

# ИНТРАОПЕРАЦИОННОЕ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЕ КОНТРАСТИРОВАНИЕ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Е.К. ДЮСЕМБЕКОВ<sup>1,2</sup>, Д.И. ДУБЧЕВ<sup>3,1</sup>, Е.Б. АЛГАЗИЕВ<sup>1,2</sup>, Д.Д. ДУБЧЕВА<sup>1</sup>, С.О. ОСИКБАЕВА<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №7 г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Максимально возможное удаление опухолевой ткани с сохранением функционально значимых участков головного мозга остается одной из основных целей хирургического удаления первичных и вторичных опухолей головного мозга. Отличить опухолевую ткань от нормальной ткани мозга во время операции с использованием традиционной микроскопии в белом свете затруднительно. Для преодоления этого ограничения используются методы интраоперационного флуоресцентного контрастирования опухолей головного мозга с использованием флуоресцентных препаратов. Наиболее изученными флуоресцентными препаратами являются 5-аминолевулиновая кислота, Флуоресцеин натрия и Индоцианин зеленый.

**Цель исследования** – оценить опыт использования интраоперационного флуоресцентного контрастирования на современном этапе, диагностические возможности, значение, применение и перспективы развития при первичных и вторичных опухолях головного мозга на основании анализа литературных данных.

**Методы:** Проведен системный поиск публикаций из базы данных MEDLINE/PubMed по ключевым словам, связанным с результатами применения флуоресцентного контрастирования при опухолях головного мозга, которые имеют потенциальное клиническое значение. Для исследования выбрано и проанализировано 33 публикации.

**Результаты:** По данным проведенного литературного обзора видно, что из перечисленных флуоресцентных препаратов 5-аминолевулиновая кислота наиболее изучена и одобрена к применению для интраоперационного флуоресцентного контрастирования глиальных опухолей III и IV степени злокачественности, что отражено в инструкции по применению препарата. Использование 5-аминолевулиновой кислоты для лечения первичных и вторичных опухолей головного мозга другой гистологической структуры в инструкции по применению не указаны, также в инструкции по применению Флуоресцеина натрия и Индоцианина зеленого нет показаний для применения при лечении опухолей головного мозга, тогда как проведенный анализ литературных данных показал большой опыт их успешного применения.

**Заключение:** Флуоресцентное контрастирование первичных и вторичных опухолей головного мозга является новым перспективным и недостаточно изученным методом визуализации опухолевой ткани и мозга во время операции в режиме реального времени. Изучение возможностей и особенностей применения флуоресцентного контрастирования первичных и вторичных опухолей головного мозга является актуальным и перспективным направлением в изучении, а его внедрение в практику позволит улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** хирургия под флуоресцентным контролем, опухоль головного мозга, метастазы в головной мозг, 5-аминолевулиновая кислота (5-ALA), Флуоресцеин натрия (FS), Индоцианин зеленый (ICG), флуоресценция.

**Введение:** Лечение злокачественных первичных и вторичных опухолей центральной нервной системы является актуальной проблемой. По данным регистра онкологических больных АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (КазНИИОИР, г. Алматы, Казахстан) за 2020-2023 гг. заболеваемость злокачественными новообразованиями центральной нервной системы (ЗНО ЦНС) в Республике Казахстан (РК) составляет около 800 новых случаев ежегодно с тенденцией к росту (815 случаев в 2022 году) и достигает 4,0-4,2 случая на 100 тыс. населения. Смертность от ЗНО ЦНС в динамике уменьшилась с 2,1 на 100 тыс. населения (388 случаев) в 2020 году до 1,6 на 100 тыс. населения (320 случаев) в 2023 году. Хирургическое лечение проводилось пациентам как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного и комбинированного лечения. В динамике отмечается рост количества случаев проведенного хирургического лечения с 69% в 2020 году до 83,5% в 2023 году [1, 2] (рисунки 1-3).

Снижение смертности от ЗНО ЦНС при росте показателей заболеваемости свидетельствует об улучшении качества нейроонкологической помощи в РК. По данным графиков видно, что немаловажную роль в достижении этого играет рост объема нейрохирургической помощи в комбинации с химио- и лучевой терапией. Улучшение качества оказания нейрохирургической помощи является одной из значимых составляющих дальнейшего улучшения результатов лечения пациентов с первичными и вторичными опухолями головного мозга.

Одной из основных целей нейрохирургического вмешательства при новообразованиях головного мозга является максимально возможная радикальная и безопасная резекция опухоли. При этом эффективность хирургического вмешательства ограничена инфильтративным ростом опухоли и невозможностью тотальной резекции без повреждения здоровой мозговой ткани. В результате повреждения функ-

ционально-значимых зон головного мозга может развиваться неврологический дефицит и инвалидизация пациентов, а при повреждении жизненно важных участков – смерть. Во время операции особое значение имеет определение объема резекции, особенно на границе опухоли и здоровой ткани. Инфильтративный рост опухоли характеризуется отсут-

ствием четкой границы. Отличить опухолевую ткань от нормальной ткани мозга во время операции с использованием традиционной микроскопии в белом свете затруднительно. Чтобы преодолеть это ограничение разработаны и используются методы интраоперационного флуоресцентного контрастирования (ИФК) опухоли [3-28].

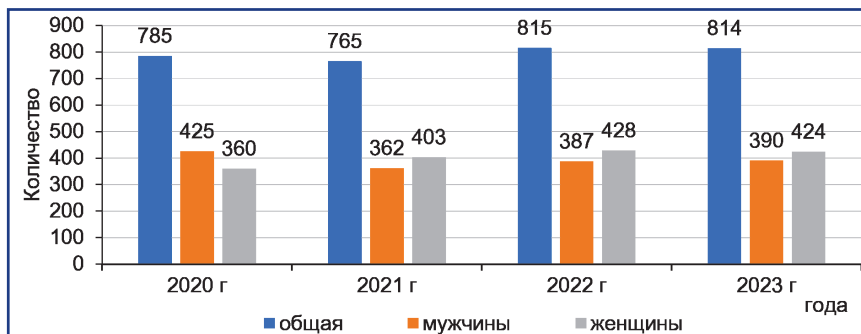


Рисунок 1 – Заболеваемость ЗНО ЦНС в Республике Казахстан, 2020-2023 гг. (4,0-4,2 случая на 100 тыс. населения), по данным регистра КазНИИОиР

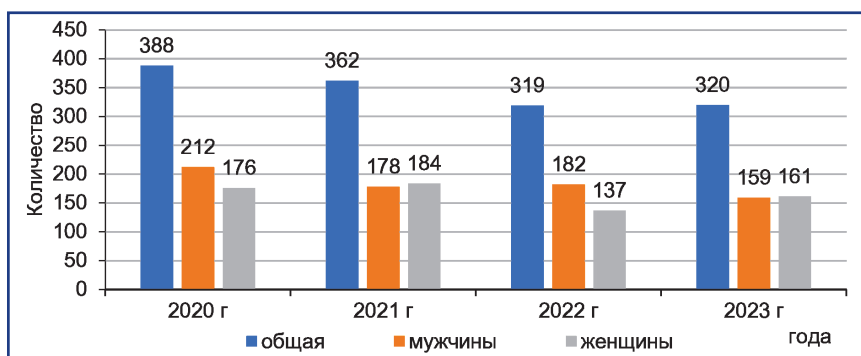


Рисунок 2 – Смертность от ЗНО ЦНС в Республике Казахстан (1,6-2,1 случая на 100 тыс. населения), по данным регистра КазНИИОиР

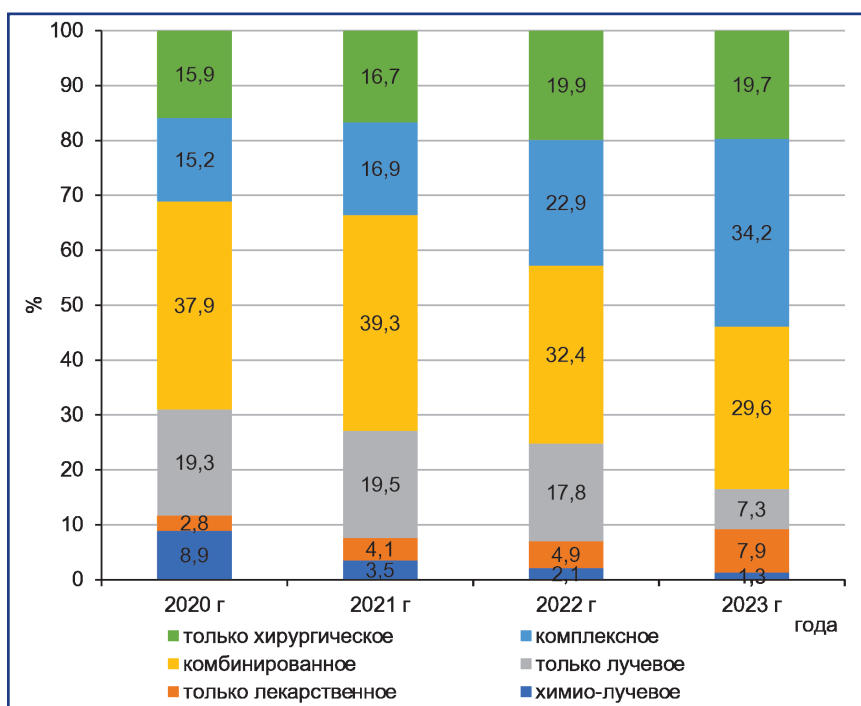


Рисунок 3 – Виды лечения ЗНО ЦНС в Республике Казахстан за 2020-2023 гг., по данным регистра КазНИИОиР

**Цель исследования** – оценить опыт использования интраоперационного флуоресцентного контрастирования на современном этапе, диагностические возможности, значение, применение и перспективы развития при первичных и вторичных опухолях головного мозга на основании анализа литературных данных.

**Материалы и методы:** Нами проведен системный поиск публикаций из базы данных MEDLINE/PubMed по ключевым словам, связанным с применением флуоресцентного контрастирования при опухолях головного мозга, которые имеют потенциальное клиническое значение. Для исследования выбрано и проанализировано 33 публикации.

**Результаты:** Метод ИФК первичных и вторичных опухолей головного мозга основан на способности флуоресцентного препарата накапливаться в местах нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и в опухолевых клетках головного мозга, а так же и его способности к флуоресценции при воздействии света определенной длины волны. Препарат вводится в организм, через определенное время накапливается в опухолевой ткани и на границе опухоли в местах поврежденного ГЭБ, после чего во время операции под действием света определенной длины волны вызывает свечение (флуоресценцию) светом другой волны (другим цветом), в результате чего контрастируется опухолевая ткань на фоне здоровой ткани мозга.

ИФК дает возможность хирургу во время операции визуализировать опухолевую ткань в режиме реального времени и выполнить максимально безопасную и эффективную резекцию опухоли. Количество накопленного препарата определяет интенсивность флуоресценции и указывает на особенности гистологической структуры и метаболизма опухоли [3, 5-18].

Одним из побочных эффектов использования флуоресцентных препаратов является фотосенсибилизация и фототоксичность, которую можно использовать в терапевтических целях и проводить интраоперационно фотодинамическую терапию (ФДТ). Концепция ФДТ заключается в том, что флуоресцент накапливается в злокачественных клетках, которые становятся сенсибилизированными к облучению видимым светом, и при воздействии света (проведении ФДТ) в операционном ложе оставшиеся после хирургической резекции опухолевые клетки в зоне инфильтрации погибают, при этом здоровые функционально важные клетки мозга остаются неповрежденными [7].

По данным выбранных литературных источников, для ИФК и визуализации первичных и вторичных опухолей головного мозга используются флуоресцентные препараты такие, как 5-аминолевулиновая кислота (5-aminolevulinic acid, 5-ALA), Флуоресцеин натрия (Fluorescein sodium, FS) и Индоцианин зеленый (Indocyanine green, ICG). Описаны диагностические возможности, методика и особенности применения ИФК при лечении первичных и вторичных опухолей головного мозга.

5-ALA, FS и ICG являются безопасными и разрешены к применению во многих странах мира. Однако в инструкции по применению только у 5-ALA показанием к применению указана визуализация ткани злокачественной глиомы (III и IV степени по классификации ВОЗ). 5-ALA зарегистрирован в РК под торговым

наименованием «Глиолан», рег. № РК-ЛС-5№024769 [19]. Согласно инструкции по применению, FS и ICG используются для исследования и измерения состояния кровотока в различных органах, в том числе сосудистой оболочке глаза и церебральных сосудах, тогда как применение для ИФК опухолевой ткани головного мозга в показаниях не указаны [20, 21]. FS и ICG не имеют регистрации в РК.

Проведенный анализ литературных данных выявил достаточное количество публикаций, касающихся эффективного применения ИФК с использованием 5-ALA, FS и ICG при лечении первичных и вторичных опухолей головного мозга различной гистологической структуры, которые имеют перспективу развития, требуют дальнейшего изучения и расширение показаний к применению.

Полученные данные по использованию 5-ALA при лечении первичных и вторичных опухолей головного мозга основаны на биосинтезе и опухолевой избирательности: 5-ALA является предшественником флуоресцентного и фототоксичного протопорфирина IX (PpIX) на пути биосинтеза гема и является естественным метаболитом гемоглобина в организме человека. Введенная перорально 5-ALA проникает через ГЭБ и границу раздела опухолей головного мозга, поглощается клетками злокачественной опухоли и в митохондриях метаболизируется во флуоресцентный метаболит PpIX. Повышенное производство и накопление PpIX в клетках опухоли позволяет визуализировать фиолетово-красную флуоресценцию опухолевой ткани после возбуждения синим светом с длиной волны 405 нм. [5, 6, 22].

Методика проведения: за три-четыре часа до анестезии 5-ALA растворяют в 50 мл питьевой воды и вводят перорально в дозе 20 мг/кг массы тела.

Во время операции на этапе удаления опухоли для ИФК опухоли используется микроскоп с излучением света длиной волны 440-460 нм на уровне 1%. При этом в режиме реального времени можно визуализировать ткани с участками флуоресценции различной интенсивности и цвета. В присутствии PpIX будет наблюдаться флуоресценция красного цвета с пиками при 635 и 705 нм. В операционном поле глазом можно наблюдать синий свет с длиной волны около 450 нм, излучаемый источником возбуждающего света, зеленую флуоресценцию, исходящую от эндогенных флуорофоров, и флуоресценцию красного цвета, вызванную PpIX [3, 5-11, 14, 15, 22-29].

Учитывая данные флуоресцентного контрастирования опухоли, получаемые во время операции в режиме реального времени, хирург по интенсивности флуоресценции визуально диагностирует зоны наибольшей плотности опухолевых клеток, здоровую мозговую ткань и зону инфильтрации. Это дает возможность принятия оптимального решения по определению объема максимально возможной резекции опухоли с минимальным повреждением функционально значимой мозговой ткани.

При недостаточной интенсивности флуоресценции чувствительность ИФК опухолей головного мозга с использованием 5-ALA можно повысить за счет уменьшения интенсивности возбуждающего синего света. В случаях «нефлуоресцентных» опухолей могут быть

полезны более чувствительные методы обнаружения PpIX, такие как флуоресцентная спектроскопия [6].

Интерпретация данных ИФК опухолей головного мозга при использовании 5-ALA определяется зависимостью от интенсивности флуоресценции. Объем накопления PpIX и интенсивность флуоресценции зависят от характера и типа роста опухоли. Так, «сильная» флуоресценция наиболее характерна для солидно пролиферирующих опухолей с высокой плотностью опухолевых клеток, а «слабая» флуоресценция для инфильтрирующей опухоли и средней плотности опухолевых клеток. Текущая техническая реализация ИФК позволяет только характеризовать интенсивность флуоресценции, а не проводить количественную оценку. Нейрохирурги обычно различают три уровня интенсивности флуоресценции: сильная, неопределенная (или слабая) и отсутствие флуоресценции, что указывает на солидную часть опухоли, зону инфильтрации и нормальный мозг, соответственно [6, 7].

Несмотря на высокую диагностическую ценность ИФК, необходимо учитывать возможность ложноположительной и ложноотрицательной флуоресценции. Ложноположительная флуоресценция возможна в непосредственной близости от опухолевых клеток, реактивные астроциты (например, ткань радиационного некроза) могут играть роль ложноположительной флуоресценции. В редких случаях возможна аутофлуоресценция нормальной здоровой ткани. Ложноотрицательная флуоресценция возможна:

- при опухолях с диффузно-инфильтративным характером роста в участках с низкой плотностью инфильтрации опухолевых клеток. В таких случаях для улучшения диагностики возможно применение спектрометрии. Также отмечается при глиомах низкой степени злокачественности, которые обычно не визуализируются с помощью обычного фиолетово-синего света;

- при наличии структурных барьеров, мешающих визуализации, таких как кровь, нависающая часть здоровой ткани мозга, закрывающая обзор и др.;

- при развитии эффекта обесцвечивания – это когда флуоресценция ухудшается под воздействием синего света с длиной волны 400 нм или стандартного белого света. Обесцвечивание до 36% может произойти при воздействии синего света более 25 минут и при стандартном белом свете более 87 минут;

- слишком раннее начало операции (менее 2 часов) или слишком позднее начало операции могут быть причиной ложноотрицательной флуоресценции, поскольку 5-ALA после приема внутрь в плазме крови достигает максимального уровня через 4 часа, однако достаточная флуоресценция может наблюдаться даже через 12 часов [6].

Особенности проведения операции с 5-ALA:

- к пациенту применяется не флуорохром, а его нефлуоресцентный предшественник, что обеспечивает более высокое контрастирование между опухолевыми клетками и здоровой мозговой тканью, поскольку отсутствует неспецифический фон флуоресценции, связанный с нахождением флуоресцентного вещества в кровеносной системе и интерстициальном пространстве;

- имеется избирательность накопления PpIX в опухолевой ткани на клеточном уровне;

- для предотвращения функционального неврологического дефицита после операции необходимо учитывать функционально значимые зоны головного мозга, которые могут быть инфильтрированы злокачественными клетками, и как только обнаруживаются функционирующие участки мозга, резекцию опухоли необходимо прекращать, несмотря на наличие флуоресценции;

- необходимо затемнение освещения для исключения возможности отражений, которые можно ошибочно принять за флуоресценцию PpIX [6, 7].

Опыт применения 5-ALA для ИФК первичных и вторичных опухолей головного мозга по данным литературы: 5-ALA в инструкции по применению указана как средство для ИФК глиом III или IV степени злокачественности, однако анализ литературы показал, что 5-ALA также успешно используется для ИФК первичных и вторичных опухолей головного мозга другой гистологической структуры [6-9].

R. Díez Valle и др. (2019 г.) в своей работе проанализировали более 300 статей, посвященных использованию 5-ALA, и пришли к выводу, что ИФК глиомы высокой степени злокачественности является надежной и воспроизводимой методикой, которая может влиять на степень радикальности резекции опухоли и результаты лечения пациентов. При этом ИФК с применением 5-ALA для других видов опухолей нуждается в дальнейшей разработке [24].

H.A. Shah и др. (2022 г.) провели систематический обзор по применению 5-ALA для флуоресцентной резекции метастазов головного мозга. На основании анализа 10 выбранных исследований, включающих 631 пациента, они отметили, что показатели флуоресценции 5-ALA при метастазах в головной мозг колебались от 27,6% до 86,9% в зависимости от варибельности типа опухоли. Ни одно исследование не пришло к выводу об улучшении операционных результатов или выживаемости, связанных с использованием 5-ALA. Сделан вывод, что текущие исследования применения 5-ALA при метастазах в головной мозг ограничены и не подтверждают эффективность улучшения степени резекции или послеоперационной выживаемости, что интенсивность флуоресценции варьирует в зависимости от типа опухоли. Указывают на необходимость дальнейшего исследования пользы применения ИФК с использованием 5-ALA при конкретных гистологических видах опухолей и изучение диагностической ценности количественной оценки флуоресценции [23].

На основании данных 19 публикаций, охватывающих 175 операций, проведенных под контролем 5-ALA флуоресценции при опухолях у детей, M. Schwake и др. (2019 г.) отметили, что данная методика позволяет легче идентифицировать опухоль во время операции и была полезна при глиобластомах в 78%, анапластических эпендимоммах 3 степени по ВОЗ в 71% случаев, в случаях пилоцитарных астроцитом и медуллобластом полезность была ниже 12% и 22%, соответственно [9].

F. Marhold и др. (2022 г.) провели исследование 29 случаев 5-ALA флуоресцентного контрастирования метастазов меланомы головного мозга. Видимая флуоресценция была обнаружена только в 28%, тогда как в 72% случаев ее не отмечалось. Анализ причин показал, что причина положительной или отрицательной флуорес-

ценции не была связана с количеством пигментации, внутриопухолевого гемосидерина и кровотечения [25].

Наряду с низким уровнем диагностической ценности 5-ALA флуоресцентного контрастирования метастазов меланомы в головной мозг, в работе J. Takahashi и др. (2019 г.) в эксперименте показана терапевтическая эффективность 5-ALA при проведении ФДТ при метастазах меланомы в головной мозг [26].

М.А. Камр и др. (2016 г.) провели анализ 84 случаев применения 5-ALA флуоресцентного контрастирования метастазов головного мозга. В 40,5% случаев отмечалась сильная или слабая флуоресценция, в 59,5% случаев флуоресценция отсутствовала. Первичная локализация и гистологический тип метастаза не коррелировали с поведением флуоресценции. Выявлена значительная корреляция между 5-АЛК флуоресценцией и скоростью локального прогрессирования опухолевого процесса в головном мозге. Так у пациентов с 5-ALA негативными метастазами отмечался более высокий риск местного рецидива по сравнению с 5-ALA положительными метастазами [28].

В 2019 г. А. Boschi и А. Della Puppa провели обзор литературы по использованию 5-ALA для ИФК опухолей головного мозга и пришли к заключению, что использование этого препарата может быть полезным не только при глиомах III и IV степени злокачественности, но и при опухолях другой гистологической структуры. Отмечена высокая эффективность при глиомах низкой степени злокачественности с признаками участков анаплазии, менингиомах с паренхиматозной инфильтрацией или инвазией в кости черепа, эпендимоммах, лимфомах и опухолях у детей [30].

Таким образом, несмотря на неоднозначные результаты использования 5-ALA при лечении глиом низ-

кой степени злокачественности и метастазов головного мозга, авторы сходятся во мнении, что данный вопрос требует дальнейшего изучения диагностической ценности данной методики при опухолях различной гистологической структуры [5, 7, 9, 22, 25, 27, 29-31]. Указывают на возможность расширения применения в случаях с негативной флуоресценцией за счет использования более чувствительных методов регистрации флуоресценции [6, 7, 10]. Отдельно выделяется возможность терапевтического использования 5-ALA для проведения фотодинамической терапии [7, 26].

Анализ литературных данных показал, что для флуоресцентного контрастирования опухолей головного мозга наряду с 5-ALA используются FS и ICG [12-18, 27, 30, 31].

В настоящее время считается, что FS и ICG проникают и накапливаются в межклеточном пространстве в тех областях мозга, где имеется повреждение ГЭБ, что позволяет при флуоресцентном исследовании визуализировать границы опухоли аналогично усилению контраста, обнаруженному при усилении Гадолинием при МРТ исследовании [12, 14, 15, 17]. Более низкая стоимость чем у 5-ALA, нетоксичность, простота применения (внутривенное введение во время операции) и широкий диапазон диагностических возможностей, охватывающий все контрастные поражения головного мозга с нарушением ГЭБ, являются причинами роста интереса к использованию этих флуорохромов для ИФК при лечении первичных и вторичных опухолей головного мозга [12-18].

FS возбуждается при освещении светом с длиной волны 460-500 нм и флуоресцирует зеленым светом с длиной волны 540-690 нм. Визуальное представление глиобластомы при флуоресцентном контрастировании с использованием 5-ALA и FS представлено на рисунке 4 [14].

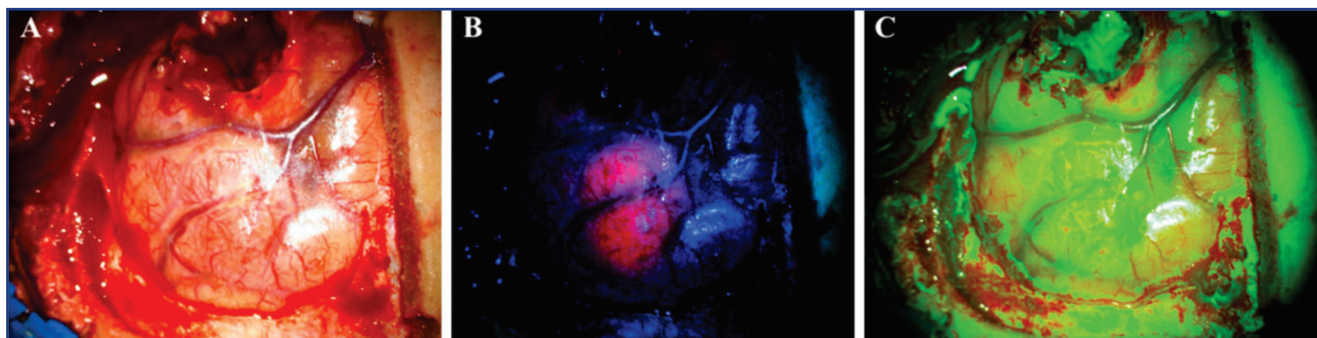


Рисунок 4 – Вид опухолевой и здоровой ткани при проведении интраоперационного флуоресцентного контрастирования глиобластомы: А – при белом свете; В – при синем свете с использованием 5-ALA наблюдается красное свечение на синем фоне; С – при желтом свете с использованием Флуоресцеина натрия опухоль светится зеленым цветом на желтом фоне [14]

FS вводится внутривенно во время анестезии перед операцией, после чего препарат накапливается в местах повреждения ГЭБ и флуоресценцию можно визуализировать в течение 4 часов после введения препарата (14, 18). Ранее FS для флуоресценции использовался в высоких дозах (20 мг/кг) и визуализировался под хирургическим операционным микроскопом с освещением белым светом. Использование специального желтого фильтра с излучением света длиной волны 560 нм позволили увеличить чувствительность метода и снизить дозу введения препарата до 3-5 мг/кг, который вводят перед операцией [14, 18].

L.C. Ahrens и др. (2022 г.) в своей обзорной статье представили анализ данных применения флуоресценции с применением 5-ALA и FS и пришли к выводу, что использование FS может быть реальной альтернативой 5-ALA при хирургическом удалении глиом высокой степени злокачественности, кроме того, FS полезен при флуоресцентном контрастировании многих первичных и вторичных опухолей головного мозга, включая метастазы, и имеет ряд преимуществ по сравнению с 5-ALA, такие как более широкий спектр применения, более низкую стоимость, удобство введения. Авторы указывают на необходимость дальнейших исследований в этой области [14].

В. Musca и др. (2023 г.) в своей работе выявили, что FS не только накапливается в местах поврежденного ГЭБ в межклеточном пространстве, но и внутриклеточно поглощается опухолевыми и иммунными клетками [12].

А. Narducci и др. (2023 г.) на примере 48 пациентов с подозрением на глиому высокой степени злокачественности, которым была проведена стереотаксическая биопсия с флуоресцентным контрастированием FS, показали полезность этого метода, который позволил увеличить точность взятия материала на 13,8% по сравнению с нефлуоресцентным методом, при этом среднее количество образцов биопсии было уменьшено с 4,4 до 3,3 [31].

D.K. Singh и др. (2021 г.) на основании 23 случаев с опухолевым поражением головного мозга, накапливающим гадолиний по данным MPT и результатов стереотаксической биопсии с FS-контрастированием (93 препарата) отметили, что FS-флуоресценция является удобным инструментом для стереотаксической биопсии опухолей головного мозга и может повышать точность диагностики [32].

ICG представляет собой водорастворимый краситель, одобренный FDA для биомедицинских целей. Благодаря своему свойству флуоресценции в ближнем инфракрасном (near infrared, NIR) спектре, это вещество широко используется в медицинских целях. Максимальное поглощение света отмечается в инфра-

красной области при 800 нм (778-806 нм), максимум эмиссии – при флуоресцентном измерении при 830 нм и пиковом излучении 835 нм в биологических тканях. Флуоресцентное излучение ICG в NIR диапазоне имеет большую глубину проникновения в ткани до 15 мм, тогда как глубина проникновения флуорофоров видимого света составляет до 3 мм. Кроме того, при проведении ICG флуоресценции меньшее влияние оказывает аутофлуоресценция, так как в NIR -спектре биологическая ткань в основном флуоресценцию не демонстрирует. В начале 2000-х годов ICG был официально внедрен в нейрохирургическую практику в качестве цереброваскулярного интраоперационного контрастного вещества для визуализации сосудов головного мозга (видеоангиография). В 2016 году группа авторов разработала новую технику использования ICG, получившую название «второго окна ICG» (Second Window Indocyanine Green, SWIG), которая включает в себя инфузию высокой дозы ICG (5,0 мг/кг) за 24 часа до операции. ICG действует как пассивный таргетный агент и накапливается в местах нарушения проницаемости ГЭБ, а также может накапливаться в ткани опухоли. В отличие от 5-ALA и FS, ICG представляет собой флуорофор NIR-диапазона, который обеспечивает более высокое разрешение при увеличении глубины проникновения в ткани [15-18, 33]. Пример визуализации флуоресценции ICG представлен на рисунке 5 [16].

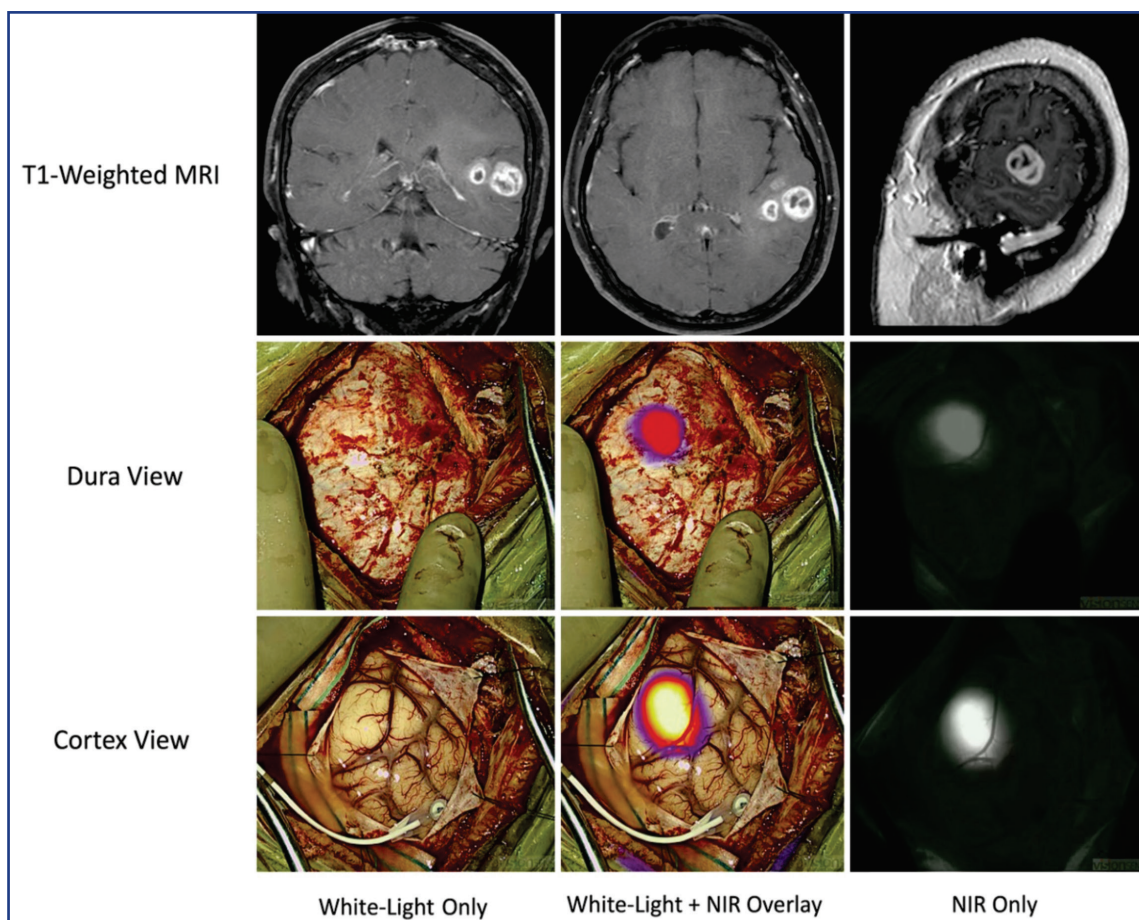


Рисунок 5 – В верхнем ряду изображены МРТ томограммы пациента с мультиформной глиобластомой в T1 режиме с контрастированием Гадолинием (T1-Weighted MRI). Во втором и третьем ряду изображены снимки в белом свете (White-Light Only) и при флюороскопии с использованием «второго окна ICG» при белом свете в комбинации с инфракрасным излучением (White-Light + NIR Overlay) и только инфракрасным излучением (NIR Only). Во втором и третьем ряду представлены снимки до (Dura View) и после дуротомии (Cortex View) [16]

В качестве флуорохрома инфракрасного излучения ICG имеет преимущества перед другими флуорохромами, которые в настоящее время находятся в спектре видимого света, из-за повышенного проникновения NIR флуоресценции в ткани и снижения аутофлуоресценции. По изученным источникам имеются данные о применении SWIG у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, менигиомами, метастазами в головной мозг, аденомами гипофиза, краниофарингиомами, хордомиомами и пинеаломами [15-18, 33]. Что свидетельствует о перспективности изучения и расширения спектра применения ICG в лечении первичных и вторичных опухолей головного мозга.

**Обсуждение:** Максимально возможная радикальная и безопасная хирургическая резекция опухоли головного мозга остается важным этапом в лечении пациентов с первичными и вторичными опухолями головного мозга. Отличить опухолевую ткань от нормальной ткани мозга во время операции с использованием традиционной микроскопии в белом свете затруднительно. Для преодоления этого ограничения используются методы ИФК опухолей головного мозга в режиме реального времени по ходу операции и без нарушения рабочего процесса. За последние десятилетия изучено несколько флуоресцентных препаратов, включая 5-ALA, FS и ICG [11].

По данным проведенного литературного обзора видно, что из перечисленных флуоресцентных препаратов 5-АЛК наиболее изучена и одобрена к применению для ИФК глиальных опухолей III и IV степени злокачественности, что отражено в инструкции по применению препарата. Использование 5-ALA для лечения первичных и вторичных опухолей головного мозга другой гистологической структуры в инструкции по применению не указаны, также в инструкции по применению FS и ICG нет показаний для применения при лечении опухолей головного мозга, тогда как проведенный анализ литературных данных показал большой опыт их успешного применения [3, 5-33].

#### Выводы:

- ИФК первичных и вторичных опухолей головного мозга является эффективным инструментом визуализации опухолевой ткани в режиме реального времени, что расширяет возможности хирурга во время операции, дает возможность выбрать наиболее оптимальный объем резекции опухоли, тем самым улучшает качество выполняемых операций и результаты лечения пациентов;

- данные проведенного литературного обзора свидетельствуют о высокой диагностической ценности метода ИФК глиом высокой степени злокачественности с использованием 5-ALA и рекомендованной к внедрению и применению в клинической практике, что отражено в инструкции по применению препарата. Расширение показаний к применению 5-ALA для интраоперационного контрастирования первичных и вторичных опухолей другой гистологической структуры является перспективным и недостаточно изученным;

- расширение имеющихся в инструкции показаний по применению FS и ICG для флуоресцентного контрастирования первичных и вторичных опухолей головного мозга является перспективным и необходимым для улучшения качества лечения новообразований центральной нервной системы;

- интраоперационное использование флуоресцентных препаратов расширяет не только диагностические возможности хирурга, но и расширяет терапевтические возможности лечения первичных и вторичных опухолей головного мозга с использованием фотодинамической терапии, однако этот метод требует дальнейшего изучения с последующим внедрением в практику.

**Заклучение:** По данным проведенного литературного обзора видно, что флуоресцентное контрастирование первичных и вторичных опухолей головного мозга является новым перспективным и недостаточно изученным методом визуализации опухолевой ткани и мозга во время операции в режиме реального времени. Кроме диагностической ценности использование флуоресцентных препаратов имеет и терапевтический эффект при проведении интраоперационной ФДТ.

Таким образом, изучение возможностей и особенностей применения флуоресцентного контрастирования первичных и вторичных опухолей головного мозга является актуальным и перспективным направлением в изучении, а его внедрение в практику позволит улучшить результаты лечения.

#### Список использованных источников:

1 Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Аймагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Қазақстан Республикасы онкологиялық қызметінің 2021 жылдық көрсеткіштері (статистикалық және сараптамалық мәліметтер) / Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2021 год (статистические и аналитические материалы) / Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2021 (statistical and analytical materials) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОур, 2022. – 384 с.

2 Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Жылкайдарова А.Ж., Сейсенбаева Г.Т., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Қазақстан Республикасы онкологиялық қызметінің 2023 жылдық көрсеткіштері (статистикалық және сараптамалық мәліметтер) / Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2023 год (статистические и аналитические материалы) / Indicators of the oncology service of the Republic of Kazakhstan, 2023» (statistical and analytical materials) / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОур, 2024. – 410 с.

3 Ақшулаков С.К., Рыскельдиев Н.А., Доскалиев А.Ж., Ауэзова Р.Ж., Тельтаев Д.К., Мустафин Х.А., Тлеубергенов М.А., Молдабеков А.Е., Сығай Н. А., Ахметов К.К., Мустафина Н.С. Удаление глиальных опухолей высокой степени злокачественности с применением флуоресцентной навигации // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2015. – №3 (40). – С. 11-16 [Akshulakov S.K., Ryskel'diev N.A., Doskaliev A.Zh., Aue'zova R.Zh., Tel'taev D.K., Mustafin X.A., Tleubergenov M.A., Moldabekov A.E., Sygaj N.A., Axmetov K.K., Mustafina N.S. Udaleniye glial'nykh opuxoley vysokoy stepeni zlokachestvennosti s primeneniem fluoerestcentnoy navigatsii // Neiroxirurgiya i nevrologiya Kazaxstana. – 2015. – №3 (40). – С. 11-16 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/udalenie-glialnyh-opuholey-vysokoy-stepeni-zlokachestvennosti-s-primeneniem-fluoerestcentnoy-navigatsii>

4 Дюсембеков Е. К., Дубчев Д. И. Современные методы диагностики и лечения глиом головного мозга // Вестник КазНМУ. – 2015. – №1. – С. 205-209 [Dyusembekov E. K., Dubchev D. I. Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya gliom golovnogo mozga // Vestnik KazNMU. – 2015. – №1. – С. 205-209 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-metody-diagnostiki-i-lecheniya-gliom-golovnogo-mozga>

5 Потапов А.А., Горяинов С.А., Данилов Г.В., Челушкин Д.М., Окхлопов В.А., Шиманский В.Н., Бешплав С.Т., Пашатаев В.К., Шишкина Л.В., Захарова Н.Е., Spallone А., Савельева Т.А., Лошченков В.Б. Интраоперационная флуоресцентная диагностика в хирургии интракраниальных менингиом: анализ 101 наблюдения // Вопросы нейрохирургии. – 2018. – №2. – С. 17-29 [Potapov A.A., Goryaynov S.A., Danilov G.V., Chelushkin D.M., Okhlopov V.A., Shimanskiy V.N., Beshplav S.T., Poshataev V.K., Shishkina L.V., Zakharova N.E., Spallone A., Sav'el'eva T.A., Loshchenov V.B. Intraoperatsionnaya fluoerestsentnaya diagnostika v khirurgii intrakranial'nykh meningiom: analiz 101 nabludeniya // Voprosy neiroxirurgii. – 2018. – №2. – С. 17-29 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma20182217-29>

6 Hadjipanayis C.G., Widhalm G., Stummer W. What is the Surgical Benefit of Utilizing 5-Aminolevulinic Acid for Fluorescence-Guided Surgery of Malignant Gliomas? // Neurosurgery. – 2015. – Vol. 77(5). – P. 663-673. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000929>

7 Stepp H., Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma // *Lasers Surg Med.* – 2018. – Vol. 50(5). – P. 399-419. <https://doi.org/10.1002/lsm.22933>

8 Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга. – Москва, 2015. – 25 с. [Assotsiatsiya neirokhirurgov Rossii. Klinicheskie rekomendatsii po ispol'zovaniyu intraoperatsionnoj fluorescentnoj diagnostiki v khirurgii opukholej golovnogo mozga. – Moskva, 2015. – 25 s. (in Russ.)]. [https://www.nsi.ru/about/informatsiya-dlya-spetsialistov/neiroonkologiya/fluorescent\\_diagnosics.pdf](https://www.nsi.ru/about/informatsiya-dlya-spetsialistov/neiroonkologiya/fluorescent_diagnosics.pdf)

9 Schwake M., Schipmann S., Mütter M., Köchling M., Brentrup A., Stummer W. 5-ALA fluorescence-guided surgery in pediatric brain tumors: a systematic review // *Acta Neurochir (Wien).* – 2019. – Vol. 161(6). – P. 1099-1108. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03898-1>

10 Stummer W., Koch R., Valle R.D., Roberts D.W., Sanai N., Kalkanis S., Hadjipanayis C.G., Suero Molina E. Intraoperative fluorescence diagnosis in the brain: a systematic review and suggestions for future standards on reporting diagnostic accuracy and clinical utility // *Acta Neurochir (Wien).* – 2019. – Vol. 161(10). – P. 2083-2098. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04007-y>

11 Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Папаян Г.В. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорофилла Е6 // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2022. – №(1). – С. 5-14 [Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zabrudskaya Yu.M., Papayan G.V. Sravnitel'nyy analiz fluorescentnoy navigatsii v khirurgii zlokachestvennykh gliom s ispol'zovaniem 5-ALA i khlorina E6 // *Xirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* – 2022. – №(1). – S. 5 14 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20220115>

12 Musca B., Bonaudo C., Tushe A., Battaglia G., Russo M.G., Silic-Benussi M., Pedone A., Della Puppa A., Mandrizzato S. Sodium fluorescein uptake by the tumor microenvironment in human gliomas and brain metastases // *J Neurosurg.* – 2023. – Vol. 140(4). – P. 958-967. <https://doi.org/10.3171/2023.7.JNS23873>

13 Schebesch K.M., Brawanski A., Hohenberger C., Hohne J. Fluorescein Sodium-Guided Surgery of Malignant Brain Tumors: History, Current Concepts, and Future Project // *Turk Neurosurg.* – 2016. – Vol. 26(2). – P. 185-194. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.16952-16.0>

14 Ahrens L.C., Krabbenhoft M.G., Hansen R.W., Mikic N., Pedersen C.B., Poulsen F.R., Korshøj A.R. Effect of 5-Aminolevulinic Acid and Sodium Fluorescein on the Extent of Resection in High-Grade Gliomas and Brain Metastasis // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14(3). – Aart. no. 617. <https://doi.org/10.3390/cancers14030617>

15 Schupper A.J., Hadjipanayis C. Use of Intraoperative Fluorophores // *Neurosurg Clin N Am.* – 2021. – Vol. 32(1). – P. 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.08.001>

16 Teng C.W., Huang V., Arguelles G.R., Zhou C., Cho S.S., Harmsen S., Lee J.Y.K. Applications of indocyanine green in brain tumor surgery: review of clinical evidence and emerging technologies // *Neurosurg Focus.* – 2021. – Vol. 50(1). – P. E4. <https://doi.org/10.3171/2020.10.FOCUS20782>

17 Zhang D.Y., Singhal S., Lee J.Y.K. Optical Principles of Fluorescence-Guided Brain Tumor Surgery: A Practical Primer for the Neurosurgeon // *Neurosurgery.* – 2019. – Vol. 85(3). – P. 312-324. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy315>

18 Schupper A.J., Rao M., Mohammadi N., Baron R., Lee J.Y.K., Acerbi F., Hadjipanayis C.G. Fluorescence-Guided Surgery: A Review on Timing and Use in Brain Tumor Surgery // *Front Neurol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. no. 682151. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.682151>

19 Medelement.ru. Инструкция по применению 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорид под торговым наименованием «Глиолан». Дата доступа: 12.12.2024 [Medelement.ru. Instruktsiya po primeneniyu 5-aminolevulinovoy kisloty gidrokhlorid pod togovym naimenovaniem «Gliolan» Data dostupa: 12.12.2024 (in Russ.)]. [https://drugs.medelement.com/drug/2liocans-instruktsiya/692994501657881241?instruction\\_lang=RU](https://drugs.medelement.com/drug/2liocans-instruktsiya/692994501657881241?instruction_lang=RU)

20 Vidal.ru. Инструкция по применению Флуоресцеина натрия. Дата доступа: 12.12.2024 [Vidal.ru. Instruktsiya po primeneniyu Fluoresceina natriya. Data dostupa: 12.12.2024 (in Russ.)]. <https://www.vidal.ru/drugs/fluoresceinum-natrium>

21 Vidal.ru. Инструкция по применению Индоцианина зеленого. Дата доступа: 12.12.2024 [Vidal.ru. Instruktsiya po primeneniyu Indocianina zelenogo. Data dostupa: 12.12.2024 (in Russ.)]. [https://www.vidal.ru/drugs/indocyanine\\_zelenyi-pulsion\\_\\_38661](https://www.vidal.ru/drugs/indocyanine_zelenyi-pulsion__38661)

22 Горяинов С.А. Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга: автореферат дис. ... д.м.н.: 3.1.10. – Москва, НМИЦ нейрохирургии им. акад. Бурденко, 2021 [Goryajnov S.A. Metabolicheskaya navigatsiya v khirurgii pervichnykh i vtorichnykh opukholevykh porazhenij golovnogo mozga : avtoreferat dis. ... d.m.n.: 3.1.10. – Moskva, NMIC neirokhirurgii im. akad. Burdenko, 2021 (in Russ.)]. <http://dlib.rsl.ru/rs101010000000/rsl01010996000/rsl01010996281/rsl01010996281.pdf>

23 Shah H.A., Leskinen S., Khilji H., Narayan V., Ben-Shalom N., D'Amico R.S. Utility of 5-ALA for fluorescence-guided resection of brain metastases: a systematic review // *J. Neurooncol.* 2022. – Vol. 160(3). – P. 669-675. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-04188-0>

24 Díez Valle R., Hadjipanayis C.G., Stummer W. Established and emerging uses of 5-ALA in the brain: an overview // *J. Neurooncol.* – 2019. – Vol. 141(3). – P. 487-494. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03087-7>

25 Marhold F., Roetzer-Pejrimovsky T., Scheichel F., Mercea P.A., Mischkulnig M., Wadiura L.I., Kiesel B., Weber M., Popadic B., Prihoda R., Hafner C., Widhalm G. Does pigmentation, hemosiderin and blood effect visible 5-ALA fluorescence in cerebral melanoma metastasis? // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2022. – Vol. 39. – Art. no. 102864. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102864>

26 Takahashi J., Nagasawa S., Ikemoto M.J., Sato C., Sato M., Iwahashi H. Verification of 5-Aminolevulinic Radiodynamic Therapy Using a Murine Melanoma Brain Metastasis Model // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20(20). – Art. no. 5155. <https://doi.org/10.3390/ijms20205155>

27 Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е. Флуоресцентно-контролируемая резекция астроцитарных опухолей головного мозга – обзор литературы // *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова.* – 2018. – Т. 10, №1. – С. 97-110 [Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E. Fluorescentno-kontroliruemaya rezektsiya astrocitarnykh opukholej golovnogo mozga – obzor literatury // *Rossijskij neirokhirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova.* – 2018. – T. 10, №1. – S. 97-110 (in Russ.)]. <http://elibrary.ru/item.asp?id=41244490>

28 Kamp M.A., Fischer I., Bühner J., Turowski B., Cornelius J.F., Steiger H.J., Rapp M., Slotty P.J., Sabel M. 5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7(41). – P. 66776-66789. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11488>

29 Shofty B., Richetta C., Haim O., Kashanian A., Gurevich A., Grossman R. 5-ALA-assisted stereotactic brain tumor biopsy improve diagnostic yield // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 45(12). – P. 2375-2378. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.07.001>

30 Boschi A., Della Puppa A. 5-ALA fluorescence on tumors different from malignant gliomas. Review of the literature and our experience // *J. Neurosurg. Sci.* – 2019. – Vol. 63(6). – P. 661-669. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.19.04766-0>

31 Narducci A., Ronchetti G., Minardi M., Vercelli G.G., Nunziata R., Carlino C.F., Nannucci F., Nurisso C., Pretti P.F., Griva F. Sodium fluorescein application in brain tumor biopsy // *J. Neurosurg. Sci.* – 2023. – Vol. 67(4). – P. 439-445. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.21.05291-7>

32 Singh D.K., Khan K.A., Singh A.K., Kaif M., Yadav K, Kumar Singh R., Ahmad F. Fluorescein sodium fluorescence: role in stereotactic brain biopsy // *Br. J. Neurosurg.* – 2023. – Vol. 37(1). – P. 82-85. <https://doi.org/10.1080/02688697.2021.2016615>

33 Karsalia R., Cheng N.H., Teng C.W., Cho S.S., Harmsen S., Lee J.Y.K. Second window ICG predicts postoperative MRI gadolinium enhancement in high grade gliomas and brain metastases // *Neurosurg. Focus Video.* – 2022. – Vol. 6(1). – P. V8. <https://doi.org/10.3171/2021.10.FOCVID21204>

## АНДАТПА

# АЛҒАШҚЫ ЖӘНЕ ЕКІНШІЛІК МИ ІСІКТЕРІН ИНТРАОПЕРАЦИЯЛЫҚ ФЛЮОРЕСЦЕНТТІК КОНТРАСТТАУ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Е.К. Дюсембеков<sup>1,2</sup>, Д.И. Дубчев<sup>3,1</sup>, Е.Б. Алгазиев<sup>1,2</sup>, Д.Д. Дубчева<sup>1</sup>, С.О. Осикбаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті" КЕАК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>Алматы қаласының №7 қалалық клиникалық ауруханасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Ми ісігінің ең радикалды және қауіпсіз хирургиялық резекциясы бас миының бастапқы және қайталама ісіктері бар науқастарды емдеудегі маңызды қадам болып қала береді. Достүрлі ақ жарық микроскопиясын қолданып операция кезінде ісік тінін қалыпты ми тінінен ажырату қиын. Бұл шектеуді еңсеру үшін операция кезінде нақты уақыт режимінде



және жұмыс процесін бұзбай, ми ісіктерін интраоперациялық флуоресцентті контрастты күшейту әдістері қолданылады. Соңғы онжылдықтарда бірнеше флуоресцентті препараттар зерттелді, соның ішінде 5-аминолевулин қышқылы (5-ALA), натрий флуоресцеин және жасыл индоцианин.

**Мақсат:** Әдебиет деректерін талдау негізінде қазіргі кезеңде интраоперациялық флуоресцентті контрастты қолдану тәжірибесін, диагностикалық мүмкіндіктерін, маңызын, біріншілік және қайталама ми ісіктерін қолдану және даму перспективаларын бағалау.

**Әдістері:** MEDLINE/PubMed деректер базасын жүйелі іздеу ықтимал клиникалық маңызы бар ми ісіктері кезіндегі флуоресценциялық контраст нәтижелеріне қатысты түйінді сөздерді пайдалана отырып жүргізілді.

**Нәтижелері:** Әдебиеттік шолуға сәйкес, аталған препараттардың ішінде 5-аминолевулин қышқылы ең көп зерттелгені және әлемнің әртүрлі елдерінде III және IV дәрежелі қатерлі ісіктердің глиальды ісіктерінің интраоперациялық флуоресцентті контрастын қолдану үшін рұқсат етілгені анық. Басқа гистологиялық құрылымдардың бастапқы және қайталама ми ісіктерін емдеу үшін 5-ALA қолдану нұсқаулықта көрсетілмеген, сонымен қатар натрий флуоресцеинін және индоцианин жасылын қолдану жөніндегі нұсқаулықта емдеуде қолдануға көрсеткіштер жоқ; ми ісіктері, ал әдебиет деректерін талдау оларды сәтті қолданудың үлкен тәжірибесін көрсетті.

**Қорытынды:** Бастапқы және қайталама ми ісіктерінің флуоресценциялық контрастты бейнелеуі операция кезінде мидың нақты уақыт режимінде бейнеленуінің жаңа перспективасы және аз зерттелген әдісі болып табылады. Бастапқы және қайталама ми ісіктерінің флуоресцентті контрастын қолдану мүмкіндіктері мен ерекшеліктерін зерттеу өзекті және перспективалық зерттеу бағыты болып табылады және оны тәжірибеге енгізу емдеу нәтижелерін жақсартады.

**Түйінді сөздер:** флуоресценциямен басқарылатын хирургия; ми ісігі; мидағы метастаздар; аминолевулин қышқылы (5-ALA); натрий флуоресцеин; индоцианин жасыл; флуоресценция.

## ABSTRACT

# INTRAOPERATIVE FLUORESCENT CONTRASTING FOR PRIMARY AND SECONDARY BRAIN TUMORS: A LITERATURE REVIEW

Y. Dyussebekov<sup>1,2</sup>, D. Dubchev<sup>3,1</sup>, Y. Algazyev<sup>1,2</sup>, D. Dubcheva<sup>1</sup>, S.O. Ossikbayeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 7 of Almaty, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Surgical resection of a brain tumor that is as radical and safe as possible remains an important step in the treatment of patients with primary and secondary brain tumors. It is difficult to distinguish tumor tissue from normal brain tissue during surgery using traditional white light microscopy. Intraoperative fluorescent contrast enhancement methods for brain tumors are used in real-time during the operation to overcome this limitation without disrupting the workflow. Several fluorescent drugs have been studied in recent decades, including 5-aminolevulinic acid (5-ALA), sodium fluorescein, and indocyanine green.

**The study aimed to** evaluate the experience of using intraoperative fluorescent contrast at the present and, diagnostic capabilities, significance, application, and development prospects for primary and secondary brain tumors based on an analysis of literature data.

**Methods:** A systematic search of publications in the MEDLINE/PubMed database was performed using keywords related to the results of fluorescence contrasting in brain tumors with potential clinical significance.

**Results:** According to the literature review, 5-ALA has been the most studied drug among the listed fluorescent drugs. It is approved for use in different countries for intraoperative fluorescent contrast of grade III and IV malignancy glial tumors. Package Inserts do not indicate using 5-ALA to treat primary and secondary brain tumors of other histological structures or using sodium fluorescein and indocyanine green to treat brain tumors. However, the literature analysis demonstrates a large experience of their successful use.

**Conclusion:** Fluorescent contrast of primary and secondary brain tumors is a new, promising, and insufficiently studied method of visualizing brain tumor tissue during surgery in real-time. Studying the possibilities and features of fluorescent contrasting primary and secondary brain tumors is a relevant and promising area of study, and its implementation in practice will improve treatment results.

**Keywords:** fluorescence-guided surgery; brain tumor; brain metastases; aminolaevulinic acid (5-ALA); sodium fluorescein; indocyanine green; fluorescence.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

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

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках НТП ВР24992933 "Разработка и внедрение диагностических моделей, технологий лечения и реабилитации для больных с онкологическими заболеваниями" (ПЦФ МОН РК).

**Вклад авторов:** вклад в концепцию, дизайн и интерпретация исследования – Дюсембеков Е.К., Дубчев Д.И.; исполнение заявленного научного исследования – Дубчев Д.И., Алгазиев Е.Б., Дубчева Д.Д.; создание научной статьи – Дубчев Д.И., Дубчева Д.Д., Осикбаева С.О.

**Сведения об авторах:**

**Дюсембеков Е.К.** – д.м.н, ассоциированный профессор, зав. Кафедрой нейрохирургии, Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, руководитель Центра нейрохирургии Городской клинической больницы №7 г. Алматы, Главный внештатный нейрохирург г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017179217, e-mail: ermek@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5245-0797;

**Дубчев Д.И. (корреспондирующий автор)** – к.м.н., нейрохирург КазНИИОиР, ассоциированный профессор без звания Кафедры нейрохирургии, Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77775810363, e-mail: damirdi@mail.ru, ORCID: 0009-0006-0076-7086;

**Алгазиев Е.Б.** – ассистент кафедры нейрохирургии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Городской клинической больницы №7 г. Алматы, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77021120065, e-mail: erdos\_88@mail.ru, ORCID: 0009-0004-2377-6968;

**Дубчева Д.Д.** – резидент кафедры дерматовенерологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078342002, e-mail: dianadd99@mail.ru, ORCID: 0009-0003-4128-2884;

**Осикбаева С.О.** – PhD, специалист центра молекулярно-генетических исследований АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77023367405, e-mail: omirhanovna86@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1420-7486.

**Адрес для корреспонденции:** Дубчев Д.И., АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», пр. Абая 91, Алматы 050000, Республика Казахстан.