого узла неясен. Одноклеточные и мелкоклочечные кластеры проникают в периферический мозг на глубину 1,6 мм.

Yoo et al., недавно предложили новую технику — супрамаргинальную резекцию, в которой перитуморальная мозговая ткань удаляется на глубину 5 мм ультразвуковой аспирацией [37]. В своей предполагаемой оценке, микроскопическая общая резекция привела к уменьшению локального рецидива (59% при стандартной резекции опухолевого узла, по сравнению с 29% после супрамаргинальной резекции, $P=0,01$).

Степень резекции опухоли.

Метастатическое поражение головного мозга часто представляет собой хорошо очерченный патологический очаг с капсулой, который в целом сдавливает мозговую ткань, но не инфильтрирует её. Это позволяет проводить полную резекцию опухоли без разрушения капсулы.

Tendulkar et al. изучили корреляцию степени резекции опухоли и выживаемости у пациентов с метастазами в головной мозг. Было выявлено, что среднее время выживания было лучше в группе тотальной резекции, чем в группе субтотальной резекции (10,6 и 8,7 месяцев соответственно; $P=0,07$), хотя разница не была статистически значимой [30]. Это совпало

с более ранними результатами Agboola et al., который продемонстрировал увеличение времени выживания на два месяца у пациентов с тотальной резекцией [31]. Ретроспективное исследование, проведенное A. J. Patel, сообщило о более высоком риске локального рецидива опухоли при резекции по частям, чем при резекции en bloc. Было обнаружено, что опухоли, которые удалены фрагментарно, рецидивируют с частотой в 1,7 раза выше, чем те, которые удаляются единым блоком [32,41]. Эти данные свидетельствуют о том, что резекция en bloc, если это технически возможно, предотвращает распространение опухолевых клеток, которые вызывают локальный рецидив.

Роль хирургической резекции при рецидивах МГМ.

Al-Zabin et al. проанализировали 25 пациентов с локальным рецидивом при одиночном метастатическом поражении из рака легкого (84% с немелкоклеточным раком легкого и 14% с мелкоклеточным раком легкого). Было показано значительное функциональное улучшение после хирургической резекции рецидивирующих метастазов в головной мозг, и хирургическое вмешательство обеспечило этим пациентам лучшее качество жизни, несмотря на их ожидаемо короткую выживаемость [33]. Bindal et al. сообщили о 48 пациентах, которым была произведена повторная хирургическая резекция рецидивирующих метастазов в головной мозг. Они пришли к выводу, что первая повторная операция, а также вторая повторная операция могут увеличить время выживания и качество жизни. Медиана времени между первой краниотомией и диагностикой рецидива составила 6,7 месяца. Медиана выживаемости составила 11,5 месяцев после повторной операции [34]. Многофакторный анализ показал, что состояние пациентов по шкале Карновского менее 70, время до рецидива менее четырех месяцев, возраст ≥ 40 лет, были связаны с плохой выживаемостью [34,35,40]. Arbit E et al. также сообщили о 214 пациентах с вторичным метастатическим поражением головного мозга из рака легкого, которым была сделана повторная хирургическая резекция. Они пришли к выводу, что повторная операция эффективна для увеличения срока выживаемости пациентов. Несмотря на то, что нет проспективного исследования, оценивающего роль повторной операции при рецидивах МГМ, эти исследования показали пользу повторной хирургической резекции [36–41].

Заключение.

Целью лечения пациентов, которые подвергаются хирургической резекции является уменьшение неврологического дефицита, ликвидация угрожающих жизни состояний, обеспечение локального контроля метастатических очагов, сохранение качества жизни и увеличение общей выживаемости [42]. Следует иметь в виду некоторые преимущества открытой хирургии:

- обеспечивает гистологический диагноз, который имеет решающее значение для планирования дальнейшего лечения. В 10% случаев появление

интракраниальных метастазов является первым признаком проявления системного рака [43].

- позволяет избежать длительного использования стероидов.
- приводит к быстрому снижению масс-эффекта и восстановлению неврологического дефицита. Для метастатических очагов, вызывающих нарастающую неврологическую симптоматику, хирургическое удаление очага является един-

ственным эффективным методом обеспечения немедленной помощи и ликвидации угрожающих жизни симптомов [44].

ORCID авторов:

Саркисян Тигран Гагикович — 0000-0002-7526-7880

Кочарян Владимир Эдуардович — 0000-0002-2493-1673

Ковалев Георгий Иванович — 0000-0002-8597-7018

Музлаев Герасим Григорьевич — 0000-0002-8350-0718

Список литературы:

1. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996; 78:1470–6. doi: 10.1002/(SICI)10970142(19961001)78:7<;1470:: AID-CNCR14>; 3.0.CO;2-X.
2. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, Young AB. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol*. 1978;35:754–6. doi: 10.1001/archneur.1978.00500350058012.
3. Egawa S, Tukiyaama I, Akine Y, Kajiura Y, Yanagawa S, Watai K, Nomura K. Radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12:1621–5. doi: 10.1016/0360-3016 (86) 90288-9.
4. American Cancer Society 2018 Cancer facts & figures. http://www.cancer.org/docroot/stt/content/stt_1x_cancer_facts_and_figures_2018.as
5. Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *AJR Am J Roentgenol*. 1971;111:334–6. doi: 10.2214/ajr.111.2.334.
6. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, Emami B, Seider M, Vora NL, Olson C, Whitton A, Movsas B, Curran W. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:571–4. doi: 10.1016/S0360-3016 (97) 00341-6.
7. Sundaresan N, Galicich JH. Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer*. 1985;55:1382–8. doi: 10.1002/1097-0142(19850315)55:6<;1382:: AID-CNCR2820550637>; 3.0.CO;2-Z
8. Mandell L, Hilaris B, Sullivan M, Sundaresan N, Nori D, Kim JH, Martini N, Fuks Z. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma. Surgery and radiation versus radiation therapy alone. *Cancer*. 1986;58:641–9.
9. Barker FG. Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S., 1988–2000: decreasing mortality and the effect of provider caseload. *Cancer*. 2004;100:999–1007. doi: 10.1002/cncr.20058.
10. White KT, Fleming TR, Laws ER., Jr Single metastasis to the brain. Surgical treatment in 122 consecutive patients. *Mayo Clin Proc*. 1981;56:424–8.
11. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322:494–500. doi: 10.1056/NEJM199002223220802.
12. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambaaij N, Metsaars JA, Wattendorff AR, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993;33:583–90. doi: 10.1002/ana.410330605.
13. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, Twijnstra A, Dirx MJ, Debougnoux-Huppertz RM, Lambin P, Kubat B. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:187–94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.050.
14. Black PM, Johnson MD. Surgical resection for patients with solid brain metastases: current status. *J Neuro-Oncol*. 2004;69:119–124. doi: 10.1023/B: NEON.0000041875.09048.e7.
15. Suess O, Kombos T, Kurth R, Suess S, Mularski S, Hammersen S, Brock M. Intracranial image-guided neurosurgery: experience with a new electromagnetic navigation system. *Acta Neurochir*. 2001;143:927–934. doi: 10.1007/s007010170023.
16. Tan TC, Mc LBP. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: techniques and outcomes. *Neurosurgery*. 2003;53:82–89. doi: 10.1227/01.NEU.0000068729.37362.F9.
17. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24:1289–1294. doi: 10.1200/JCO.2005.04.6235.
18. Weinberg JS, Lang FF, Sawaya R. Surgical management of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2001;3:476–483. doi: 10.1007/s11912-001-0068-6.
19. D'Andrea G, Roperto R, Dinia L, Caroli E, Salvati M, Ferrante L. Solitary cerebral metastases from ovarian epithelial carcinoma: 11 cases. *Neurosurg Rev*. 2005;28:120–123. doi: 10.1007/s10143-004-0363-4.
20. Salvati M, Cervoni L, Caruso R, Gagliardi FM. Solitary cerebral metastasis from melanoma: value of the 'en bloc' resection. *Clin Neurol Neurosurg*. 1996;98:12–14. doi: 10.1016/0303-8467 (95) 00077-1.
21. Modha A, Shepard SR, Gutin PH. Surgery of brain metastases — is there still a place for it? *J Neuro-Oncol*. 2005;75:21–29. doi: 10.1007/s11060-004-8095-4.
22. Kawaguchi T, Kawaguchi M, Dulski KM, Nicolson GL. Cellular behavior of metastatic B16 melanoma in experimental blood-borne implantation and cerebral invasion. An electron microscopic study. *Invasion Metastasis*. 2015;5:16–30.
23. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE, Nesland JM. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. *Cancer*. 1997;79:2282–2308. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970615)79:12<2282:: AID-CNCR2>3.0.CO;2-O.
24. Miyatake S, Kuroiwa T, Kajimoto Y, Miyashita M, Tanaka H, Tsuji M. Fluorescence of non-neoplastic, magnetic resonance imaging-enhancing tissue by 5-aminolevulinic acid: case report. *Neurosurgery*.

- 2007;61: E1101–E1103. doi: 10.1227/01.neu.0000303209.38360.e6.
25. Kamp MA, Tahsim-Oglou Y, Steiger HJ, Hanggi D. Traumatic brain injuries in the ancient Egypt: insights from the Edwin Smith Papyrus. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2012;73:230–237. doi: 10.1055/s-0032-1313635.
26. Ferraro N, Barbarite E, Albert TR, Berchmans E, Shah AH, Bregy A, Ivan ME, Brown T, Komotar RJ. The role of 5-aminolevulinic acid in brain tumor surgery: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2016;39(4):545–555. doi: 10.1007/s10143-015-0695-2.
27. Utsuki S, Miyoshi N, Oka H, Miyajima Y, Shimizu S, Suzuki S, Fujii K. Fluorescence-guided resection of metastatic brain tumors using a 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX: pathological study. *Brain Tumor Pathol.* 2007;24:53–55. doi: 10.1007/s10014-007-0223-3.
28. Xiao SY, Zhang J, Zhu ZQ, et al. Application of fluorescein sodium in breast cancer brain-metastasis surgery. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4325–4331. Published 2018 Oct 12. doi:10.2147/CMAR.S176504
29. Yagi R, Kawabata S, Ikeda N, et al. Intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis of metastatic brain tumors with histopathological analysis. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):179. Published 2017 Sep 29. doi:10.1186/s12957-017-1239-8
30. Tendulkar RD, Liu SW, Barnett GH, Vogelbaum MA, Toms SA, Jin T, Suh JH. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:810–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.003.
31. Agboola O, Benoit B, Cross P, Da Silva V, Esche B, Lesiuk H, Gonsalves C. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42:155–9. doi: 10.1016/S0360-3016(98) 00198-9.
32. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Abouassi H, Shi W, Wildrick DM, Lang FF, Sawaya R. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg.* 2010;113:181–9. doi: 10.3171/2009.11.JNS09659.
33. Al-Zabin M, Ullrich WO, Brawanski A, Proescholdt MA. Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation. *Acta Neurochir (Wien)* 2010;152:1887–92. doi: 10.1007/s00701-010-0721-7.
34. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg.* 1995;83:600–4. doi: 10.3171/jns.1995.83.4.0600.
35. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LS, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma: with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;1:634–56. doi: 10.1002/1097-0142(194811)1:4<634::AIDCNCR2820010410>; 3.0.CO;2-L.
36. Arbit E, Wronski M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 1995;76:765–73. doi: 10.1002/1097-0142(19950901)76:5<765::AIDCNCR2820760509>; 3.0.CO;2-E.
37. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, Shin SH, Yang HS, Lee JS, Zo JI, Lee SH. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection. *J Neurosurg.* 2009;110(4):730–6. doi: 10.3171/2008.8.JNS08448.
38. Сафаров Бобир Ибрагимович. Метастазы опухолей в головной мозг: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.28. СПб., 2004 г.
39. А. Ю. Улитин. Метастатические опухоли головного мозга. г. Санкт-Петербург: ФГУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический ин-т им. А. Л. Поленова Росмедтехнологий», 2010 г.
40. Sankey EW, Tsvankin V, Grabowski MM, et al. Operative and peri-operative considerations in the management of brain metastasis. *Cancer Med.* 2019;8(16):6809–6831. doi:10.1002/cam4.2577
41. Горайнов С. А., Охлопков В. А., Гольбин Д. А., Чернышов К. А., Свистов Д. В., Мартынов Б. В., Ким А. В., Бывальцев В. А., Павлова Г. В., Баталов А. А., Коновалов Н. А., Зеленков П. В., Лощенов В. Б., Потапов А. А. Fluorescence Diagnosis in Neurooncology: Retrospective Analysis of 653 Cases. *Front Oncol.* 2019;9:830. Published 2019 Sep 6. doi:10.3389/fonc.2019.00830
42. Улитин А. Ю., Сафаров Б. И., Додонов В. Ю., Олюшин В. Е., Чикризов С. И. Проблемы диагностики, лечения и организации медицинской помощи больным с церебральными метастазами // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2012. № Том 4, № 4.
43. Picarelli H, Oliveira ML, Marta GN, Solla DJF, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Mortality, Morbidity, and Prognostic Factors in the Surgical Resection of Brain Metastases: A Contemporary Cohort Study. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2020;81(4):279–289. doi:10.1055/s-0039-1696997
44. С. М. Банов, А. В. Голанов, М. Б. Долгушин, А. Х. Бекашев, Е. Р. Ветлова, А. А. Дургарян. Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018 г. № Том I, № 3.