

Универзитет “Гоце Делчев” – Штип
Факултет за медицински науки



ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

**МОРФОЛОШКИ И ФУНКЦИОНАЛЕН ИСХОД КАЈ ПАЦИЕНТИ
ОПЕРИРАНИ ОД ИНТРАКРАНИЈАЛНИ ПРОЦЕСИ ВРЗ ОСНОВА НА
НЕВРОЛОШКИ СТАТУС И ИМИЦИНГ МЕТОДИ ПРИ УПОТРЕБА НА
ФЛУОРЕСЦЕНТНИ ТЕХНИКИ**

Кандидат
Д-р Љубомир Ивчев

Интерен ментор
Проф. Д-р Вело Марковски

Екстерен ментор
Проф. Д-р Слободан Дамјановски

Штип, 2026 год.

Членови на комисија:

- 1. Проф. д-р Кирил Лозанче - претседател**
- 2. Проф. д-р Вело Марковски (интерен ментор) - член**
- 3. Проф. д-р Слободан Дамјановски (екстерен ментор) - член**
- 4. Проф. д-р Јасмин Циривири - член**
- 5. Проф. д-р Гордана Божиновска Беака - член**

Лектор – Живко Мартиновски

Датум на одбрана – 08.05.2026 година

Факултет за медицински науки
Универзитет Гоце Делчев – Штип

Овој труд е дел од мојата континуирана напорна работа и посветеност кон усовршување на професионален план.

Благодарност изразувам до мојот интерен ментор, Проф. Др. Вело Марковски, кој посветено го следеше, подржуваше и помагаше процесот на изработка на докторската дисертација.

Особен придонес има мојот екстерен ментор, Проф. Др. Слободан Дамјановски, кој покрај тоа што ме водеше низ неврохируршкиот пат, овозможи долгогодишната работа да биде основа за изработка на овој научен труд. Изразувам голема благодарност до него за неговата безусловна поддршка.

Благодарност до ГОБ 8ми септември и КБ Аџибадем Систина.

Кратка содржина

Натриум флуоресциот како контрастно средство употребено при операции на мозочни тумори привлекува внимание во последните две децении. Лесната достапност овозможува неговата употреба да биде проширена и ефикасноста докажана. Туморите на мозок како едни од најдеструктивните и најонеспособувачките болести, се голем предизвик за модерната неврохирургија. Денес неврохирурзите пронаоѓаат најразлични методи за попрецизно разликување на туморско од мозочно ткиво со цел максимално да се отстрани патолошкото ткиво. Таков елемент е натриум флуоресциот, кој со своите флуоресцентни карактеристики се акумулира во туморските процеси и ги обележува. Неговата акумулација се должи на нарушената крвно-мозочна бариера. Сепак, покрај патолошкото ткиво, флуоресценција под жолта светлина на оперативен микроскоп даваат и некои анатомски структури. Поради тоа, темелното познавањето на натриум флуоресцинските својства е од суштинско значење за правилната употреба и оперативниот успех.

Во студијата направена е компаративна анализа на целокупниот оперативен успех помеѓу 41 пациент оперирани со употреба на натриум флуоресцин интраоперативно и 60 пациенти оперирани без употреба на натриум флуоресцин. Во испитуваната група, аплицирано е 5мг/кг натриум флуоресцин после вовед во анестезија. Кај сите пациенти регистриран е невролошкиот статус пред и после операција и бодиран спрема скалите на Глазгов и Ранкин. Постоперативните ренгенолошки иследувања (магнетни резонанции и комјутеризирани томографии) се користени како доказ за присуство на туморско ткиво (рецидив или резидуа) после оперативниот зафат. Забележани се деновите на хоспитализација и компликациите поврзани со хируршкиот зафат како индиректен показател за оперативниот успех. Пациентите оперирани од малигни тумори се следени постоперативно подолг период и регистрирано е едно или повеќе годишното преживување. Сите овие параметри се споредени помеѓу испитуваната и контролната група, со цел да се донесе заклучок врз основа на нумерички податоци. Направена е статистичка анализа со помош на Mann–Whitney U, Fisher exact, χ^2 - тест и Spearman тестовите.

Резултатите добиени го потврдија позитивниот ефект од употребата на натриум флуоресцин интраоперативно. Присуството на туморско ткиво на постоперативните ренгенолошки иследувања покажа значајна разлика. Контролната група во 46.67% од случаите имала присуство на рецидивно или резидуално ткиво, додека кај испитуваната група присуство е сретнато во 26.83% од случаите. Деновите на хоспитализација се значително намалени кај испитуваната група, со средна вредност од 12.15, наспроти 18.53 кај контролната група ($p < 0,001$). Компликациите поврзани со хируршкиот третман покажаа клиничка значајност во разликата со 35.6% појава во контролната група наспроти 27.5% во испитуваната група. Стапката на преживување кај малигните тумори исто така докажа клиничка важност и продолжување на животниот век кај пациентите. Едно годишното преживување кај контролната група е 54.5%, додека две годишното преживување 32.2%. Во испитуваната група една година преживеале 69.2% од пациентите, додека две години преживеале 56.0% од пациентите оперирани од малигни тумори. Невролошкиот статус не покажа значајна разлика кај пациентите оперирани со и без употреба на натриум флуоресцин.

Сите горе наведени елементи го потврдуваат поволниот ефект од употребата на натриум флуоресцин интраоперативно. Со скратување на болничкиот престој, намалување на оперативните компликации, пролонгирање на појавата на рецидив и зголемување на стапката на преживување, може да се заклучи дека во искусни раце натриум флуоресцинот придонесува за подобар оперативен успех при хируршки третман на мозочни тумори.

Abstract

Sodium fluorescein as a contrast agent used in brain tumor surgery has attracted increasing attention over the past two decades. Its wide availability has facilitated broader clinical application and enabled the validation of its efficacy. Brain tumors, among the most destructive and disabling diseases, represent a major challenge for modern neurosurgery. Contemporary neurosurgeons continuously seek methods to achieve more precise differentiation between tumor tissue and normal brain parenchyma in order to maximize the extent of pathological tissue resection. Sodium fluorescein represents such an adjunct, as its fluorescent properties allow it to accumulate within tumor tissue and thereby delineate pathological processes. This accumulation is primarily attributable to disruption of the blood–brain barrier. However, in addition to pathological tissue, certain normal anatomical structures may also exhibit fluorescence under the yellow light filter of the operating microscope. Therefore, thorough knowledge of the pharmacological and optical properties of sodium fluorescein is essential for its appropriate use and for achieving optimal surgical outcomes.

This study presents a comparative analysis of overall surgical success between 41 patients who underwent tumor resection with intraoperative administration of sodium fluorescein and 60 patients operated on without its use. In the study group, sodium fluorescein was administered at a dose of 5 mg/kg following induction of anesthesia. Neurological status was assessed preoperatively and postoperatively in all patients and graded according to the Glasgow Coma Scale and the Modified Rankin Scale. Postoperative radiological examinations (magnetic resonance imaging and computed tomography) were used to evaluate the presence of residual or recurrent tumor tissue. Length of hospitalization and surgery-related complications were recorded as indirect indicators of operative success. Patients with malignant tumors were followed postoperatively over an extended period, and one- and two-year survival rates were documented. All parameters were compared between the study and control groups in order to draw conclusions based on quantitative data. Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney U test, Fisher's exact test, the chi-square (χ^2) test, and Spearman's correlation test.

The results confirmed the positive impact of intraoperative sodium fluorescein use. The presence of tumor tissue on postoperative radiological imaging demonstrated a statistically significant difference between groups. In the control group, residual or recurrent tumor tissue was detected in 46.67% of cases, compared to 26.83% in the study group. The length of hospitalization was significantly reduced in the study group, with a mean of 12.15 days compared to 18.53 days in the control group ($p < 0.001$). Surgery-related complications showed a clinically relevant difference, occurring in 35.6% of patients in the control group versus 27.5% in the study group. Survival rates in patients with malignant tumors also demonstrated clinical relevance and prolonged life expectancy. One-year survival in the control group was 54.5%, and two-year survival was 32.2%. In the study group, one-year survival was 69.2%, while two-year survival reached 56.0% among patients operated on for malignant tumors. No statistically significant difference was observed in postoperative neurological status between patients operated on with and without sodium fluorescein.

Collectively, these findings support the beneficial effect of intraoperative sodium fluorescein use. By reducing hospital stay, decreasing surgical complications, delaying tumor recurrence, and improving survival rates, sodium fluorescein when applied in experienced hands contributes to enhanced surgical success in the treatment of brain tumors.

Листа на користени кратенки (Абревијации):

1. АПА – 5-Аминолевулонска киселина
2. АТП – Аденозин трифосфат
3. ГА – Арахноидални гранулации
4. ГБМ – Глиобластома
5. ГОБ – Градска општа болница
6. ДТИ – Дифузионо-тензорна магнетна резонанција
7. ЕЕГ – Електроенцефалографија
8. ЕМГ – Електромиографија
9. ЗИ – Зелен индоцијанин
10. КБ – Клиничка болница
11. КМБ – Крвно-мозочна бариера (BBB – Blood Brain Barrier)
12. КТМ – Компјутеризирана томографија (СТ – Computed Tomography)
13. МЕР – Моторни евоцирани потенцијали
14. МРС – Спектроскопска магнетна резонанција
15. МРИ – Магнетна резонанција (MRI – Magnetic Resonance Imaging)
16. МС – Метастатски тумор
17. НФ – Натриум флуоресцин
18. пМРИ – Перфузиона магнетна резонанција
19. СЕР – Сензорни евоцирани потенцијали
20. СИК – Скала за изведба на Карнофски
21. СП – Стапка на преживување (SR – Survival Rate)
22. ЦНС – Централен нервен систем
23. GOS – Glasgow Outcome Scale – Глазговска скала за исход
24. mRS – Modified Rankin Scale – Модифицирана Ранкин скала

Содржина

1 Вовед	1
1.1 Историјат.....	2
1.2 Анатомија на глава и врат	3
1.3 Епидемиологија	6
1.4 Дијагностички процедури и начини на лекување на тумори на мозок.....	8
1.4.1 Контрасни средства	10
1.5 Начини на лекување	13
2 Материјали и Методи	16
2.1 Статистички дел	16
2.2 Аналитички дел	17
3 Цели на студијата	19
4 Резултати	20
4.1 Прва група пациенти	20
4.2 Втора група пациенти	23
4.3 Резидуа/Рецидив на постоперативни имиџинг снимки.....	26
4.4 Невролошки статус постоперативно.....	27
4.5 Денови болнички престој	32
4.6 Постоперативни компликации	35
4.7 Стапка на преживување.....	37
5 Дискусија	39
5.1 Споредба на резултатите помеѓу испитуваната и контролната група	39
5.1.1. Споредба на наод од имиџинг снимки	39
5.1.2. Споредба на невролошкиот наод	44
5.1.3. Споредба на деновите болнички престој.....	46
5.1.4. Споредба на стапка на преживување	47

5.2 Споредба со резултати од други клинички студии со натриум флуоресцин во литературата	50
5.2.1 Споредба на резултати за малигни тумори	50
5.2.2 Споредба на стапка на преживување	52
5.2.3 Споредба на невролошкиот наод	54
5.2.4 Споредба на резултати за бенигни тумори.....	55
5.2.5 Споредба на денови хоспитализација	56
5.3 Оперативни предизвици при употреба на натриум флуоресцин.....	57
5.3.1 Употреба кај бенигни тумори	57
5.3.2 Употреба кај малигни тумори.....	61
5.3.3 Флуоресценција во различни ткива	71
5.3.4 Делинеација	75
6 Заклучок	79
7 Литература	81

1 Вовед

Денес во неврохирургијата е општо прифатено дека натриум флуоресциот е корисно контрастно средство при операции на малигни тумори на мозок. Сепак фактот што се користи во терапевтски цели само околу две децении, и фактот што голем број на студии потенцираат дека се потребни поголем број на податоци, кажува дека сеуште неговите карактеристики и неговата примена треба да се истражат. Патофизиолошкиот механизам е разбирлив, но не сеуште докажан на молекуларно и атомско ниво. Стремежот кон идеално разграничување на здравото мозочно ткиво од туморозното поттикнало голем број на хемиски и електронски изуми во модерната неврохирургија. Успешноста на оперативниот зафат во неврохирургијата зависи директно од степенот на туморска ресекција и зачувување на секоја здрава нервна клетка. За разлика од повеќето други хумани ткива каде регенерацијата е очекувана порано или подоцна, невроните немаат способност за регенерација. Тоа претставува особен проблем за неврохирургот, кој е немоќен постоперативно да го поправи невролошкиот дефицит. Сепак, денешната неврохирургија овозможува максимално зачувување и заштитување на здравите невролошки функции и нивното интраоперативно оштетување е сведено на минимум. Еден начин да се оствари тоа е со „боење“ на туморозното ткиво. Од она што е досега познато на научниците, мозочните тумори ја уништуваат крвно-мозочната бариера и дозволуваат контрастните средства како што е натриум флуоресциот, 5-аминолевулонската киселина и зелениот индоцијанин да навлезат и да го „обојат“. За уште подетална визуелизација потребен е оперативен микроскоп, кој денес може да се најде во поголемот број институции. Во литературата се повеќе се објавуваат студии од пациенти оперирани со употреба на контрастни средства интраоперативно. Зголемениот интерес во последните две децении отвара ново поле во неврохирургијата кое ветува подобри резултати. Нашата главна цел во изготвување на студијата е да допринесеме уште поголем број на податоци кои

би послужиле во унапредување на работата со контрастните средства интраоперативно кај мозочните процеси.

1.1 Историјат

Натриум флуоресцин е за прв пат пронајден во 1871ва година од страна на германскиот научник Адолф Фон Бајер [1]. Уште тогаш веднаш се докажал како корисно средство за следење на одредени хемиски и биолошки материјали. Во медицината за прв пат било употребено за пронаоѓање на корнеални дефекти при офталмолошки прегледи уште од 1882ра година од страна на Хуберт Фон Вајс [2]. Покрај медицински цели, натриум флуоресцинот бил употребуван и како флуоресцентно контрастно средство и во други полиња. Интересен податок е дека бил употребуван од пилотите во втората светска војна за нивно лоцирање во случај на авионска несреќа во океаните. Понатаму, натриум флуоресцинот се користи за детекција на излевање нафта или гас од подморските цевки [3]. Покрај наведените примери има негова широка употреба и во хемиската, машинската, градежната и филмската индустрија. Првата документирана интравенска употреба на натриум флуоресцин кај пациенти со малигноми се појавува во 1946тата година за разграничување на туморозно од здраво желудечно ткиво. Од таму контрастното средство нашло примена во абдоминалната хирургија и гинекологијата каде се употребува за локација и проверка на уретерите после хистеректомија. Неврохирурзите во 40ите и 50ите години експериментирале со натриум флуоресцинот. Џорџ Е. Мур ја направил првата студија за потреба на натриум флуоресцин кај желудечни, мозочни и рбетни тумори кај 46 пациенти [3].

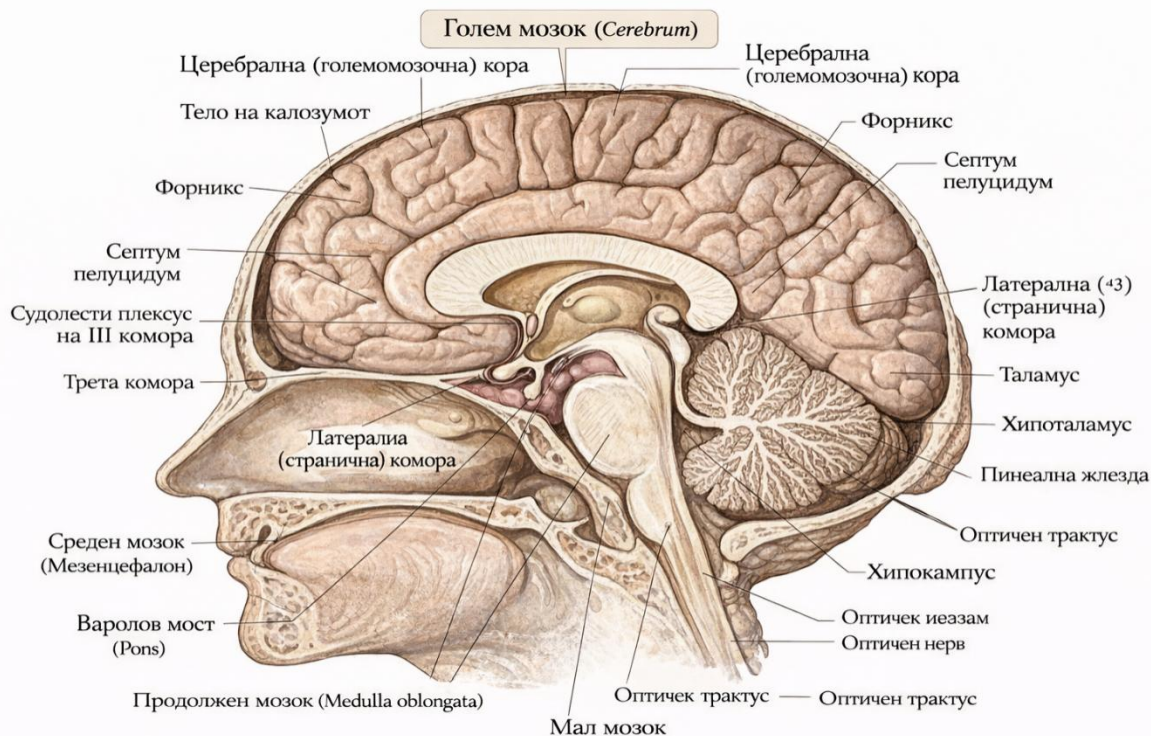
Во наредните децении контрастното средство се користело генерално за дијагностички цели. Поради некои технички и непознати причини не било користено во третман на болести. Во модерната неврохирургија натриум флуоресцинот се појавува во 2003та година кога Шинода и соработниците објавиле студија од 105 пациенти од кои на 32 им било аплицирано четири пати повисока доза (20мг/кг) натриум флуоресцин пред операција на глиобластом. Поради тоа што тогаш немало жолт филтер со 560мн пресеци,

тие оперирале под бела светлина и докажале дека и степенот на ресекција бил значително поголем [4]. Во наредните неколку години се појавиле филтрите со жолта светлина и овозможиле да се аплицира многу помала доза од 2-5мг/кг која е доволна за оддавање одблесок на оперативен микроскоп. Денес употребата на натриум флуоресцинот во неврохирургијата е проширена и при третман на бенигни тумори, васкуларни промени (видео-ангиографија), тумори на периферни нерви и тн.

1.2 Анатомија на главата и мозокот

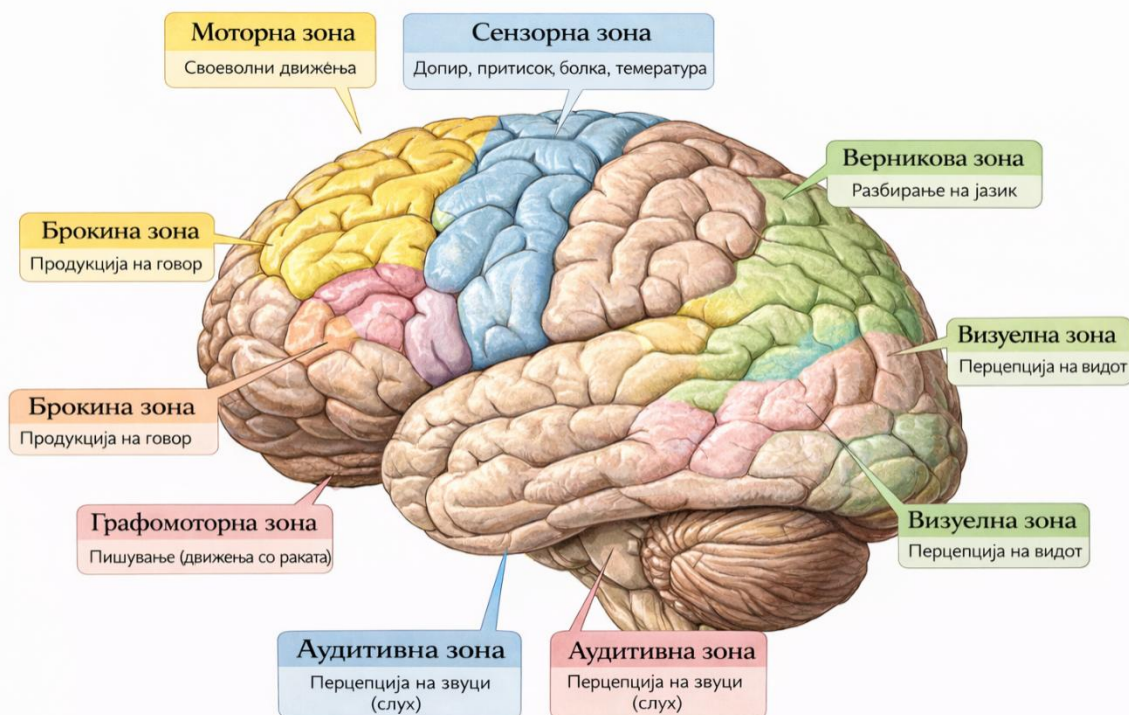
Анатомијата на главата и мозокот претставува основа за разбирање на патофизиологијата, дијагностиката и третманот на туморите на централниот нервен систем. Черепот има примарна заштитна улога и се состои од коскени структури кои формираат цврста капсула околу мозокот. Черепната празнина има свод и база. Сводот е составен од фронтална (челна), париетална (темена), окципитална (тилна) и темпорална (слепоочна) коска. Неговата анатомија е од клучно значење во контекст на интракранијалните неоплазми, бидејќи ограничениот волумен на черепната празнина директно влијае врз интракранијалниот притисок при појава на туморски маси, едем или хидроцефалус. На таа основа се појавуваат симптомите на мозочните тумори. Черепната празнина е обложена со три менингеални слоја: *dura mater*, *arachnoidea* и *pia mater*, кои заедно обезбедуваат механичка заштита, стабилност и васкуларна поддршка на мозочното ткиво. Менингеалните клетки во арахноидалните простори се место на потекло или инфилтрација на одредени типови тумори, како што се менингиомите [5].

Мозокот (*encephalon*) е централен орган на нервниот систем и е одговорен за регулација на моторните, сензорните, когнитивните и автономните функции. Анатомски, мозокот се дели на голем мозок (*cerebrum*), мал мозок (*cerebellum*) и мозочно стебло (*brainstem*), при што секоја од овие структури има специфични функции и клиничко значење во контекст на туморската патологија. Големиот мозок е најобемниот дел и е составен од две хемисфери, поврзани преку *corpus callosum* (Слика бр.1).



Слика бр.1. Анатомија на голем, среден, мал и продолжен мозок.

Површината на хемисферите е формирана од мозочна кора (cortex cerebri), која е богата со неврони и претставува седиште на повисоките нервни функции. Под кората се наоѓа белата маса, составена од нервни влакна кои овозможуваат комуникација меѓу различни региони на мозокот. Фронталниот лобус е одговорен за извршни функции, моторна контрола и однесување, и често е зафатен од примарни и секундарни мозочни тумори. Туморите кои прават механички притисок врз моторната зона се особен предизвик за модерната неврохирургија. Париеалниот лобус е поврзан со соматосензорната перцепција, темпоралниот со слухот, меморијата и говорот, додека окципиталниот лобус е центар на визуелната обработка (Слика бр. 2). Локализацијата на туморот во одреден лобус често корелира со специфични клинички симптоми, што ја нагласува важноста на деталното анатомско познавање при дијагностика и хируршко планирање. Целта на секој неврохирург е прецизно отстранување на туморот без притоа да се оштетат нервните структури.

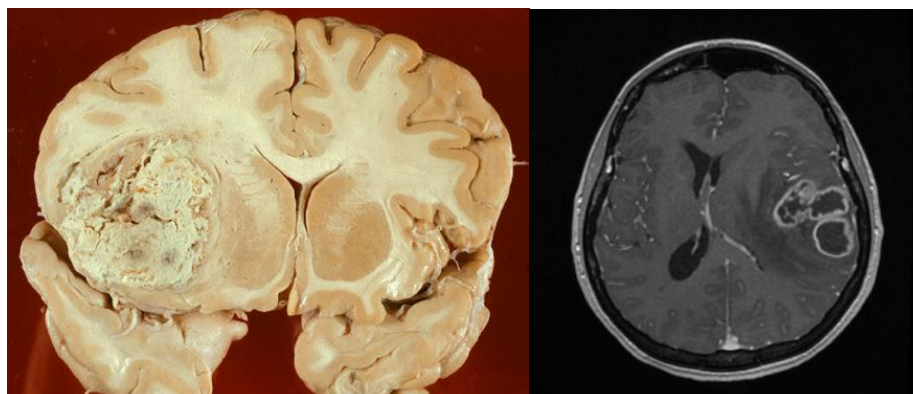


Слика бр.2. Функционални зони на мозочен конвекситет.

Малиот мозок се наоѓа во задната черепна јама и има клучна улога во координацијата на движењата, рамнотежата и мускулниот тонус. Туморите во оваа регија често доведуваат до атаксија, вртоглавица и нарушувања на одењето, а поради близината до мозочното стебло можат да имаат сериозни животозагрозувачки последици. Мозочното стебло, составено од среден мозок, понс и продолжен мозок, содржи витални центри за дишење, срцева функција и свест, како и јадра на повеќе кранијални нерви. Мозокот содржи систем од четири комори (вентрикули) исполнети со цереброспинална течност, која има заштитна и нутритивна функција. Нарушувањето на циркулацијата на оваа течност, како резултат на туморска компресија, може да доведе до хидроцефалус и зголемен интракранијален притисок, што е чест клинички проблем кај пациенти со мозочни тумори. Деталното познавање на анатомијата на главата и мозокот е од суштинско значење за правилна интерпретација на клиничките симптоми, радиолошките наоди и изборот на соодветна терапевтска стратегија. Во контекст на мозочните тумори, анатомската локализација, односот кон околните структури и можноста за хируршки пристап директно влијаат врз прогнозата и исходот на лекувањето.

1.3 Епидемиологија

Глобалната инциденца општо за сите тумори на ЦНС во светот е 25-30 на 100 000 [6]. Тоа значи дека во Р. Македонија годишно има околу 500 до 600 разновидни тумори на ЦНС. Иако во споредба со туморите од другите органски системи ова е релативно мал број, сепак нивната деструкција има значајно индивидуално и општествено влијание. **Малигните** тумори на ЦНС се јавуваат со инциденца околу 6-8 на 100 000. Од нив, во неврохируршката пракса најчесто станува збор за глиобластомот (ГБМ) (слика бр.3).



Слика бр.3. Глиобластомски наод од патологија и магнетна резонанција со контраст (http://drarunlnaik.com/glioblastoma_multiforme/)

Иако не станува збор за честа патологија, фактот што средната вредност на преживување изнесува 14.6 месеци [5] и 5 годишното преживување само 5% [7], укажува дека се работи за една од најсмртоносните болести. Понатаму, тумори кои се појавуваат претежно кај педијатриската популација имаат инциденца околу 0.5 на 100000/годишно, со стапка на пет годишно преживување околу 72%. Малигниот астроцитом се појавува нешто помалку во споредба со ГБМ и инциденцата му изнесува околу 4-5 на 100 000/годишно. Со адекватен третман кој вклучува хирургија, радиотерапија и хемотерапија средната вредност на преживување изнесува околу 2-3 години, додека 5 годишното преживување е 23-30%. Понатаму, олигодендроглиомот има инциденца околу 0.3-0.5 на 100000/годишно со средна вредност на преживување од 5-15 години, односно 5 годишна стапка на преживување 70-90% [8]. Мозочните метастази иако не се примарни тумори на нервното ткиво,

се појавуваат со највисока инциденца од околу 10-14 на 100 000/годишно. Тие можат да бидат од најразлично потекло, но најчести се од туморите на белите дробови (40-50%), дојките (10-20%), меланомот (10%) и дебелото црево (5-10%). Нелекуваните метастатски тумори на мозок, најчесто поради задоцнета дијагностика, имаат многу кратко време на преживување околу 2-3 месеца. Модерната медицина со полесно достапните дијагностички (особено комјутеризираната томографија со контраст (КТМ)) и терапевски можности (хирургија, радиотерапија и хемотерапија) овозможува продолжување на животниот век со средна стапка на преживување околу 24-36 месеца [9].

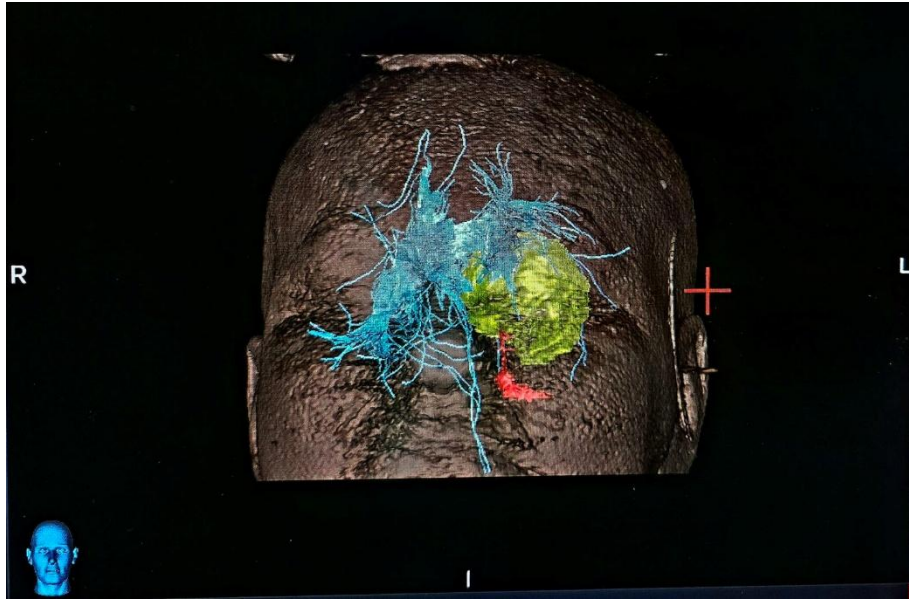
Бенигните тумори на ЦНС се широка група на тумори со различни карактеристики. Имаат инциденца околу 18-24 на 100 000/годишно. Земајќи ја во предвид нивната спорорастечка природа има значајно помала смртност од малигните, со 5 годишна стапка на преживување околу 90% [8]. Сепак, нивната локација е она што го отежнува нивниот третман и претставува предизвик во модерната неврохирургија. Иако имаат низок морталитет, процентот на онеспособеност и нарушен квалитет на живот е висок. Најчесто среќавани бенигни тумори на ЦНС во неврохируршката пракса се менингеомите. Се смета дека 36.4% од сите примарни ЦНС тумори, и 50% од сите бенигни тумори на ЦНС се менингеоми [5]. Пет годишната стапка на преживување изнесува околу 85% [10]. Останатите 50% бенигни тумори на ЦНС се класифицирани во различни групи спрема нивните карактеристики во шестата класификација на СЗО од 2016та година [11]. Се работи за голем број тумори, кои поединечно имаат ниска инциденца и морталитет. Епендимомите застапени се со околу 1.5% од сите примарни тумори на ЦНС. Нивната инциденца изнесува околу 0.4 на 100 000/годишно. Пет годишната стапка на преживување изнесува околу 83-84% [12].

Туморите на ЦНС немаат возрастна граница. Можат да се појават уште од најраната возраст се до крајот на животниот век. Сепак некои патологии имаат предизпозиција да се јават во одредена возрастна група. Медулобластомите се карактеристични за педијатриската популација. Тие претставуваат 20-25% од сите педијатриски ЦНС тумори. Најчесто се пронајдени кај деца на возраст од 5 до 9 години. Може да се сретнат и кај возрастна група на пациенти, но таму

претставуваат помалку од 1% од сите ЦНС тумори [13]. Глиобластомите се присутни најчесто кај популација од 40-70 години. Менингеомите, поради нивниот спор раст најчесто се дијагностицирани во подоцнежна возраст со најголема инциденца околу 70-80 години.

1.4 Дијагностички процедури и начини на лекување на тумори на мозок

Магнетна резонанција (МРИ) со контраст е златен стандард за поставување дефинитивна дијагноза на туморите на мозок. Се базира на примена на силно магнетно поле и радиофреквентни импулси, кои ги возбужуваат водородните јадра во ткивата. По прекилот на импулсите, јадрата емитуваат сигнал при враќање во основна состојба, кој се детектира и компјутерски се обработува. Овој принцип овозможува детална морфолошка и функционална визуелизација на мозокот без употреба на јонизирачко зрачење [14]. Врз основа на магнетната резонанција се изработува и спектроскопска магнетна резонанција (МРС) која овозможува анализа на хемискиот состав и метаболизмот на мозочното ткиво. Методата ги детектира спектралните сигнали на одредени метаболити (како холин, креатин и N-ацетиласпартат) врз основа на нивните резонантни фреквенции. МРС обезбедува дополнителни функционални информации корисни за диференцијација на туморско ткиво, степен на малигнитет и терапевтски одговор [15]. Понатаму, дифузионо-тензорна МРИ (ДТИ) е метода која исто така се базира врз основа на магнетната резонанција и служи за визуелизација на беломасни патишта. Користи за предоперативна идентификација на белите патишта, одредување на нивната дислокација и планирање на оперативната процедура (Слика бр. 4). За процена на вакуларноста и агресивноста на туморот се употребува и перфузиона магнетна резонанција (пМРИ). Тоа се постигнува со анализа и мерење на церебралниот крвен волумен и проток.



Слика бр.4. Дифузионо-тензорна МРИ (ДТИ). Приказ на нервите патишта во белата маса (сино) и туморозната формација (жолто). Пациент 45 години опериран од интракранијален тумор со натриум флуоресцин

Компјутеризирана Томографија (КТМ) со контраст исто така може да се земе во предвид во голем број од случаи за дефинирање на туморските граници. Компјутеризираната томографија (СТ) се базира на примена на јонизирачко рендгенско зрачење кое ротира околу пациентот и поминува низ ткивата под различни агли. Апсорпцијата на зрачењето варира во зависност од густината и атомскиот состав на ткивото, при што детекторите го регистрираат ослабениот сигнал. Компјутерска реконструкција овозможува создавање на попречни и тридимензионални слики со висока просторна резолуција [16].

Електроенцефалографија (ЕЕГ) е неинвазивна метода која ја регистрира електричната активност на мозокот преку електроди поставени на скалпот. Снимениот сигнал претставува збирна активност на синаптичките потенцијали на кортикалните неврони, главно пирамидалните клетки. ЕЕГ има значајна улога во дијагностиката на епилепсија, нарушувања на свеста и функционални промени кај пациенти со мозочни тумори [17].

Покрај горе наведените неинвазивни методи, постојат и други **инвазивни методи** за прецизна дијагноза на мозочните тумори. Тие се

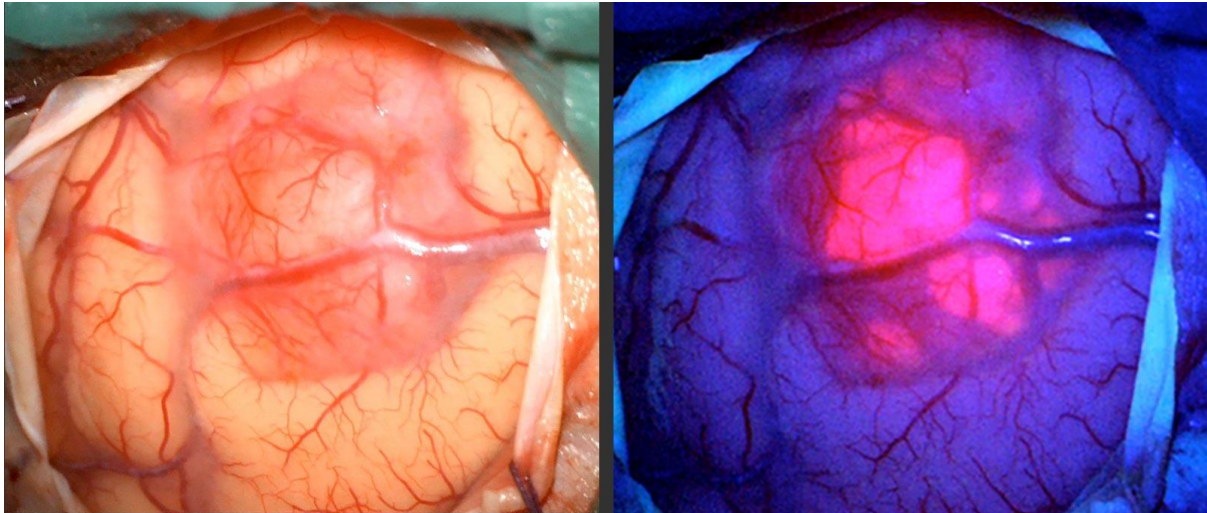
помалку застапени во секојдневната пракса поради придружните ризици, но имаат голема клиничка важност. Тука спаѓаат стереотактичката биопсија, молекуларната анализа и генетската анализа, лумбалната пункција со испитување на ликворната течност и други.

1.4.1 Контрастни средства

Контрастни средства кои се општо прифатени за третман на мозочни процеси се натриум флуоресцинот (НФ) и 5-Аминолевулонската киселина (5-АЛА). Разликата помеѓу овие контрастни средства е во акумулацијата на туморските клетки.

5-Аминолевулонската киселина (5-АЛА) е аминокиселина која се синтетизира во организмот ендогено. После навлегување во клетката подлегува на одредена трансформација во цитоплазмата и се акумулира во митохондриите. Кога ќе навлезе во митохондриите, 5-Аминолевулонската киселина станува прекурзор за формирање протопорфирин IX, кој под „сина“ светлина на оперативен микроскоп дава флуоресценција. Понатаму под дејство на ензимот ферохелатаза, протопорфиринот IX се синтетизира во хем. Митохондриите го користат хемот за да можат да произведуваат аденозинтрифосфатна (АТП) енергија. Кај туморските клетки има не контролирана и успорена активност на ферохелатаза ензимот и нарушено е создавањето на АТП. Кога пациентот ќе внесе егзогено синтетизирана 5-АЛА, исто како и ендогениот прекурзор, таа навлегува во клетките и се трансформира во протопорфирин IX во митохондриите. Поради не контролираната и намалена активност на ферохелатаза и АТП-зависните мембрански протеини низ кои излегува, протопорфиринот IX се акумулира во клетката во големи количини. Од таму произлегува зголемената флуоресцентност на малигното ткиво под сина светлина на оперативен микроскоп (слика бр.5). Неврохирурзите денес го имаат прифатено оперативниот третман со употреба на 5-АЛА интраоперативно за поширока ресекција на туморозно ткиво [18]. Патолошко-физиолошкиот механизам ги уверува дека флуоресценцијата потекнува исклучително од малигното ткиво и можат со поголема доверба да го отстранат. Најголемиот недостаток е неговата скапа синтеза, која наметнува висока цена на пазарот. Другите недостатоци како

постоперативна фотосензитивност и алергиска реакција се минорни. Во докторската студија 5-АЛА не се употребуваше и не беше предмет на истражување. Горе наведените податоци се објаснети за појасно прикажување на посебните карактеристики на флуоресцентните средства.



Слика бр.5. Употреба на 5-Аминолевулонска киселина за диференцирање на малигни тумор од здраво мозочно ткиво

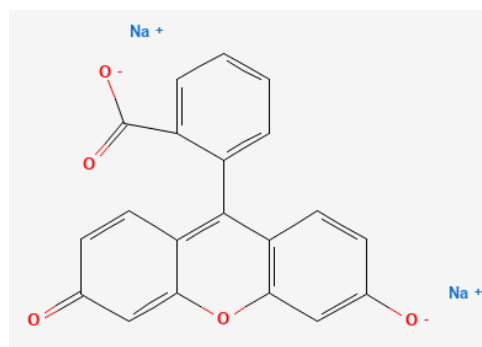
(<https://neurochirurgie.insel.ch/en/diseases-specialities/special-techniques/5-ala-fluorescence>)

Научниците во светот имаат генерално прифатено дека главниот механизам на акумулација на **натриум флуоресцилот** во туморозно ткиво е преку нарушената крвно-мозочна бариера. Сепак потребни се подетални истражувања кои би дале повеќе податоци околу предилекцијата на натриум флуоресцилот кон патолошкото ткиво во мозокот. Точниот патофизиолошки механизам на контрастна акумулација во туморот не е сеуште разјаснет. Факт е дека крвно-мозочната бариера (КМБ) во туморозното ткиво е нарушена. Но постојат и други патолошки процеси кај кој исто така е нарушен интегритетот на КМБ. Од тука произлегува прашањето дали може хирургот да се потпре на флуоресценцијата на туморот.

Натриум флуоресцилот е органска молекула која се базира на ксантна трициклична структура. Нејзината формула е $C_{20}H_{10}Na_2O_5$ (слика бр. 6). Има молекулна тежина од 376.27 g/mol со црвенкасто-портокалова боја. Лесно растворлива е во вода, потешко во алкохол, додека во органски растворувачи е нерастворлива. рН вредноста и изнесува околу 7.8. Дава жолто-зеленкаста

силна боја под UV светлина. Флуоресцентноста ја дава во зависност од рН на средината. Доколку е висока и средината е базна, дава силен одблесок, додека во кисела средина нема флуоресценција. При подолго изложување на светлина и топлина се разградува и ги губи своите карактеристики [19]. Го има достапен во форма на прав, течност за интравенска употреба и капки.

Натриум флуоресцинот дава одговор на електромагнетно зрачење и светло во доменот помеѓу 460 до 490нм бранова должина. Како резултат на тоа, под сина светлина дава силен флуоресцентен жолто-зеленкаст одблесок. Откако ќе биде инјектиран венски, натриум флуоресцинот се врзува за албумините во плазмата и за 7-14 секунди може да пристигне во мозочната циркулација. Една ампула од 500мг во циркулацијата останува околу 48 до 72 часа. Потоа најголемиот дел (околу 80%) е екскретиран преку урината со бубрежен клиренс од 1.75мл/кг/мин, поради што урината има силно жолто-зелена пребоеност. Останатиот дел (околу 20%) се метаболизира во црниот дроб и се излучува преку фецесот со хепатален клиренс од 1.5мл/кг/мин [20]. Несакани ефекти во литературата се ретки. Најчесто се работи за слаби алергиски реакции и пребојување на здрави ткива. Во светот е генерално прифатено интравенското администрирање на натриум флуоресцин како безбедно.



Слика бр.6. Структурна формула на натриум флуоресцеин

Како алтернативна варијанта на контрастно средство се среќава зелениот индоцијанин (ЗИ) (Indocyanine Green). За прв пат се појавува во медицината во 1953та година како дијагностичко средство на циркулаторни и хепатални заболувања. Во неврохирургијата се среќава во 2000те години како средство за церебрална ангиографија. Веќе во 2016та година се употребувал

при операции на мозочни тумори [21]. Дава флуоресценција под УВ светлина во бранова должина околу 805nm. После интравенска инјекција брзо се врзува за албумуните и има брз хепатален клиренс. За разлика од другите контрастни средства не ја поминува крвно-мозочната бариера и може да ги престапи само крвните садови. Затоа се користи кај тумори кои се силно васкуларизирани.

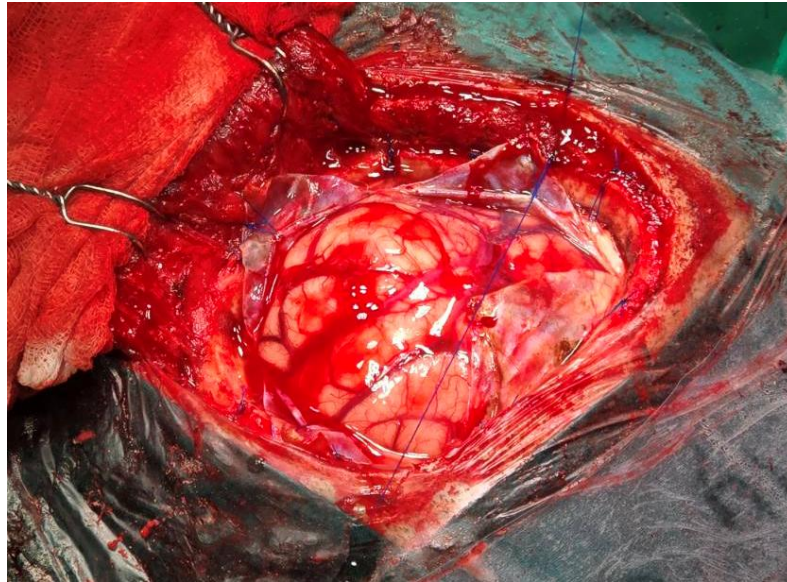
1.5 Начини на лекување

Процесот на лекување мозочни тумори после поставена дијагноза е хируршко отстранување проследено со радиотерапија и хемотерапија. Ова правило важи за сите малигни тумори. За бенигните тумори е општо прифатено дека не е потребно да бидат зрачени ниту да примат хемотерапија. Постојат исклучоци кај кои поради тешка достапност или голем ризик, резидуален дел од бенигниот тумор се третира со радиотерапија. Конвенционалната **радиотерапија** се спроведува во повеќе фракции и овозможува постепено уништување на туморското ткиво со релативна заштита на околниот здрав паренхим. За бенигните тумори се употребува доза од 45–54 Gy, во фракции од 1.8–2.0 Gy, додека за малигните 60 Gy, во 30 фракции (2 Gy x 30). Стереотактичката радиотерапија применува високо прецизно фокусирано зрачење во ограничен број фракции, со минимално оштетување на околните структури. Радиохирургијата (Gamma Knife) претставува форма на еднократна, високо-дозна стереотактичка терапија, особено погодна за мали и добро ограничени лезии. За бенигните тумори се користат 12–14 Gy (еднократна доза, за мали лезии), а за малигните тумори 15 – 25 Gy [7]. Малигните тумори покрај хируршка и радиотерапија подлежат и под хемотерапија. Темозоламидот е алкилирачки агенс кој најчесто се користи како прва линија на **хемотерапија** за глиобластом и анапластични астроцитомии. Се дозира во конкомитатна фаза со радиотерапија 75 mg/m²/ден, перорално, секој ден во тек на радиотерапијата (обично 6 недели), без паузи. Потоа во адјувантна фаза 150 mg/m²/ден во првиот циклус, перорално, 5 последователни дена на секои 28 дена. Обично се спроведуваат 6 циклуси, а во одредени случаи и до 12. Кармустин и Ломустин се високолипосолубилни алкилирачки агенси користени особено за рецидивирачки глиобластом и други глиомии. Во невроонкологијата често се користат процесни комбинации како што еPCV-режимот (Procarbazine, Lomustine и Vincristine) за одредени подтипови на глиомии. Покрај нив постојат

терапии кои се насочени према специфични молекуларни механизми поврзани со растот на туморот. Таков лек е Ворасиденибот кој претставува инхибитор на мутантните изоформи на IDH1/2 што покажува ветувачки резултати кај тумори со IDH-мутација. Не сеуште докажани, со истражувачки статус се Daratumumab mafodotin-от, Paclitaxel trevatide-от и имунолошката терапија која настројува да ги насочи T-лимфоцитите кон туморот [22, 23].

Општото правило во хирургијата за целосно отстранување на туморот без оштетување на здраво ткиво важи и во неврохирургијата. После отворена краниотомија (Слика бр.7), **туморската ресекција** може да биде радикална (тотална), парцијална (субтотална), биоптична или ендоскопска. Тоталната ресекција во најголем број од случаите е цел при секој оперативен третман. Туморите на ЦНС често се лоцирани до функционални зони, што ја отежнува тоталната ресекција. Од друга страна, изоставање на туморско ткиво претставува ризик за појава на ран рецидив. Субтоталната ресекција е во прв план за тумори адхерирани до мозочното стебло, некои тумори на базата од мозокот и тумори кои инфилтрираат централни струкури. Резидуата се третира со зрачна терапија. Биопсија доаѓа во предвид кај мултипни лезии, несигурна дијагноза, централно поставени тумори и други иноперабилни случаи. Најчесто овие лезии се третираат со хемотерапија и зрачна терапија. Во модерната неврохирургија особен интерес е појавен за ендоскопското отстранување на мозочни тумори. Се работи за патологии претежно локализирани во вентрикуларниот систем (епендимоми, колоидни цисти, менингеоми, плексус хориоидеус тумори, неуроцитомии и др.) кои најчесто имаат бенигна природа. Вентрикуларната ендоскопија се користи и за третман на хидроцефалус. Нови поглавија во неврохируршките методи претставуваат будната краниотомија и кортикалното мапирање. Будна краниотомија е резервирана за тумори блиску или во контакт со моторните зони на кортексот. Се извршува во локална анестезија со континуирано следење на моториката и говорот на пациентот од страна на специјализиран тим. Кортикалното мапирање е неврофизиолошка метода при која се обележуваат функционалните кортикални зони пред и интраоперативно со цел да се избегне нивна јатрогена лезија. Во општа анестезија може да се следат моторните одговори на моторниот кортекс (МЕП), сензорниот кортекс (ССЕП) и субкортикалните моторни патишта

(кортикоспинален пат). За функционално мапирање на говор, јазик и високи когнитивни функции потребна е будна краниотомија и соработка со пациентот [24, 25]. Во третманот на тумори на мозок денес се употребуваат и контрастните средства, за кои е подетално објаснето во студијата.



Слика бр.7. Едематозен мозок со зголемен притисок од малигни тумор после краниотомија и дуротомија кај пациент на 65 годишна возраст опериран од глиобластом

2 Материјали и методи

Во докторската студија употребени се статистички и аналитички податоци. Статистичките податоци се засновани на компаративна проспективна и ретроспективна студија помеѓу пациенти оперирани од интракранијални тумори со натриум флуоресцин и пациенти оперирани без натриум флуоресцин. Статистичката анализа е направена со дескриптивна (описна), инферентна (индуктивна), параметриска, непараметриска, корелациона, регресиона и мултиваријантна статистика. За таа цел користени се Mann–Whitney U, Fisher exact, χ^2 -тест и Spearman тестовите. Покрај статистичката споредба, студијата има и аналитичка вредност која се основа врз податоци добиени за време на оперативните зафати со користење на натриум флуоресцин.

2.1 Статистички дел

Статистичките податоци се поделени во две групи.

Првата е ретроспективна студија на пациенти оперирани од 2015 до 2020та година без употреба на натриум флуоресцин интраоперативно. Опфаќа 60 пациенти со различни видови на бенигни и малигни тумори оперирани во ГОБ „8ми септември“ со оперативен микроскоп HAAG Strait со „бела“ (дневна) светлина. Кај сите пациенти е регистриран патохистолошкиот наод. Пациентите се следени во период од 6 месеци до 5 години постоперативно. Пресметано е времето на преживување од денот на оперативниот третман. Степенот на ресекција е одреден према резидуалното/рецидивното ткиво на контролна комјутеризирана томографија (КТМ) или магнетна резонанција (МРИ) со контраст постоперативно. Резултатите од имиџинг методите се означени со „+“ за присутно, и „-“ за отсутно туморозно ткиво. Кај сите пациенти постоперативно е евалуиран невролошкиот статус со помош на скалата за евалуација по Ранкин и спореден со истиот предоперативно. Доколку кај пациентот има подобрување се означува како „подобрен“. Доколку состојбата е иста – „непроменет“. Доколку постоперативно се појавиле нови невролошки испади или компликации поврзани со оперативниот зафат, тогаш пациентот е обележан со „влошен“ невролошки статус. Како посебна група се

издвоени смртните исходи. Оперативниот исход е бодран према Глазгов скалата за исход. Постоперативните компликациите се забележани во посебна колона и споредени. Кај сите пациенти се регистрирани деновите на болнички престој. Тие ни служат како индиректен показател за оперативниот успех. Колку е посложен оперативниот зафат, толку повеќе денови болнички престој се потребни. Земено како просек, можат да се споредат и да се добие ориентационо претстава за оперативниот исход.

Втората група содржи проспективна и ретроспективна студија од пациенти оперирани од малигни и бенигни тумори на мозок со употреба на натриум флуоресцин интраоперативно. Пациентите се оперирани со оперативен микроскоп Zeiss Kinevo S900 под бела и „жолта“ светлина со филтер од 560nm во КБ „Acibadem – Sistina“. Постоперативно пациентите се следени со имиџинг методи (КТМ или МРИ), и е забележано евентуално присуство на рецидив/резидуа од туморот. Невролошкиот статус е спореден пред и постоперативно по скалата на Ранкин и ставен во категорија „подобрен“, „непроменет“ или „влошен“. Смртните исходи се исто така групирани посебно. Забележани се деновите на болнички престој и појавата на компикации за споредба во првата група како индиректен податок за оперативниот успех. Резултатите од двете групи со помош на дескриптивна статистика се обработени и одредена е средната вредност и процентуална споредба. Понатаму со Ман Витни, χ^2 тест и фишеров експакт тест пресметани се параметриските и непараметриските анализи. Спирмановиот и пирсоновиот фи коэффициент на корелација е употребен за корелациона анализа. Сите податоци се претставени, обработени и анализирани во делот дискусија. Заклучокот е формиран врз основа на детално споредбена статистичка и аналитичка обработка на резултатите.

2.2 Аналитички дел

Аналитичкиот дел од студијата се состои од претставување на специфични ситуации и карактеристики поврзани со интраоперативната употреба на натриум флуоресцин. Наведени се состојби кои можат да бидат од голема корист за неврохирургот, како и состојби кои можат грешно да го наведат на лажно позитивен резултат. За таа цел, за време на операциите со

натриум флуоресцин забележани се моменти каде пребојувањето на ткивото е предност, а каде недостаток. Во делот од дискусија, сите овие моменти се последователно анализирани со обид да се објаснат и да се земат во предвид при секоја наредна операција.

3 Цели на студијата

- Споредување на целокупниот оперативен успех со и без употреба на натриум флуоресцин како контрастно средство за време на операции на интракранијални тумори.
- Да се одреди дали употребата на натриум флуоресцин интраоперативно има влијание врз подобрување на невролошкиот наод постоперативно преку споредбена анализа според скалата на Ранкин и Глазгов.
- Процена на поврзаноста помеѓу интраоперативната употреба на натриум флуоресцин и резидуалното/рецидивното ткиво на контролните ренгенолошки снимки.
- Дали употребата на натриум флуоресцинот при операции на мозочни тумори го скратува болничкиот престој после операција и дали ја намалува појавата на постоперативни компликации.
- Издвојување на одредени моменти при кои натриум флуоресцинот може безбедно да ја продолжи туморската ресекција.
- Прикажување на недостатоците и органичувањата со кои неврохируршкиот тим може да биде соочен при употреба на натриум флуоресцин интраоперативно.
- Споредба на стапката на преживување кај туморите оперирани со и без употреба на натриум флуоресин. Дали употребата на контрастно средство интраоперативно го продолжува животниот век.

4 Резултати

Резултатите добиени од студијата се прикажани со табеларен, дијаграмски и графички приказ. Поделени се во две групи.

4.1 Прва група пациенти

Првата се пациенти оперирани без употреба на натриум флуоресцин за време на оперативниот зафат. Се работи за ретроспективна анализа од 60 пациенти со различни тумори на мозок. Постоперативниот патохистолошки наод покажа дека најголем процент отпаѓа на глиобластом со 22 пациенти, односно 36.67% а најмалку застапени епендимомии кај три пациента со 5.00% (табела 1, 2) (дијаграм 1).

Табела 1. Пациенти оперирани без употреба на натриум флуоресцин во ГОБ 8ми септември.

Број	Хистопатологија	Невролошки наод	Рецидив/ резидуа	Болнички денови	Постоперативни компликации
1	МС	Подобрен	нема	12	-
2	ГБМ	Подобрен	има	17	+
3	МС	Непроменет	има	53	+
4	ГБМ	Подобрен	нема	13	-
5	МС	Влошен	има	8	+
6	ГБМ	Ех	/	16	
7	МС	Непроменет	има	9	-
8	МС	Подобрен	нема	10	-
9	ГБМ	Непроменет	има	10	-
10	Астроцитом	Подобрен	има	34	+
11	Астроцитом гр 2	Непроменет	има	9	-
12	ГБМ	Непроменет	нема	15	+
13	МС	Подобрен	нема	8	+
14	ГБМ	Непроменет	Има	17	+
15	Олигодендроглиома гр 2	Влошен	има	15	+
16	ГБМ	Подобрен	има	10	-
17	ГБМ	Подобрен	нема	10	-
18	ГБМ	Подобрен	нема	20	+
19	Олигодендроглиома гр 2	Непроменет	има	14	-
20	ГБМ	Непроменет	има	14	-
21	ГБМ	Непроменет	нема	8	+
22	Епендимома	Влошен	нема	110	+
23	ГБМ	Подобрен	нема	14	-
24	ГБМ	Влошен Ех	нема	24	+

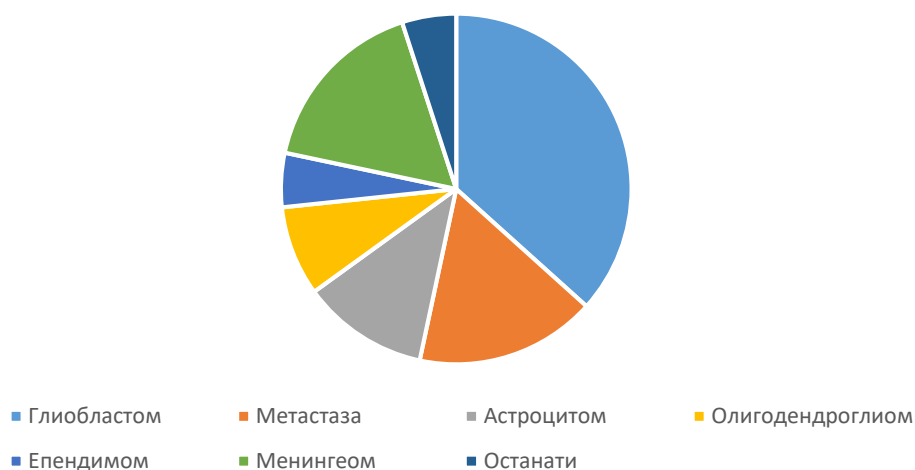
25	Астроцитом	Подобрен	Нема	13	-
26	МС	Непроменет	Нема	9	-
27	ГБМ	Подобрен	има	11	-
28	ГБМ	Подобрен	има	9	-
29	Олигодендроглиом а 2	Подобрен	има	12	-
30	ГБМ	Подобрен	нема	7	-
31	ГБМ	Подобрен	има	18	+
32	Олигодендроглиом а 3	Влошен	има	60	+
33	Епендимом	Непроменет	нема	34	+
34	ГБМ	Подобрен	има	13	-
35	Епендимом гр 2	Влошена Ех	/	104	+
36	ГБМ	Подобрен	има	10	-
37	МС	Подобрен	нема	90	+
38	МС	Подобрен	Нема	7	-
39	Олигодендроглиом а гр 2	Подобрен	Нема	11	-
40	ГБМ	подобрен	има	9	-
41	Астроцитом гр 2	Непроменет	има	9	-
42	ГБМ	Подобрен	Нема	8	-
43	МС	Непроменет	нема	15	-
44	ГБМ	Непроменет	Има	9	-
45	Менингеом	Непроменет	нема	9	-
46	Менингеом	Влошен	нема	9	+
47	Менингеом	Непроменет	има	9	-
48	Менингеом	Непроменет	нема	9	-
49	Астроцитом гр 2	Влошен	има	11	-
50	Менингеом	Подобрен	нема	11	-
51	Менингеом	Непроменет	Има	9	-
52	Менингеом	Влошен	нема	15	+
53	Менингеом	Влошен	нема	14	+
54	Хемангиобластом	Подобрен	нема	10	-
55	Склерозирачки хемангиом	Непроменет	нема	12	-
56	Хордом	Подобрен	има	7	-
57	Менингеом	Непроменет	има	15	-
58	Астроцитом гр 3	Влошен	има	20	+
59	Астроцитом	Непроменет	нема	12	-
60	Менингеом	Подобрен	нема	12	-

МС - Метастатски тумор. ГБМ – Глиобластом. Ех – Exitus lethalis.

Табела 2. Број на пациенти оперирани од мозочни тумори за период од 2015-2020 година во ГОБ „8ми септември“ без користење на контрастно средство интраоперативно

Хистолошки наод	Број на случаи
Глиобластома	22
Метастатски тумор	10
Астроцитом	7
Олигодендроглиом	5
Епендимом	3
Менингеом	10
Останати	3

Процентуален приказ на патохистолошка дијагноза кај пациенти оперирани од мозочни тумори без употреба на натриум флуоресцин (%)



Дијаграм бр.1. Процентуална застапеност на операциите на мозочни малигноми за период од 2015-2020 година во ГОБ „8ми септември“ без користење на контрастно средство интраоперативно

4.2 Втора група пациенти

Втората група е составена од 41 пациент од проспективна и ретроспективна студија со различни видови интракранијални тумориоперирани со употреба на натриум флуоресцин интраоперативно. Нивната хистопатолошка дијагноза е претставена на табела број 3 и 4, и дијаграм број 2.

Пациент	Патохистолошка дијагноза	Рецидивно/ резидуално ткиво на постоперативен КТМ или МРИ со контраст	Денови болнички престој	Невролошки статус	Делинеација	Постоперативни компликации
1	МС	+	27	Непроменет	Јасна	-
2	ГБМ	-	8	Подобрен	Јасна	-
3	Рецидивен атипичен менингеом	-	8	Непроменет	Не јасна	-
4	МС	+	90	Влошена Exitus lethalis	делумна	-
5	Рецидивен ГБМ	+	7	Непроменет	Не јасна	+
6	Менингеом	-	6	Влошена	Јасна	-
7	Астроцитом гр III	-	8	Подобрен	Јасна	-
8	Менингеом	-	7	Подобрен	Не јасна	-
9	МС	-	7	Подобрен	Јасна	+
10	ГБМ	-	7	Непроменет	Не јасна	-
11	ГБМ	-	7	Непроменет	Јасна	-
12	Рецидивен ГБМ	-	12	Подобрен	Не јасна	-
13	Медулобластом	-	15	Подобрен	Јасна	-
14	Пилоцитичен астроцитом	+	8	Непроменет	делумна	-
15	Менингеом (СК?)	+	18	Влошена	Не јасна	+
16	Епендимом гр II	-	7	Подобрен	Јасна	-
17	Астроцитом гр IV	+	10	Непроменет	Делумна	-
18	ГБМ	+	9	Влошен	Јасна	+
19	Менингеом	-	8	Подобрен	Делумна	-
20	Менингеом гр III	-	7	Подобрен	Јасна	-
21	Медулобластом	-	28	Влошен	Делумна	+
22	МС	-	7	Подобрен	Јасна	-
23	Масон тумор	+	6	Непроменет	Делумна	+

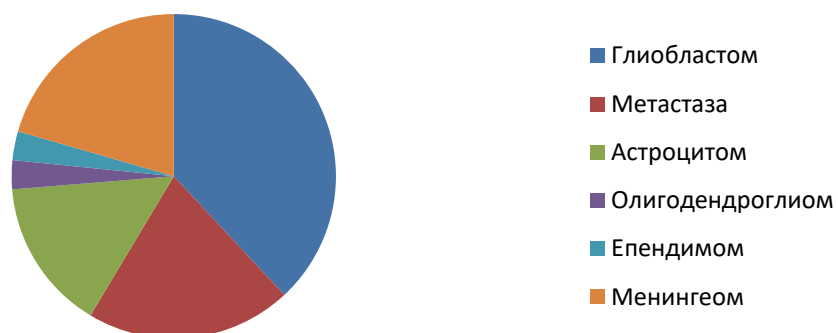
24	ГБМ	-	7	Подобрен	Јасна	-
25	ГБМ	-	6	Непроменет	Јасна	+
26	Рецидивен ГБМ	-	9	Непроменет	Делумна	-
27	Пилоцитичен астроцитом	+	16	Подобрен	Јасна	-
28	Рецидивен олигодендроглиом гр III	+	7	Непроменет	Не јасна	-
29	МС	-	24	Влошен	Јасна	-
30	Медулобластом	-	11	Непроменет	Јасна	-
31	Плеоморфен ксантоастроцитом	-	6	Подобрен	Не јасна	-
32	Некроза	-	11	Непроменет	Јасна	+
33	МС	-	10	Подобрен	Јасна	-
34	ГБМ	-	21	Непроменет	Јасна	+
35	МС	-	8	Непроменет	делумна	+
36	Астроцитом гр III	-	11	Непроменет	делумна	-
37	ГБМ	-	6	Подобрен	делумна	-
38	Рецидивен ГБМ	+	7	Непроменет	Делумна	-
39	Гломус југуларе тумор	-	8	Влошен	Делумна	+
40	Менингеом (СК?)	/	5	Ех	Јасна	
41	ГБМ	-	8	Подобра	Делумна	-

Табела 3. Пациенти оперирани во КБ Аџибадем Систина со употреба на натриум флуоресцин.

Табела бр.4. Број на пациенти оперирани од малигни мозочни тумори за период од 2021-2025та година во КБ „Ацибадем Систина“ со користење на контрастно средство интраоперативно

Хистолошки наод	Број на случаи
Глиобластома	13
Метастатски тумор	7
Астроцитом	5
Олигодендроглиом	1
епендимом	1
Менингеом	7
Медулобластома	3
останати	4

Процентуална застапеност на мозочни тумори оперирани со натриум флуоресцин (%)



Дијаграм бр.2. Процентуална застапеност на операциите на мозочни тумори за период од 2021-2025 година во КБ „Ацибадем - Систина“ со користење на контрастно средство интраоперативно

4.3 Резидуа/Рецидив на постоперативни имиџинг снимки

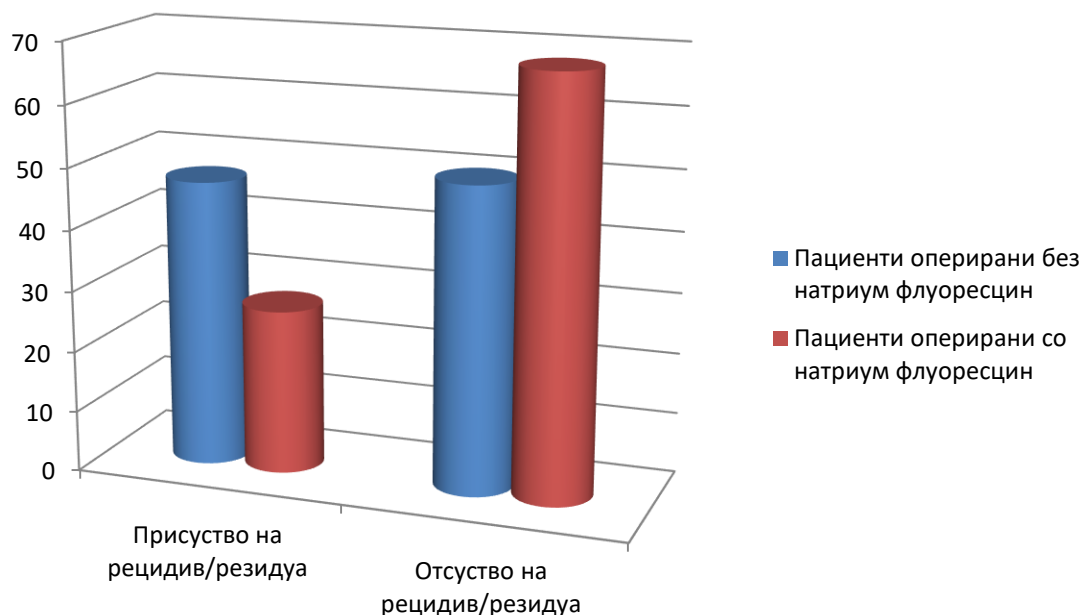
Резидуално малигно ткиво или рецидив на малигно ткиво најпрецизно се одредува со магнетна резонанција на глава со контраст. Датумот на првата постоперативна МРИ снимка е различен. Во групата пациенти оперирани во ГОБ 8ми Септември без употреба на натриум флуоресцин тој варира од шест месеци до една година. Една група на пациенти не се има јавено на преглед со постоперативна МРИ со контраст и поради тоа нема информација за евентуално присуство на рецидив/резидуа на туморот. Сепак, присуството на туморозно ткиво постоперативно се зема како еден од главните критериуми за споредба на оперативниот успех со и без употреба на натриум флуоресцин интраоперативно и поради тоа останатиот број на пациенти е претставен во две групи. Едната група е со присуство на рецидив/резидуа и таа е со 46.67% процентуална застапеност, додека втората е без присуство на рецидив/резидуа и е со 50% процентуална застапеност (табела бр. 5). Иста таква поделба е направена и во испитуваната група пациенти оперирани со Натриум флуоресцин (табела бр 6). Нивната споредба е претставена во дијаграм бр.3. Подетално толкување на овие резултати и споредба е направена во делот на дискусијата.

Табела бр.5. Приказ на присуство на резидуа/рецидив на постоперативна магнетна резонанција (МРИ) со контраст кај пациенти оперирани од мозочни тумори за период од 2015-2020 година во ГОБ 8ми септември без користење на контрастно средство интраоперативно

Присуство на рецидив/резидуа на постоперативна МРИ или КТМ со контраст	Присутно	Отсутно	Без информација
Број на пациенти	28(46.67%)	30(50%)	2(3.34%)

Табела бр.6. Приказ на присуство на резидуа/рецидив на постоперативна магнетна резонанција (МРИ) или компјутеризирана томографија (КТМ) со контраст кај пациенти оперирани од мозочни тумори за период од 2022-2025 година во КБ Ацибадем – Систина со користење на контрастно средство интраоперативно

Присуство на рецидив/резидуа на постоперативна МРИ или КТМ со контраст	Присутно	Отсутно	Без информација
Број на пациенти	11(26.83%)	28(68.29%)	2(4.88%)



Дијаграм бр. 3. Процентуален приказ на рецидивно или резидуално туморозно ткиво на постоперативни имиџинг снимки од КТМ или МРИ кај пациенти оперирани од мозочни тумори со и без употреба на натриум флуоресцин.

4.4 Постоперативен невролошки статус

Невролошкиот статус е претставен како подобар, полош или ист за поедноставна класификација и споредба пред и после операција. Влошените кои завршуваат со смртен исход се ставени во посебна група. Процентуално пациентите со влошен невролошки статус се 15%, со непроменет се 35%, со

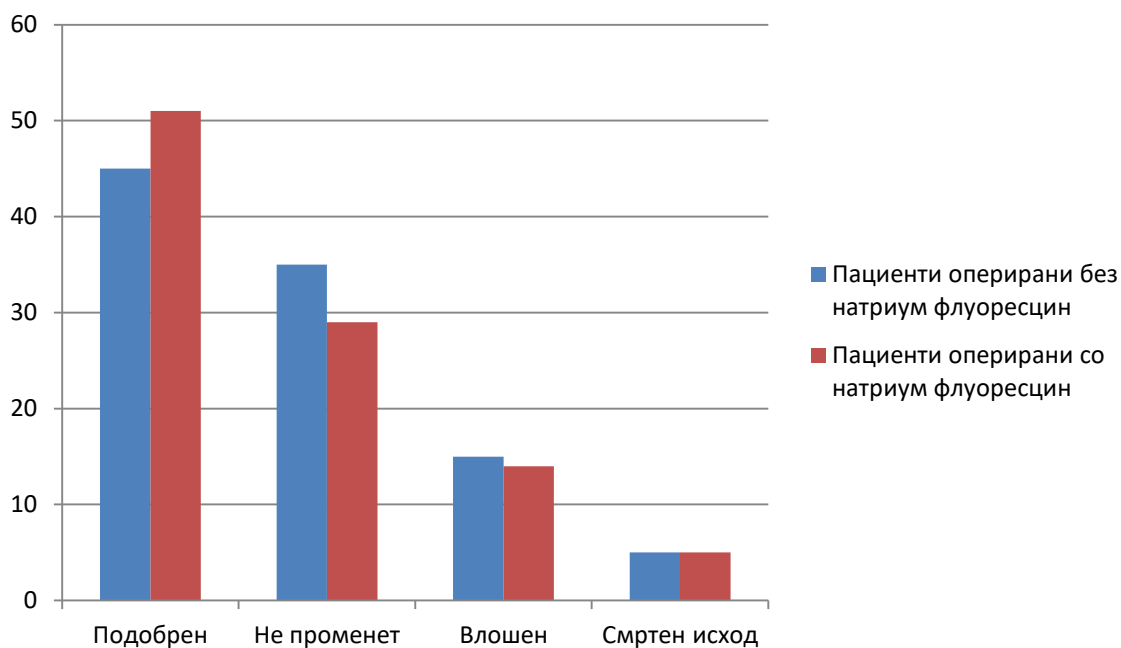
подобрен 45% а пациентите кои завршиле со смртен исход се 5% во контролната група (табела бр. 7). За невролошки статус се зема статусот на пациентот за време на постоперативната хоспитализација. Во испитуваната група процентуално преставени се 51% со подобрен, 29% со непроменет и 15% со влошен невролошки статус. Два пациента од 41 завршиле со летален исход (табела бр 8). Споредбата е претставена дијаграмски на дијаграм број 4.

Табела бр.7. Невролошки статус постоперативно на пациенти оперирани од мозочни тумори за период од 2015-2020 година во ГОБ 8ми септември без користење на контрастно средство интраоперативно

Невролошки статус постоперативно	подобрен	непроменет	влошен	Exitus letalis
Број на пациенти	27 (45%)	21(35%)	9 (15%)	3 (5%)

Табела бр.8. Невролошки статус постоперативно на пациенти оперирани од мозочни тумори за период од 2021-2025 година во КБ Ацибадем – Систина со користење на контрастно средство интраоперативно

Невролошки статус постоперативно	подобрен	непроменет	влошен	Exitus letalis
Број на пациенти	21 (51.22%)	12 (29.29%)	6 (14.60%)	2 (4.88%)



Дијаграм бр.4. Спореден процентуалниот резултат од постоперативните невролошки наоди на пациентите оперирани од мозочни тумори со и без натриум флуоресцин.

Невролошкиот наод е проценуван пред и постоперативно за време на болничкиот престој според *модифицираната скала на Ранкин (Modified Rankin Scale (mRS))* за секој пациент (Табела бр.9). Иако генерално е прифатено дека оваа скала се користи кај пациенти со интрацеребрална хеморагија, оправдана е нејзината употреба и во студии каде има потреба од прецизна невролошка анализа и споредба на пациенти кои боледуваат од мозочни тумори. Кај сите пациенти е бодираан оперативниот исход спрема *Глазгов скалата за проценка на исход (Glasgow Outcome Scale (GOS))* за да се добие уште појасна престава за здравствената состојба и оперативниот успех (Табела бр. 10). Нумеричкиот приказ на двете скали овозможува порелевантна споредба и анализа на оперативниот успех со и без употреба на натриум флуоресцин. Во табела број 11 се прикажани резултатите од бодирањето на пациентите од првата група, додека резултатите од бодирањето кај пациентите оперирани со натриум флуоресцин е прикажано во табела број 12.

Табела бр.9. Модифицирана скала според Ранкин.

Степен (mRS)	Опис
0	Нема симптоми
1	Нема значајна инвалидност; ги извршува сите вообичаени активности и покрај присутни симптоми
2	Лесна инвалидност; не може да ги извршува сите претходни активности, но е самостоен во грижата за себе
3	Умерена инвалидност; потребна е одредена помош, но може самостојно да оди
4	Умерено тешка инвалидност; не може самостојно да оди и да се грижи за своите телесни потреби
5	Тешка инвалидност; врзан за кревет, инконтинентен и бара постојана нега
6	Смрт

Табела бр.10. Глазгов скала за проценка на исход.

Степен	Опис
1 – Смрт	Пациентот починал
2 – Перзистентна вегетативна состојба	Буден, но без свесност; нема значајна интеракција со околината
3 – Тешка инвалидност	Свесен, но зависен од постојана помош во секојдневните активности
4 – Умерена инвалидност	Самостоен во секојдневните активности, но со физички или когнитивни ограничувања
5 – Добро закрепнување	Враќање кон нормален живот, со можни минимални невролошки дефицити

Табела бр.11. Резултати од проценката на невролошкиот наод и оперативниот исход според модифицираната Ранкин скала и Глазгов скалата за исход кај пациенти оперирани без натриум флуоресцин во ГОБ 8ми септември.

	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	
1		x						x												x
2			x						x											x
3			x							x								x		
4		x						x												x
5			x								x						x			
6				x									x		x					
7	x							x												x
8			x						x									x		
9	x							x												x
10		x						x												x
11	x							x												x
12				x							x						x			
13				x							x							x		
14			x								x							x		
15		x									x							X		
16		x						x												x
17		x						x												x
18			x						x										x	
19			x								x								x	
20			x								x								x	
21			x								x								x	
22				x																
23			x							x									x	
24				x										x						
25				x							x									
26		x								x									x	
27			x							x									x	
28		x							x											x
29			x							x										x
30		x								x										x
31		x								x										x
32		x										x								
33			x								x									
34			x							x										
35			x																	
36			x							x										
37						x														
38	x									x										
39				x							x									
40			x							x										
41	x									x										
42				x																
43			x								x									
44		x									x									
45			x									x								
46		x										x								
47	x									x										
48		x									x									
49		x										x								
50		x																		
51	x																			
52		x										x								
53		x										x								
54		x								x										
55		x									x									
56		x																		
57			x																	
58		x																		
59		x																		
60			x																	

Табела бр.12. Резултати од проценката на невролошкиот наод и оперативниот исход според модифицираната Ранкин скала и Глазгов скалата за исход кај пациенти оперирани со натриум флуоресцин во Ацибадем Систина.

	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5
1				x							x						x		
2		x						x											x
3			x							x								x	
4			x										x		x				
5		x							x									x	
6	x								x									x	
7		x						x											x
8				x						x								x	
9		x						x										x	
10			x							x								x	
11	x							x											x
12		x						x											x
13		x						x											x
14	x							x											x
15	x								x										x
16		x						x											x
17		x							x									x	
18		x								x									x
19			x						x									x	
20		x						x											x
21		x								x								x	
22			x						x									x	
23	x							x											x
24		x						x											x
25		x							x									x	
26			x							x								x	
27				x						x								x	
28	x							x											x
29			x								x								x
30		x							x									x	
31		x						x											x
32			x							x								x	
33				x						x								x	
34				x							x							x	
35		x							x									x	
36			x							x								x	
37		x						x											x
38		x							x									x	
39	x								x									x	
40			x										x						
41			x						x						x				

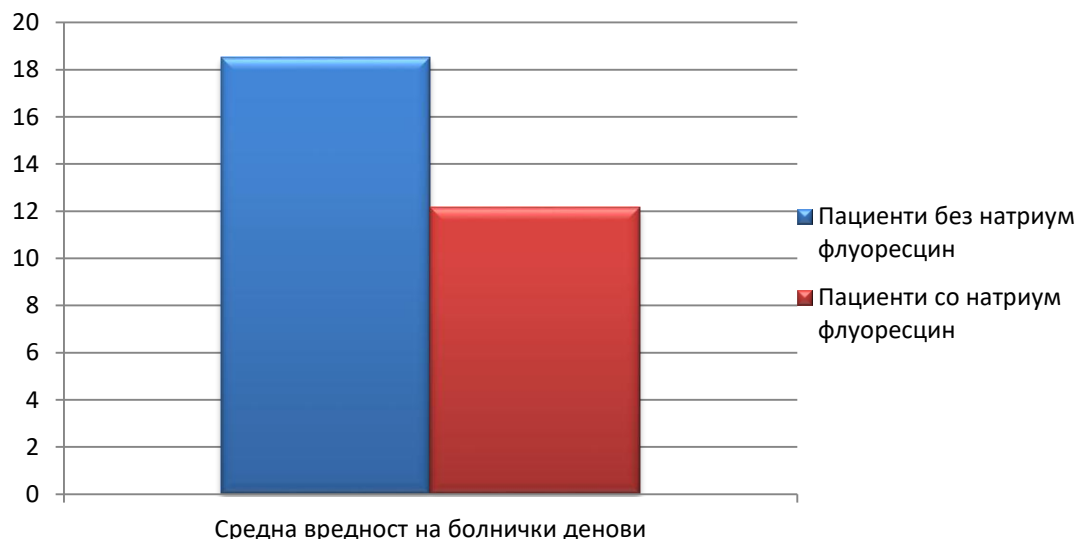
4.5 Денови на болнички престој

Деновите на хоспитален престој се претставени во табела број 13 заедно со нивната средна вредност. Деновите на хоспитализација за секој пациент се претставени поединечно за да се добие појасна претстава. Пресметана е и средната вредност за да можат полесно да се споредат и да се донесе заклучок. Болничкиот престој, покрај успешноста на самиот оперативен зафат, е зависен и од други околни фактори. Врз него влијаат состојбата и

коморбидитетите на пациентот, времето потребно за дополнителни анализи, волјата на пациентот и постоперативните компликации. Сепак, степенот на туморска ресекција и зачувување на здрав мозочен паренхим е директно поврзан со оперативниот успех (дијаграм бр.5).

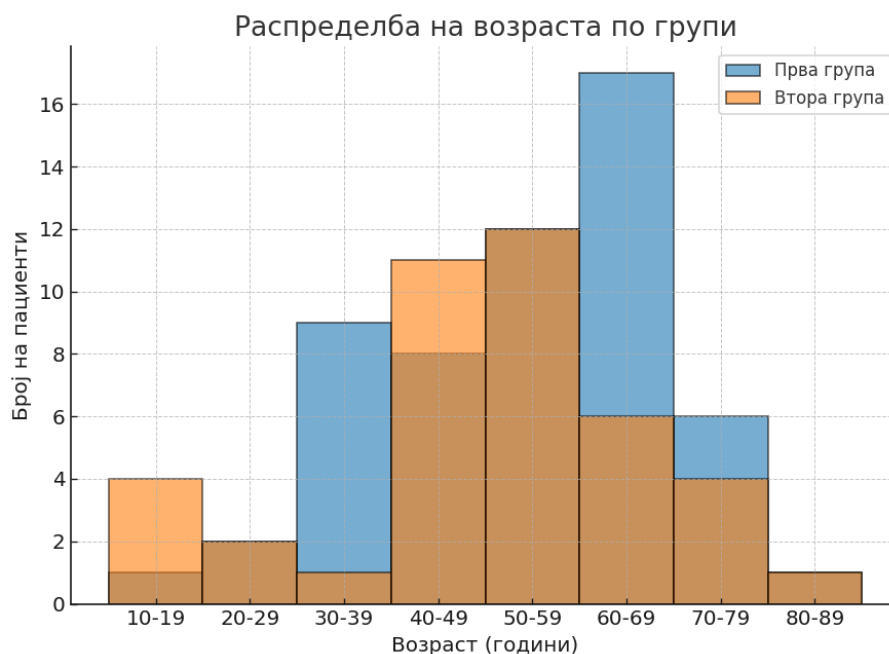
Табела бр.13. Денови на болнички престој на пациенти оперирани од тумори на мозок во ГОБ 8ми септември без контрастно средство и во КБ аџибадем систина, со контрастно средство.

	Поединечни денови хоспитализација	Средна вредност на болнички денови
Пациенти оперирани во ГОБ 8ми септември без контрастно средство	12, 17, 53, 13, 8, 16, 9, 10, 10, 34, 9, 15, 8, 17, 15, 10, 10, 20, 14, 14, 8, 110, 14, 24, 13, 9, 11, 9, 12, 7, 18, 60, 34, 13, 104, 10, 90, 7, 11, 9, 9, 8, 15, 9, 9, 9, 9, 11, 11, 9, 15, 14, 10, 12, 7, 15, 20, 12, 12.	18.53
Пациенти оперирани во КБ Аџибадем Систина со контрастно средство	27, 8, 8, 90, 7, 6, 8, 7, 7, 7, 7, 12, 15, 8, 18, 7, 10, 9, 8, 7, 28, 7, 6, 7, 6, 9, 16, 7, 24, 11, 6, 11, 10, 21, 8, 11, 6, 7, 8, 5, 8.	12.15



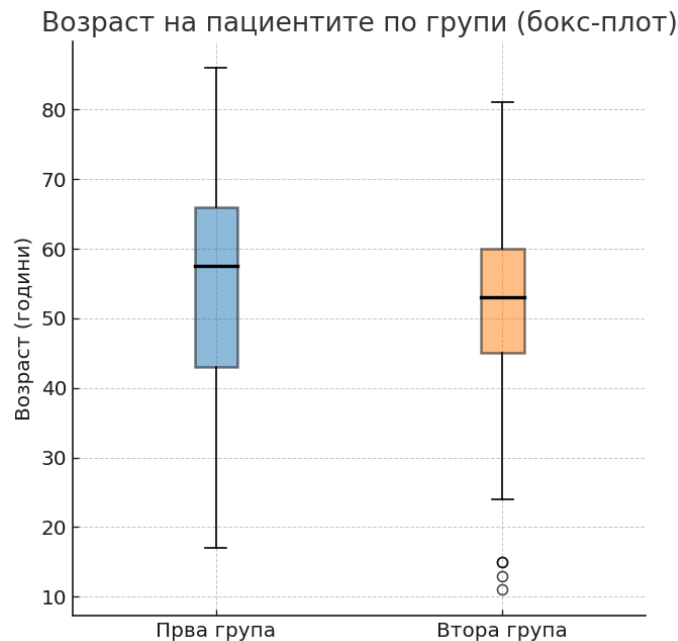
Дијаграм бр.5. Средна вредност на болнички денови кај пациенти оперирани од мозочни тумори со и без натриум флуоресцин.

Кај сите пациенти регистрирана е *годишната возраст* во моментот на оперативниот третман. Најмладиот пациент во првата група е 17 години, додека во втората е 11 години. Најстариот пациент опериран без Натриум флуоресцин е 86 години. Во втората група пациенти оперирани со Натриум флуоресцин најстариот пациент е 81 година. Средната вредност на годишната возраст на пациентите оперирани во 8ми септември изнесува **54.5** години. Средната вредност на годишната возраст на пациентите оперирани во Ацибадем Систина е **50.6**. Медијаната на возраста е слична (околу 58 години). Годишната возраст нема значајно влијание врз докажување на целите на докторската студија. Натриум флуоресциот дозиран по телесна тежина еднакво се дистрибуира без разлика на возраста на пациентот. Поради тоа ресекцијата водена од натриум флуоресциот под жолт филтер не е значајно зависна од возраста. Постојат други општи фактори кои влијаат врз постоперативниот тек и целокупниот оперативен исход, но фактот што највозрасната, најмладата и средната вредност на годините во двете групи е блиска дозволува прецизна споредба на резултати. Годишната возраст може да биде корисна при претставување на статистичките анализи (дијаграм бр.6 и 7).



Дијаграм бр. 6. Хистограм кој ја прикажува распределбата на годините на пациентите во првата (сина) и втората група (портокалова). Може да се забележи дека возрасната структура во првата група е благо поместена кон повисоки години – најголем дел од

пациентите се на возраст од околу 60–69 години, додека во втората група најбројни се пациентите во 40-тите и 50-тите години, со неколку помлади пациенти (најмладиот има 11 години). И покрај ова, распоните се слични (прва група 17–86 години, втора 11–81), а просечната возраст е само малку повисока во првата група.

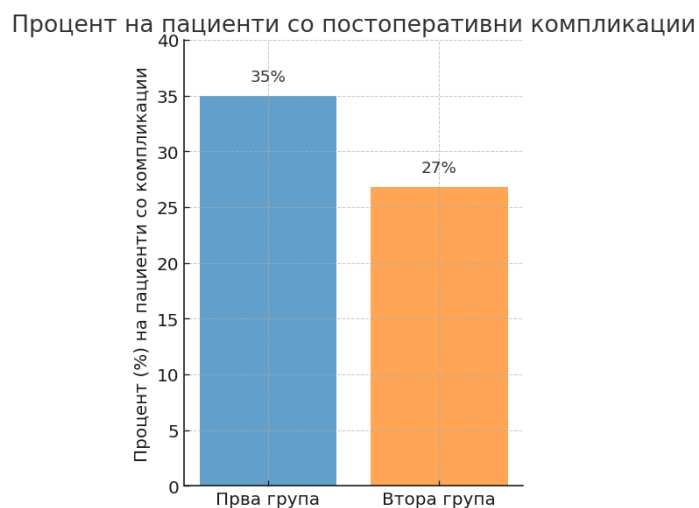


Дијаграм бр. 7. Бокс-плот дијаграмот ги споредува возрасните дистрибуции на двете групи. Централната линија во кутијата го претставува медијанот – околу 58 години за првата наспроти 53 години за втората група. Кутиите (интерквартилен опсег) покажуваат дека половината од пациентите во првата група се на возраст приближно 43–66 години, додека во втората група 50% од случаите се меѓу 45–60 години. Вредностите надвор од „мустаќите“ се поединечни случаи (аутлаери); ги гледаме најмладите пациенти во втората група (~11 години) претставени како точки под долната граница, додека во првата група нема екстремно млади случаи. Генерално, дистрибуциите се преклопуваат значително, со тенденција првата група да има нешто повозрасни пациенти во медијана.

4.6 Постоперативни компликации

Во посебна колона се регистрирани *постоперативните компликации*. Во нив се вбројуваат: ликворните фистули, невролошките дефицити, хематомите, инфекции, појава на епилептични напади, дехиценции на рана, нарушено психичко однесување, системски компликации (пулмонална

емболија, длабока венска тромбоза), нарушена меморија, афазија (моторна или сензорна), проблеми со видот, интракранијална хипертензија, потешкотии за координација или концентрација и т.н. Сите наброени компликации влијаат врз оперативниот успех. Степенот на ресекција исто така е во корелација со појавата на компликациите. Изоставане на резидуално туморско ткиво може да доведе до хематом во оперативната лакуна или појава на епилептични напади. Од друга страна, ресекција во здраво ткиво може да доведе до невролошки дефицит, афазија, ментални потешкотии и т.н. Поради тоа, сите елементи кои ја прават ресекцијата попрецизна имаат влијание врз појавата на компликации. Па така, очекувано е употребата на натриум флуоресцинот да допринесе до помалку постоперативни компликации. Во анализираната студија од резултатите може да се забележи дека во првата група пациенти оперирани без натриум флуоресцин процентуалната застапеност на постоперативните компликации изнесува **35.6%**, додека во втората група пациенти оперирани со натриум флуоресцин е **27.5%** (Дијаграм бр. 8). Овие податоци ја потврдуваат предходно спомената теорија дека употребата на натриум флуоресцинот ја намалува стапката на постоперативните компликации и ја потврдува неговата корисност при операции на мозочни тумори. Од прикажаните резултати може да се забележи дека постоперативните компликации се најчесто проследени со поголем број денови на хоспитализација, појава на рецидив/резидуа на постоперативни снимки и влошен невролошки наод постоперативно. И покрај разликата, во двете групи мнозинството пациенти ($\approx 65\text{--}73\%$) немаат значајни компликации по хируршкиот зафат, што говори за успешноста и сигурноста на третманот во најголем број случаи.



Дијаграм бр.8. Процентуален удел на пациенти со постоперативни компликации во првата и втората група

4.7 Стапка на преживување

Постоперативно кај пациентите следено и регистрирано е времето на преживување од оперативниот ден. Поради различниот период во кој пациентите се оперирани може да се одреди веродостојна статистичка анализа за едно и две годишните преживувања кај пациентите од првата и втората група. За три годишното преживување нема доволен период за следење. За да биде анализата уште порелевантна, земена е во предвид само стапката на преживување кај пациентите болни од малигни тумори. Пациентите со бенигни тумори имаат значително подолг век на живот и за нив е потребно повеќе годишно следење (повеќе од пет години). Стапката на преживување е претставена во табела број 14. Овие резултати се споредени со резултатите од други студии во литературата во делот дискусија.

Табела број 14. Стапката на преживување на пациентите оперирани со и без натриум флуоресцин.

	Едно годишно преживување (%)	Две годишно преживување (%)
Контролна група	54.5	32.2
Испитувана група	69.2	56.0

5 Дискусија

Контрастните средства во медицината отвораат широко поле за испитување и покажуваат дека можат да допринесат за уште побезбедна и попрецизна хирургија доколку се правилно употребувани. Како што е споменато и во воведот, уште од минатиот век хирурзите забележале потенцијал во примената на контрастните средства за време на операциите и верувале дека со нив би се постигнало уште поголем оперативен успех. Интересот за натриум флуоресцинот се зголемил во последните две децении. Флуоресценцијата на туморското ткиво привлекува внимание во модерната медицина. Како и другите клинички истражувања во медицината, за докажување на корисноста од контрастните средства интраоперативно се потребни голем број на клинички студии со голем број на пациенти. Преку споредување на резултатите, поправање на аномалиите и дефинирање на карактеристиките на контрастното средство, може да се донесат заклучоци кои ќе имаат практична примена. Поради тоа што флуоресцентната техника е практична метода, споредбата на пациентите во студијата се прави врз основа на индиректните показатели за оперативниот успех и времето на преживување.

5.1 Споредба на резултатите од испитуваната и контролната група

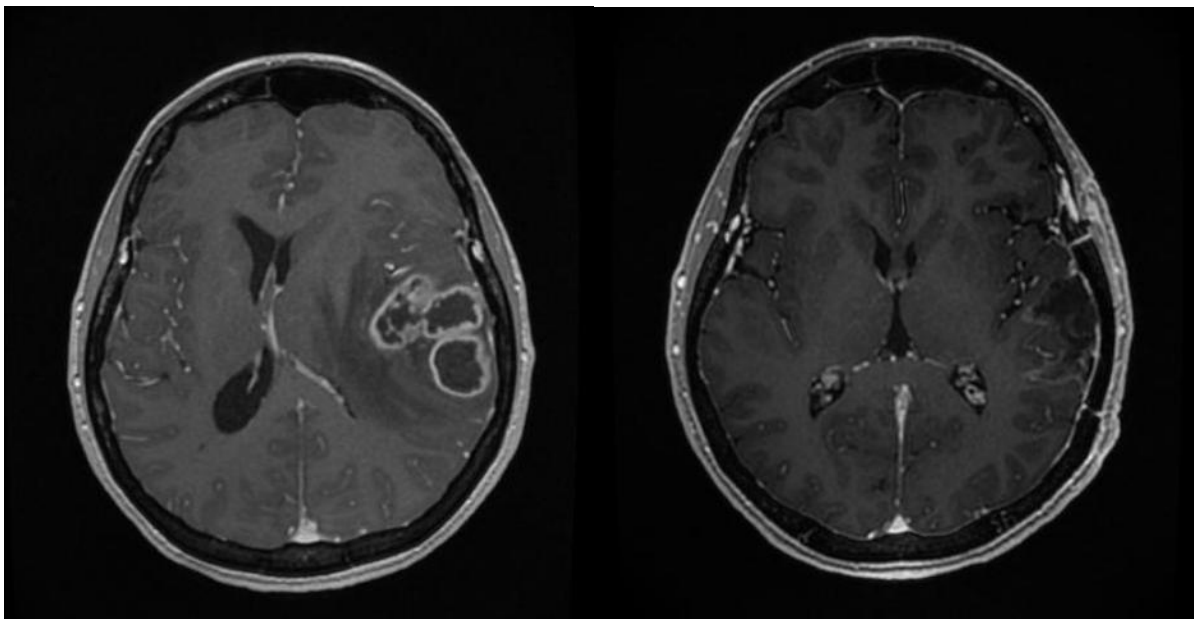
Резултатите добиени од 101 пациент се статистички споредени на неколку основи. Во двете групи најзастапени се менингеоми и глиоми. Првата група има 22 пациенти со глиобластом (ГБМ) наспроти 13 во втората, додека бројот на менингеоми е сличен (околу една третина од случаите во двете групи). Распределбата на типови тумори не се разликува значајно помеѓу групите ($p > 0,05$). Забележливо е дека групата 1 вклучува неколку повеќе високоградусни малигни тумори (на пр. ГБМ), но тоа не се одрази статистички врз исходот.

5.1.1. Споредба на наод од имиџинг снимки

Првата основа за споредба е **присуството на резидуално или рецидивно туморозно ткиво на постоперативните имиџинг техники**. Овој параметар укажува на опсежноста и прецизноста на туморозната ресекција.

Успехот на оперативниот зафат е директно зависен од тоа колку туморозно ткиво е отстрането и колку здрав мозочен паренхим е сочуван. Тој податок најдобро може да се процени со споредување на пред и постоперативните ренгенолошки иследувања како што се компјутеризираната томографија и магнетната резонанција со контраст. Иако компјутеризираната томографија (КТМ) е инфериорна во однос на магнетната резонанција (МРИ), сепак после апликација на интравенски контраст е доволно прецизна за приказ на туморозно ткиво. Целта на користењето натриум флуоресцин (НФ) за време на оперативниот зафат е да се „обои“ туморозното ткиво и на тој начин со појасна демаркација од здравиот паренхим, детално и безбедно да се отстрани, без притоа да се оштети мозочното ткиво. Доколку тоа се постигне, постоперативната МРИ или КТМ нема да даде знаци за туморозно ткиво. Во анализираната студија се забележува дека целокупниот резултат го потврдува корисното својство на натриум флуоресциот при операции на мозочни тумори. Дијагамски тоа е прикажано на дијаграм број 3, каде јасно се забележува дека пациентите оперирани со НФ имаат помалку присуство на туморозно ткиво после операција. Односно, прикажано процентуално, кај 27% од пациентите оперирани со натриум флуоресцин има присуство на рецидив или резидуа додека кај 67% нема детектирано туморозно ткиво. Од друга страна кај пациентите оперирани без натриум флуоресцин, 47% се јавиле на контролен преглед со имиџиг снимки позитивни за патолошко ткиво. Втората (испитувана) група има тренд на помал процент на заостанат тумор, со статистички значајна разлика во мултиваријантна логистичка регресија ($p=0.036$). Во анализата се вклучени различни видови на тумори со различен степен на раст. За да биде поверодостојна анализата, кај повеќето од пациентите е реализирана компјутеризирана томографија во рок од 5 дена после операцијата. Резидуално патолошко ткиво е директен показател за нецелосна ресекција. Поради тоа, тие пациенти спаѓаат во категорија која не го оправдува користењето натриум флуоресцин за целосно туморозно отстранување. Понатаму, во истата категорија спаѓаат и пациенти кој на контролен преглед имале рецидив на МРИ. Времетраењето помеѓу оперативниот зафат и првата МРИ снимка е различно за различни тумори и пациенти. Сепак, за да биде попрецизна анализата, следени се препорачаните протоколи за постоперативна МРИ снимка според светските невро-онколошки центри (како што е European

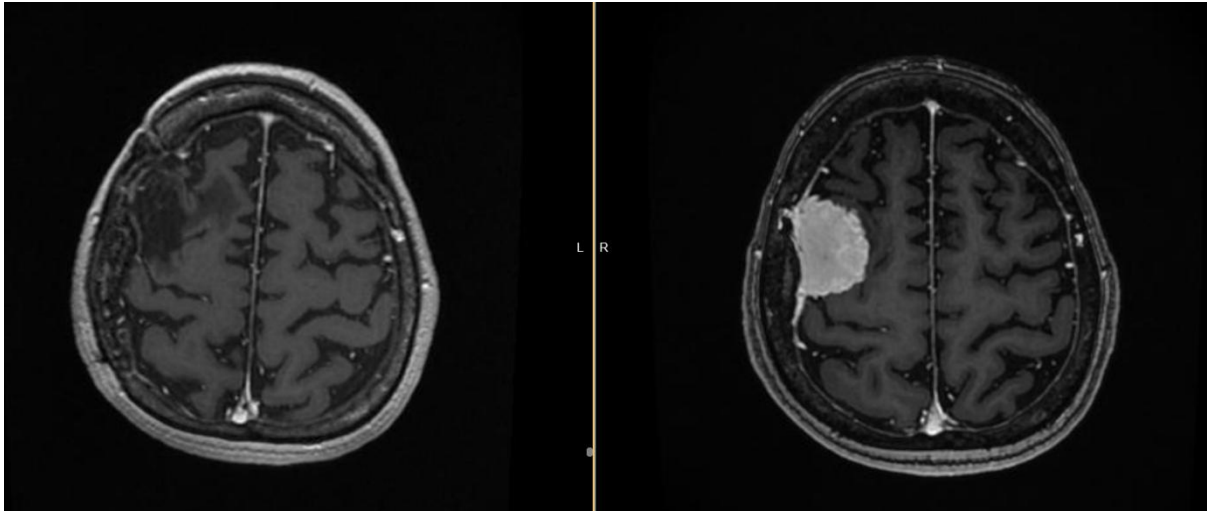
Association for Neuro-Oncology, National Institute for Health and Care Excellence) [26, 27]. За глиобластомите (ГБМ) и метастатските тумори (МС) земена е во предвид МРИ снимка во рок од 6 месеца после операција, додека за менингеомите во рок од 24 месеца. За Туморите со среден и преоден градус (астроцитомы, олигодендроглиомы, епендимомы и останати) земен е во предвид рецидив во рок од 18 месеци. Од резултатите погоре може да се забележи дека кај 22 пациенти оперирани од ГБМ без контраст малигно ткиво во постоперативната лакуна се појавило во 12 случаи. Процентуално тоа е околу 54%. Од друга страна, од 13 пациенти оперирани од глиобластом со употреба на натриум флуоресцин интраоперативно, само кај 3 е регистрирано присуство на малигно ткиво во рок од 6 месеца. Споредбено со 54% од првата група, во случаите каде било користено НФ рецидив/резидуа има во 23% застапеност. Овие бројки ја оправдуваат употребата на НФ при операции на ГБМ (Слика бр.8).



Слика бр.8. МРИ снимки пред и после операција на глиобластом кај пациент од испитуваната група на 45 годинишна возраст со употреба на натриум флуоресцин интраоперативно.

Понатаму, доколку ги споредиме постоперативните МРИ снимки на оперираните од менингеомы, може да се забележи дека присуството на туморско ткиво било регистрирано во поголем број кај пациентите оперирани без НФ. Претставено процентуално, кај оперираните со НФ се појавил

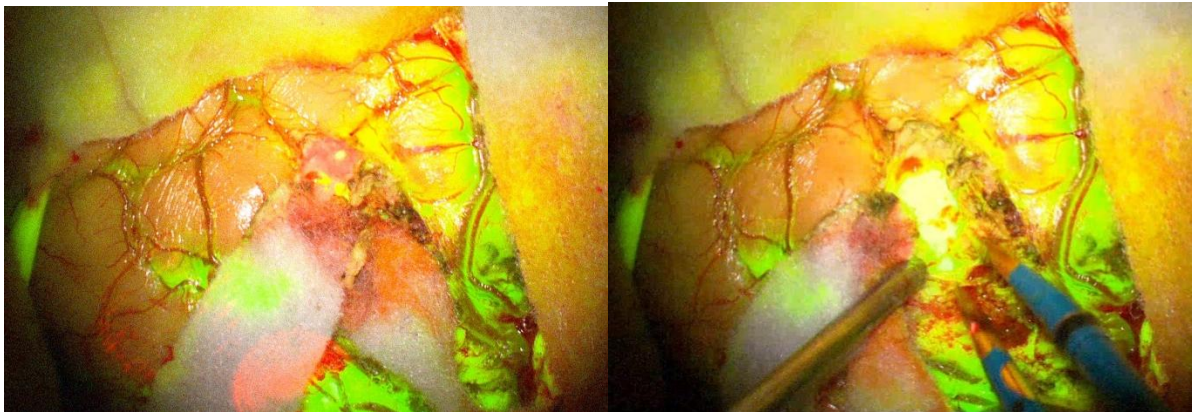
рецидив/резидуа во 14% од случаите, додека пак кај оперираните без НФ во 30% од случаите. Иако станува збор за помал број на пациенти, резултатот ја оправдува употребата на НФ и при бенигни интракранијални тумори (Слика бр.9).



Слика бр.9. Пред и пост оперативна МРИ снимка на конвекситетен менингеом со „опашка“ опериран со употреба на НФ кај 62-годишен пациент од испитуваната група.

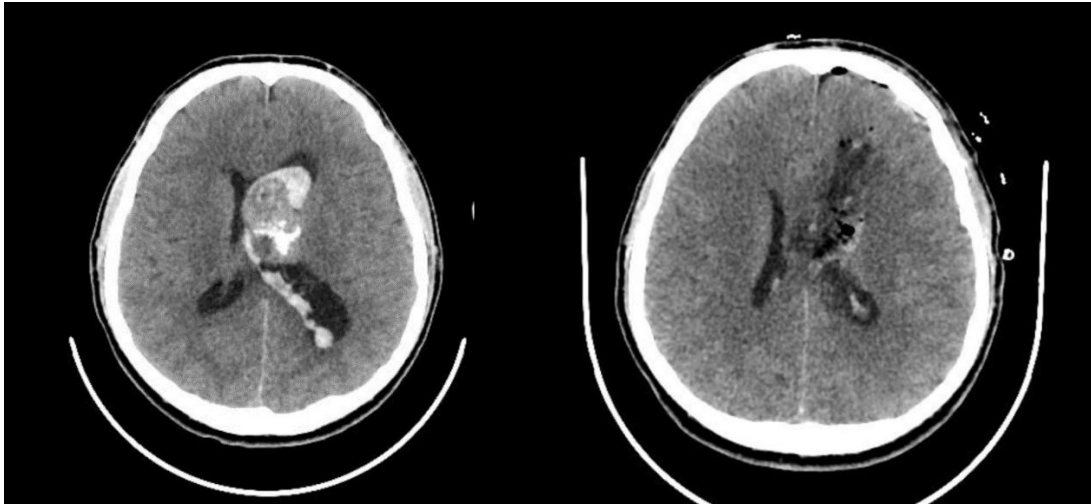
Магнетните резонанции на останатите тумори ќе бидат споредени како посебна група тумори со „среден раст“, поради помалиот број на случаи за поединечна споредба. Во оваа група спаѓаат астроцитомите, олигодендроглиомите, епендимомите, хемангиомот, хемангиобластомот, хордомот, гломус југуларе, масон туморите, и некрозата. Доколку се спореди процентуално присуството на туморозно ткиво на постоперативните снимки, во првата група пациенти оперирани без употреба на НФ интраоперативно е регистрирано кај 55% присуство на рецидив или резидуа. Додека пак во втората група кај пациентите оперирани со НФ, туморозно ткиво постоперативно е регистрирано кај 45%. Анализирани поединечно, кај 5 од 7 пациенти оперирани од астроцитом без употреба на НФ било забележано рецидивно ткиво, додека пак кај пациентите оперирани од астроцитом со НФ туморско ткиво е регистрирано кај 3 од 5 случаи. Бројот на случаи оперирани од астроцитом е мал за значајна процентуална споредба, од овие податоци може да се забележи дека нема голема разлика дали се оперирани со или без употреба на НФ. Овој податок е спротивен на очекуваните резултати и објавената литература. Ниските градуси на астроцитомите често се

диференцирани до степен на тешко разликување од околното ткиво. Контрастното средство може при вакви случаи да биде од голема корист и да го обележи патолошкиот супстрат. Во испитуваната студија има таков пример. Во еден од случаите на нискостепен астроцитом не е овозможено да се разликува туморот од околниот мозок под бела светлина, иако на имиџинг снимките беше претставен како површен тумор. Со вклучување на жолтиот филтер, веднаш добивме јасна флуоресценција на туморското ткиво (Слика бр. 10). Верувајќи на натриум флуоресцентниот афинитет кон патолошките ткива, ресекцијата се продолжи према флуоресценцијата и се докажа дека НФ ја дал правилната насока. Сепак, потребни се дополнителни студии со поголем број на пациенти оперирани од астроцитоми со НФ за поверодостојни резултати.



Слика бр.10. Конвекситетна флуоресценција на нискостепен астроцитом и негово јасно разграничување од околината кое е не возможно без употреба на НФ под жолта светлина. Втората слика ја означува продолжената туморектомија во насока на флуоресценцијата кај пациент од испитуваната група.

Епендимомот во студијата со фуоресцин дава податок за силна флуоресценција и добро разграничување од околното ткиво. Натриум флуоресцинот како контрастно средство има допринос за целосното отстранување на туморот и негово отсуство на постоперативните МРИ снимки во рок од две години (Слика бр.11).



Слика бр.11. МРИ снимки пред и после операција на епендимом градус 2 со Натриум флуоресцин кај пациент од испитуваната група

Споредувајќи ги магнетните резонанции на олигодендоглиомите треба да се забележи дека во студијата во која не е употребен натриум флуоресцин има значаен степен на рецидивност. 4 од 5 случаи имаат рецидивно туморско ткиво на постоперативните МРИ. Во студијата со НФ има само еден случај опериран од олигодендроглиом но станува збор за рецидив, кај кој адхезиите од предходната операција го ограничуваат корисното својство на натриум флуоресциот. Поради тоа, исто како и за астроцитомите, нема доволно податоци за подетална поединечна споредба и статистичка анализа. Потребни се поголем број на студии за олигодендроглиоми.

5.1.2. Споредба на невролошкиот наод

Невролошкиот наод е показател за степенот на безбедна туморска ресекција и ефектот од употреба на натрум флуоресциот врз оперативниот исход. Пациентите се групирани според невролошкиот наод во три групи. Првата група се пациентите со подобрен невролошки статус после операција. Кај истите, одредени невролошки дефицити присутни пред операција се повлечени. Тие најчесто се резултат од мозочниот едем кај малигните тумори или од компресивниот ефект на бенигните тумори. Повлекување на постоечките невролошки дефицити без појава на нови невролошки испади се директен показател за успешен оперативен зафат. Поради тоа е направена споредбена анализа помеѓу пациентите оперираи со и без натриум

флуоресцин. Подобрен невролошки наод е регистриран кај 45% од пациентите оперирани без употреба на НФ и кај 51% од пациентите оперирани со НФ. Понатаму, пациентите оперирани без НФ во 35% имале непроменет невролошки статус, во однос на оперираните пациенти со НФ, кај кои непроменет невролошки статус имало кај 29% од пациентите. Влошен невролошки статус е регистриран кај 15% од пациентите оперирани без контрастно средство во однос на 14% од пациентите оперирани со употреба на НФ. Смртен исход е регистриран во 3 случаи од 60 пациенти во првата група без НФ и 2 од 41 кај втората група оперирани со НФ. Процентуалната споредба не укажува на значајна разлика во резултатите добиени од невролошкиот наод постоперативно кај пациентите оперирани со и без НФ (Дијаграм бр.4). Теоретски, една причина за ваквиот исход би бил фактот што краниотомија со основна туморска редукција кај било кој тумор создава слободен простор со намалување на механичкиот притисок на мозокот. Овој феномен, не е многу зависен од степенот на ресекција. Како друга причина може да се наведе фактот што натриум флуоресциот е корисен за идентификување и отстранување на туморско ткиво во одредени сегменти, што е од помош за безбедноста и зачувувањето на здравиот мозочен паренхим, но нема никакво влијание врз еднаш оштетеното нервно ткиво. Понатаму, невролошкиот статус е физикален наод врз кој влијаат повеќе фактори како интра, така и постоперативно за време на болничкиот престој. Еден пример за тоа е церебралниот околен спазам кој знае често пати да даде нов невролошки испад. Иако нема никаква поврзаност со степенот на ресекција, церебралниот вазоспазам може да влијае врз добиените резултати. Мозочниот едем исто така е независен од степенот на ресекција. Тој е често пати причинител за невролошки дефицити. Со давање на антиедематозна терапија, дел се повлекува и може да го подобри невролошкиот статус кај пациентите, без оглед на тоа колку била прецизна туморозната ресекција. Доколку се анализираат случаите поединечно може да се забележи дека нема особена поврзаност помеѓу дијагнозата, употребата на НФ интраоперативно и постоперативниот невролошки статус. На пример, глиобластомите оперирани без флуоресцин имале повисока стапка на подобрување отколку оние оперирани со НФ. Односно, од 22 случаи оперирани без НФ 14 имале подобар

невролошки статус постоперативно. Додека пак, од 13 оперирани со НФ само 5 имале подобар невролошки статус. Оперираниите со НФ имаат најголем број на непроменет невролошки статус со 7 од 13 пациенти, додека кај оние оперирани без НФ е регистрирано 6 од 22 случаи. Влошување на невролошкиот наод со смртен исход е забележано кај двајца од пациентите оперирани без НФ, додека кај пациентите оперирани со НФ имало само еден пациент со влошен невролошки статус после операција. Овие податоци не одговараат со очекуваните резултати. Оттука, двете групи имаат сличен профил на непосреден постоперативен невролошки исход, односно приближно еднакви стапки на подобрување, стагнација или влошување. Од предходните анализи очекувано е натриум флуоресцинот (НФ) употребуван како контрастно средство интраоперативно да го подобри невролошки статус после операција. Сепак од добиените резултати може да се заокружи дека натриум флуоресцинот не е доминантен фактор за невролошкиот статус постоперативно. И покрај сите фактори што влијаат врз резултатите, бројот на пациенти е доволен за да дојдеме до заклучок дека употребата на натриум флуоресцинот нема големо влијание врз постоперативниот наод на пациентот.

5.1.3. Споредба на деновите на болнички престој

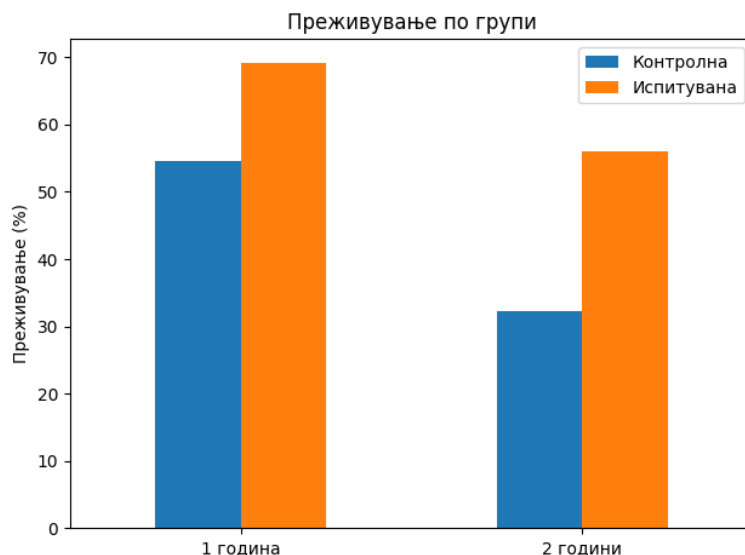
Деновите на хоспитализација се индиректен показател за успешноста на оперативниот зафат. Долгиот оперативен престој е поврзан со усложнување на лекувањето, појава на компликации, споро опоравување, потреба од дополнителни иследувања и т.н. Употребата на контрастни средства има за цел да овозможи попрецизна и побезбедна хирургија со помалку постоперативни аномалии. Статистички, тоа би значело пократок болнички престој. Поради тоа, во анализирана студија деновите на болнички престој беа забележани и споредени (табела бр.13 и дијаграм бр.5). Средната вредност на оперираниите без НФ изнесува 18.53, додека на оперираниите со НФ 12.15. Овие податоци укажуваат на оправдано користење натриум флуоресцин за време на операции на мозочни тумори. Сепак, треба да се забележи дека има фактори кои влијаат на деновите на болнички престој. Медијаната на болничкото лекување во првата група изнесува ~10 дена, а во втората група ~7–8 дена. Повеќето пациенти во двете групи се

хоспитализирани под 2 недели, иако има поединечни исклучоци – на пример, еден пациент во првата група останал 110 дена, а во втората група еден пациент останал 90 дена (случаи со компликации). За споредба помеѓу двете групи беше неопходно да се примени непараметарски тест. Беше спроведен Mann–Whitney U тест за независни примероци за да се утврди дали постои статистички значајна разлика во должината на хоспитализацијата (бројот на болнички денови) помеѓу првата и втората група пациенти. Анализата покажа значајно пократок болнички престој во втората група (U-тест, $p < 0,001$), што е статистички значајна разлика во корист на втората група.

5.1.4. Споредба на стапката на преживување

Продолжената ресекција влијае врз времето на преживување кај пациентите болни од тумори на мозок. Сите агенсии и техники кои доведуваат до продолжена ресекција индиректно влијаат врз **животниот век на болните**. Една од целите на нашата студија е докажувањето на натриум флуоресцинскиот ефект врз стапката на преживување кај пациенти со интракранијални процеси. За таа цел, пресметано е времето од денот на оперативниот зафат до денот на смртта кај пациентите оперирани со и без употреба на натриум флуоресцин. За оваа споредба да биде веродостојна, споредбата е направена само за малигните тумори. Бенигните интракранијални процеси имаат значително подолг период на преживување и за нивна споредба потребна долго годишна студија од најмалку 10 години. Податоците добиени за бенигните тумори ќе бидат понатму накнадно споредени и анализирани. Обрнувајќи внимание на малигните тумори значајно е да се наведе фактот дека имаат ниска стапка на преживување. Како најагресивни и летални се издвојуваат метастатските тумори на мозок, со средно преживување околу 6-7 месеца [28]. Понатаму, од примарните малигни тумори на мозок најагресивен е глиобластомот со средно преживување околу 10 месеца, и 5 годишно преживување помало од 5% [29, 30]. Преживувањето во случаите со олигодендроглиоми, епендимоми и астоцитомии варира во зависност од градусот, времето потребно за поставување дијагноза, третманот, индивидуалните карактеристики на пациентот и т.н. Од досега објавената литература [31]. и познатите својства на натриум флуоресцинот очекуваниот

резултат на студијата е продолжено време на преживување кај пациентите оперирани од малигни тумори на мозок со натриум флуоресцин. Во нашата студија овој очекуван резултат е потврден. Во втората (испитувана) група пациенти едно годишното преживување изнесува **69.2%** (18 од 26 пациенти оперирани со НФ од малигни тумори живееле подолго од една година). Во првата (контролна) група пациенти оперирани без НФ од малигни тумори на мозок едно годишното преживување изнесува **54.5%** (18 од 33 пациенти). Процентуалниот приказ на едно годишното преживување го потенцира фактот дека продолжена ресекција водена од натриум флуоресцентната метода резултира со продолжен животен век кај пациенти болни од малигни тумори на мозок (Дијаграм бр. 9). Во двете групи најкраток животен век е два месеца. Се работи за пациенти со крајно тешка здравствена состојба или појава на компликација поврзана со малигната природа на болеста. Овие состојби се независни од степенот на ресекција и нивната споредба нема значење во докажување на корисното својство на натриум флуоресцинот. Најдолг животен век во првата група пациенти е 3 години и 3 месеца, додека во втората група, кај оперираните со НФ има пациенти кои ја надминале 3,5 годишната стапка на преживување. Две годишното преживување на првата група пациенти оперирани без НФ изнесува 32.2%, односно 10 од 31 пациенти. Процентуално прикажано двегодишното преживување кај пациентите оперирани со НФ е 56.0%, односно 14 од 25 пациенти. Kaplan–Meier анализата на преживување покажа повисока веројатност за преживување кај испитуваната група во споредба со контролната група во текот на целиот период на следење (графички приказ бр. 1). Разделбата меѓу кривите беше особено изразена по првата година. Иако резултатите не достигнаа статистички значајна разлика ($p > 0.05$), едногодишното преживување покажа клинички значајна апсолутна разлика од 14.7%, додека две-годишното преживување со апсолутна разлика од 23.7% во корист на испитуваната група се приближува до статистичка значајност. Се забележува јасен тренд кон подобар исход кај испитуваната група. Недостатокот на статистичка значајност најверојатно се должи на ограничената големина на примерокот и краткиот период на следење.



Дијаграм бр.9. Процентуален приказ на едно и две годишно преживување кај пациенти оперирани со (испитувана група) и без (контролна група) употреба на натриум флуоресцин.

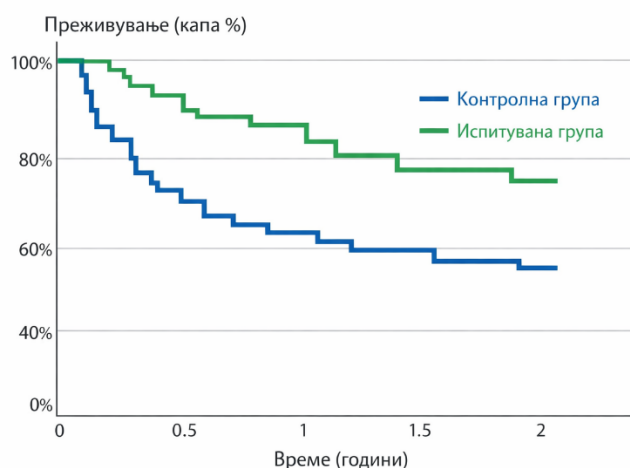


График бр.1. Каплан-Миер кривите го покажуваат тредот на подолгото преживување на пациентите во контролната група.

За релевантна споредба на три годишното преживување на пациентите оперирани од малигни тумори на мозок во двете групи нема доволно податоци. Пократкиот период за следење на пациентите оперирани со натриум флуоресцин не дозволува да се направи поконкретна долготрајна споредба на четири и пет годишните преживувања. Сепак достапните информации се доволни за да се донесе до заклучок дека пацентите оперирани со натриум флуоресцин имаат подолг животен век.

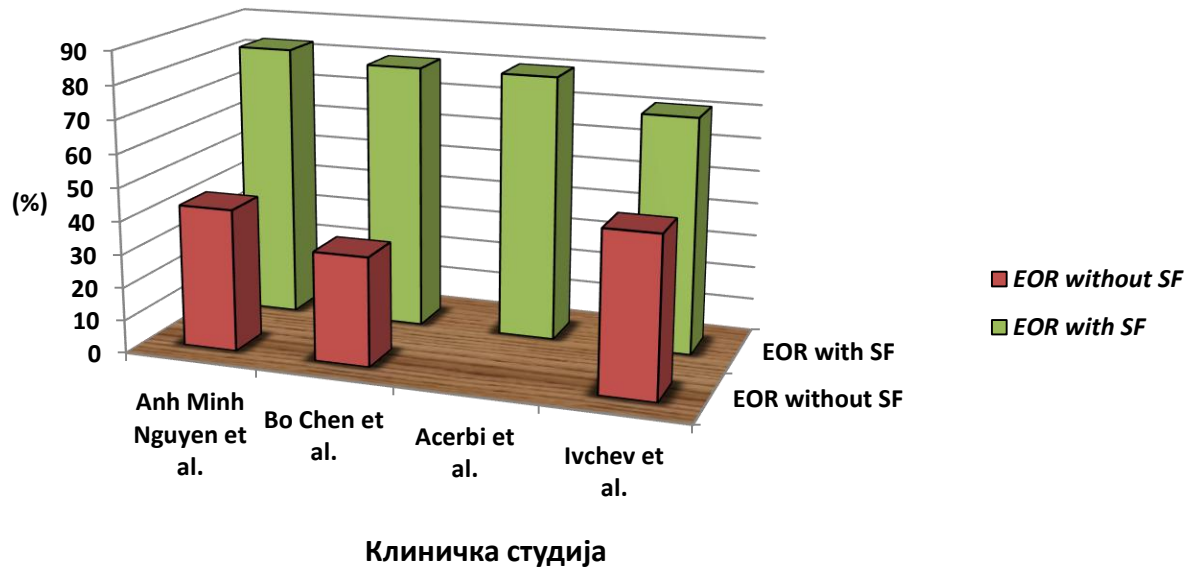
5.2 Споредба со резултати од други клинички студии со натриум флуоресцин во литературата

5.2.1 Споредба на резултати за малигни тумори

Во **литературата** клиничките студии кои ја евалуираат корисноста на натриум флуоресцинот кај мозочни тумори најчесто се фокусирани само на **малигни тумори**. При тоа земен е во предвид *степенот на ресекција и стапката на преживување*. Во студијата на Anh Minh Nguуени соработниците, направена во Универзитетската болница во Хо Ши Мин, комплетна ресекција на малигни тумори кај пациенти оперирани со натриум флуоресцин била постигната во 20 од 24 случаи односно кај 83.3%, додека пак кај пациенти кои не примиле контрастно средство била постигната кај 13 од 30 пациенти односно 43.3% [31]. Еден од заклучоците донесени се и дека кај мали тумори лоцирани во нефункционални зони натриум флуоресцинот не бил од голема корист. Нивната анализа е направена врз основа на постоперативни МРИ снимки. За подетална споредба може да се искористат резултатите од малигните тумори на голем мозок и нивните постоперативни снимки. Во групата пациенти оперирани без НФ тоа се: глиобластомите, метастатските тумори, олигодендроглиом градус 3 и астроцитом градус 3. Во групата пациенти оперирани со НФ спаѓаат: глиобластомите, метастатските тумори, астроцитоми градус 3 и 4 и олигодендроглиом градус 3. За комплетна ресекција се земени случаите во кои нема малигно ткиво на постоперативните снимки. Тоа се 16 од 33 случаи оперирани без НФ, односно 48% и 17 од 24 случаи оперирани со НФ, односно 71%. Може да се забележи дека процентуално резултатите добиени од оваа докторска студија се блиску до истите добиени од студијата на Ан Мин Нјен спомената предходно. Понатаму, слични резултати се добиени и во студијата на Бо Чен во која се оперирани 22 пациенти со глиоми на голем мозок. Од нив кај 10 било администрирано НФ интравенски предоперативно. Кај 8 од 10 пациенти (80%) оперирани со НФ било регистрирана целосна ресекција, додека кај оние оперирани без НФ само во 4 случаи од 12, односно 33.3% [32]. Доколку се споредат резултатите повторно се забележува дека се во иста насока, односно дека целосна

туморска ресекција е постигната во поголем број случаи оперирани со натриум флуоресцин (Дијаграм бр.10).

Споредба на резултати од различни клинички студии за малигни тумори оперирани со и без натриум флуоресцин

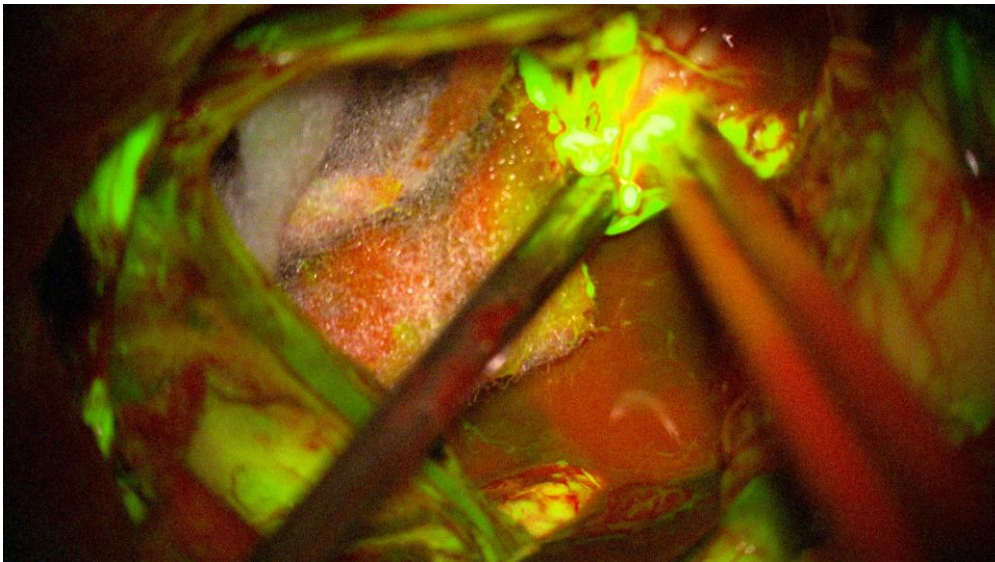


Дијаграм 10. EOR = extend of resection (Степен на ресекција). SF = Sodium Fluorescein (Натриум Флуоресцин)

Споредба на целостната туморска ресекција кај пациентите оперирани од малигни тумори на голем мозок со натриум флуоресцин помеѓу студиите на Ан Мин Њен, Чен Бо, Ацерби, и нашата студија.

Клиничката студија на Франческо Ацерби со соработниците содржи анализа на 46 пациенти оперирани од глиоми со висок степен. Испитани се степенот на ресекција, специфичноста и сензитивноста кон малигното ткиво, и стапката на преживување. Забележана е целосна туморска ресекција кај 38 од 46 пациенти, односно 82.6%. Кај останатите 8 пациенти (17.4%) е регистрирана субтотална ресекција со постоперативни МРИ снимки. Во нашите резултати кај

малигните тумори оперирани со НФ целосна ресекција е направена во 71% од случаите (17 од 24 случаи) (Слика 12). Доколку се споредат студиите, резултатите на Ацерби укажуваат на уште попрецизно разликување на туморозното ткиво и уште повеќе ја оправдуваат неговата употреба. Покрај степенот на ресекција, со хистопатолошка верификација е докажано дека сензитивноста е 80.8%, а специфичноста 79.1% [33].



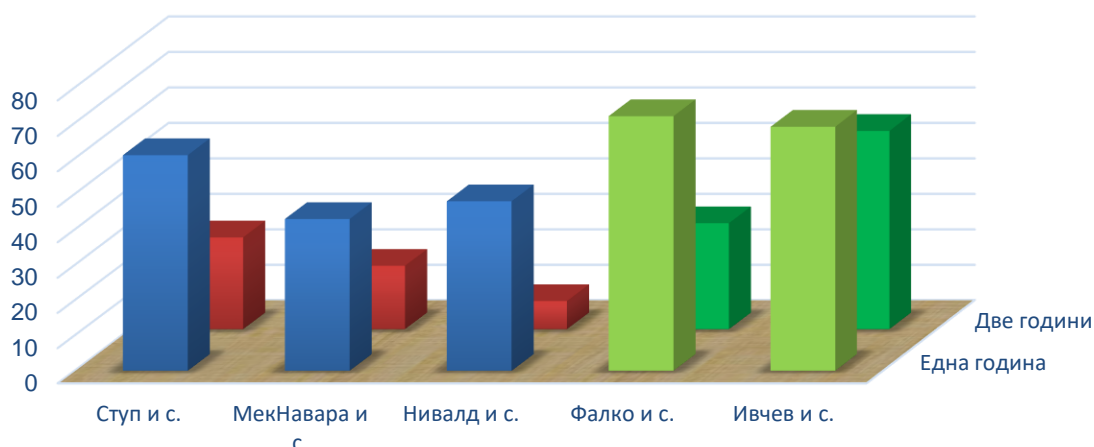
Слика бр.12. Продолжена ресекција на скриен туморозен сегмент тешко приметлив под бела светлина. Натриум Флуоресциот овозможува овие сегменти да бидат идентификувани и отстранети без при тоа да се оштети здрав мозочен паренхим и на тој начин да се овозможи целосна ресекција на туморот. Сликата е направена при туморска ресекција кај пациент од испитуваната група

5.2.2 Споредба на стапката на преживување

Стапката на преживување во текстот што следува се однесува само за малигните тумори од клиничката студија. Едно и две годишното преживување во литературата се појавуваат во различен процент. За попрецизна споредба, земени се резултатите од студиите кои работеле по Ступ протоколот. Ступ и соработниците направиле клиничка студија од 573 пациенти од 85 институции во која биле иследувани различни пристапи за хемо и радиотерапија после хируршка ресекција на високостепени глиоми. Едно годишното преживување по нивниот протокол било 61.1%, додека две годишното било 26.5%[34].

Понатаму, во студијата на МекНамара и соработниците, во која 892 пациенти болни од глиобластом исто така биле третирани по Ступ протоколот, целокупното едно годишно преживување било 43.1%, две годишното 17.9% и три годишното 10.3% [35]. Нивалд Маркус и соработниците во нивната анализа добиле 48% едно годишно преживување, и 8% две годишно преживување кај 46 пациенти болни од глиобластом [36]. Во овие студии контрастни средства интраоперативно не се споменати. За споредба, во студијата на Фалко и соработниците, каде е употребен натриум флуоресцин интраоперативно, едно годишното преживување било 72.3%, додека две годишното било 30.1% [37]. Во нашата анализирана студија пациентите оперирани без НФ имале едно годишно преживување 54.5%, додека 32.3% преживеале две години. Во втората испитувана група 69.2% преживеале една година. Две годишно преживување изнесува 56.0%. Доколку се споредат резултатите се забележува дека преживувањето на пациентите оперирани од висок степен на глиом со натриум флуоресцин е значително зголемено (Дијаграм бр. 11, табела бр. 15 и графички приказ бр.2).

Процентуален приказ на преживување кај пациенти оперирани од глиоми со висок степен (%)

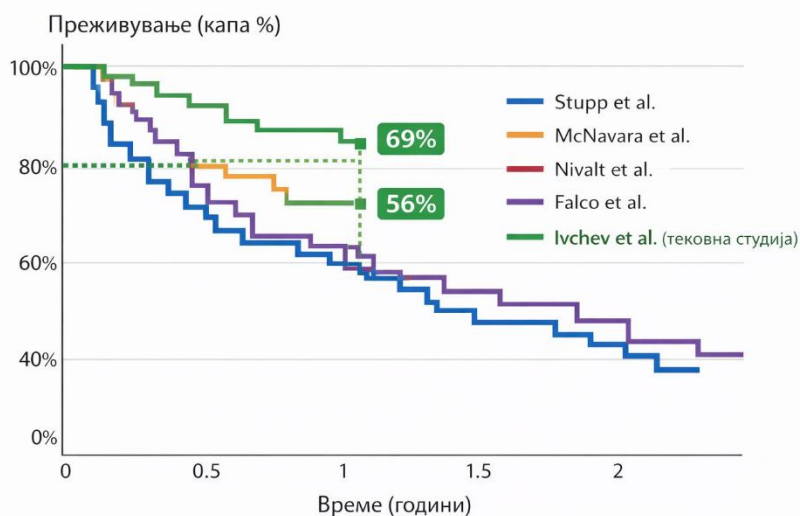


Дијаграм бр 11. Споредба на процентот на пациенти преживеани една и две

години од глиоми со висок градус помеѓу студии со и без употреба на натриум флуоресцин интраоперативно. Зелените колони го означуваат преживувањето кај пациенти оперирани со натриум флуоресцин.

Табела бр.15. Процентуален приказ на преживување кај пациенти оперирани од глиоми со висок степен.

	Една година (%)	Две години (%)
Ступ и сор.	61	26
МекНавара и сор.	43	18
Нивалд и сор.	48	8
Фалко и сор.	72	30
Ивчев и сор.	69	56



Графички приказ бр. 2. Каплан–Мајерови криви за процентуален приказ на едно и две годишното преживување на пациентите оперирани со или без натриум флуоресцин. Тековната студија е обележана со зелено.

5.2.3 Споредба на невролошкиот статус

Невролошкиот статус кај предходно споменатите пациенти не е спореден пред и постоперативно за секој индивидуален случај. За споредба на невролошкиот исход после операција на пациентите од нашата студија е

земена студијата на Чамблес Лола и соработниците во која е иследувана Скалата за Изведба на Карнофски (СИК) кај пациенти оперирани од глиобластоми. Во нивната анализа не е употребувано контрастно средство интраоперативно. Подобрување на невролошкиот статус е регистрирано кај 92 од 162 пациенти (57%), не е променет кај 40 (25%) и влошен кај 29 (18%) [38]. Во втората група пациенти од нашата студија оперирани од малигни тумори кај која е употребувано натриум флуоресцин интраоперативно, подобрување на невролошкиот статус е регистрирано кај 10 од 27 пациенти (37%), без промена биле 13 од 27 пациенти (48%) а влошен статус е регистриран кај 4 од 27 пациента (15%). Доколку ги споредиме резултатите на исходот на невролошкиот статус кај малигните тумори од студијата на Чамблес Лола и нашата студија, може да се донесе заклучок дека натриум флуоресцинот нема позитивно влијание врз невролошкиот постоперативен наод кај пациентите оперирани од малигни тумори.

5.2.4 Споредба на резултати за бенигни тумори

Во светската литература има мал број на студии објавени за интраоперативна употреба на натриум флуоресцин кај **бенигни мозочни тумори**. Неговата корисност е воглавно прифатена кај малигните тумори, но нема доволно податоци кои ја оправдуваат употребата и при операциите на бенигни мозочни тумори. Менингеомите најчесто се јасно ограничени од околниот мозочен паренхим и неврохирурзите немаат проблем со делинеација од здраво ткиво. Сепак, безбедната употреба на натриум флуоресцинот дозволува да биде аплициран кај секаков вид на тумори. Па така, неговата употреба е проширена и кај бенигните тумори, особено оние кои се добро диференцирани и тешко се разликуваат од мозочното ткиво. Такви тумори се нискостепените астроцитомите и олигодендроглиоми. Во втората група пациенти од испитуваната студија оперирани со натриум флуоресцин, кај 14 од 41 пациент е патохистолошки докажан бенигни тумор. Од нив во 5 случаи е докажано присуство на рецидив/резидуа. Процентуално тоа е 35.7%. Невролошкиот наод е подобрен кај 6 случаи (42.8%), непроменет во 4 случаи (28.6%), влошен во 4 случаи (28.6%) и еден смртен случај (7.1%). Во студијата на Јакола и соработниците анализирани се 54 пациенти оперирани од

менингеоми без контрастно средство за период од 4 години. Од нив 25 пациенти (49%) имале подобрен невролошки статус, додека пак 10 пациенти (20%) имало влошување [39]. Процентуалните бројки укажуваат дека резултатите се во иста насока без разлика дали е или не е употребуван натриум флуоресцинот како контрастно средство.

5.2.5 Споредба на денови на хоспитализација

Во светот **деновите на болнички престој** кај пациенти оперирани од мозочни тумори се прикажани во различни бројки. За пациенти кои немаат никакви постоперативни компликации, имаат оптимален исход оперативен и немаат потреба од дополнителни иследувања постоперативно, средната вредност на болничките денови после операција е 6 дена [40]. Сепак такви пациенти оперирани од мозочни тумори се ретки. Подолг временски престој обично е поврзан со поголема комплексност на случајот и полош постоперативен квалитет на животот. Фактори кои влијаат врз деновите на болнички престој се: коморбидитетите на пациентот, големината и видот на туморот, постоперативните компликации, институционалните принципи и одлуката на пациентот. Во повеќето студии во литературата не се земено во предвид деновите на хоспитализација кај пациенти со постоперативни компликации, како што се земено во нашата студија. Поради тоа тешко е да се направи споредба за деновите на болнички престој. Она што е важно да се забележи е разликата помеѓу првата и втората група пациенти оперирани со и без употреба на натриум флуоресин. Анализирајќи ги поединечно, може да се забележи дека сите три случаи оперирани од епендимом без употреба на НФ имаат долготраен постоперативен престој. Еден од нив е со смртен исход после долготрајна хоспитализација од 104 дена. Другите два случаи се со 34 и 110 дена хоспитален престој поради појава на дополнителни компликации. Од друга страна, пациентот кој е опериран од епендимом во втората група пациенти со НФ, има само 7 дена постоперативен болнички престој со подобрен невролошки наод и отсуство на резидуа (Слика бр.11). Во литературата исто така се среќаваат студии кои докажуваат акумулација на натриум флуоресцинот во епендимомите и нивно јасно разликување од

околното ткиво. Бројот на пациенти оперирани од епендимомии во нашата студија е мал, но од податоците кои ги имаме, може да донесеме заклучок дека натриум флуоресцинот го подобрува оперативниот успех кај операциите на епендимомите. Слична компарација може да се направи и за олигодендроглиомите. Во првата група има пролонгиран хоспитален престој кај случаите оперирани од олигодендроглиом (14, 15, 11, 60 и 12). Додека пак случајот опериран со НФ во втората група има 7 дена болнички престој. Еден момент кој може да допринесе за поголема ефикасност е фактот што олигодендроглиомите од понизок степен често се добро диференцирани и тешко се разликуваат од околното ткиво. Својството на натриум флуоресцинот да се акумулира во туморско ткиво може во вакви случаи значително да помогне при диференцијација од мозочниот паренхим. Во случаите на олигодендроглиомии, повторно немаме доволен број пациенти за да донесеме поверодостоен заклучок, но од претставените податоци може да се наведе дека натриум флуоресцинот е корисен при операции на ваков тип тумори. Средната вредност на деновите на болнички престој за пациенти оперирани од глиобластоми без употреба на НФ е 12.8. Во втората група пациенти оперирани од глиобластоми со НФ, средната вредност е 8.7. Овие вредности укажуваат на подобар оперативен успех кај пациенти оперирани од ГБМ со натриум флуоресцин. Статистички разликата помеѓу контролната и испитуваната група покажа значајност (Mann-Whitney U, $p < 0,001$).

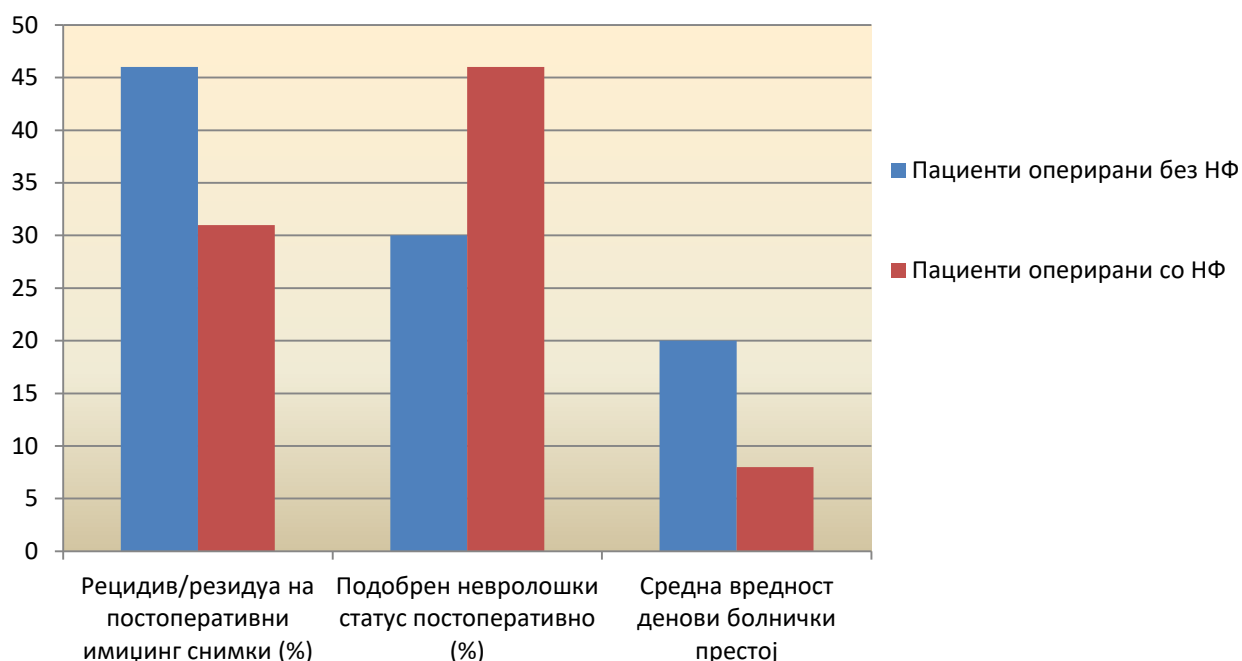
5.3 Оперативни предизвици при употреба на натриум флуоресцин

5.3.1 Употреба на натриум флуоресцин кај бенигни тумори

Во модерната неврохирургија општо е прифатена употребата на натриум флуоресцинот (НФ) при операции на малигни тумори на мозок, додека пак за **бенигните тумори** има мал број на студии кои го докажуваат позитивниот ефект од употреба на НФ. Една од нив е студијата на Минкин и соработниците во која е аплицирано висока доза на НФ (20мг/мк) кај примарни нискостепени невроепителни тумори при што операциите се извршени под бела светлина. Испитани се 11 пациенти, од кои во 10 случаи е овозможена целосна ресекција. Во единствениот случај каде не е комплетирана ресекцијата, туморектомијата е

прекината поради инволвираност на виталните структури [41]. Понатаму, клиничката студија на Силва и соработниците го анализира својството на натриум флуоресцинот да се акумулира во бенигните тумори на черепната база. Испитани се 6 пациенти кај кој после идентификување на туморската капсула аплицирано е венски 1г НФ. После 10 минути забележано е пожелтување на туморот. Овие промени се снимани под бела светлина и анализирани со цел да се донесе заклучок за акумулацијата на натриум флуоресцинот во бенигните тумори на глава. Позитивниот резултат отвара ново поле за истражување и ја проширува употребата на натриум флуоресцинот [42]. Во нашата клиничка студија ги имаме споредено резултатите од 26 пациенти оперирани од бенигни тумори на мозок без НФ и 13 пациенти со употреба на натриум флуоресцин. Од 26 пациенти во првата група кај 12 е регистрирано туморско ткиво на постоперативните имиџинг снимки. Процентуално претставено тоа е 46% од случаите. Во втората група пациенти оперирани со НФ рецидив/резидуа е присутен кај 4 од 13 случаи, односно во 31%. Понатаму, во првата група има 8 од 26 подобрени невролошки наоди, додека пак во втората 6 од 13 случаи оперирани со НФ биле со подобрен невролошки наод. Средна вредност на болнички денови кај пациентите оперирани без НФ од бенигни тумори изнесува 20.3. За разлика од нив, средна вредност на болничките денови кај пациентите оперирани од бенигни тумори на мозок со НФ е 8.4. (Дијаграм бр.12).

Споредба на пациенти оперирани од бенигни тумори со и без натриум флуоресцин



Дијаграм бр.12. Споредба на пациенти оперирани од бенигни тумори со и без натриум флуоресцин.

Иако натриум флуоресциот рутински не се употребува при операции на бенигни интракранијални тумори, резултатите од наша студија и од студиите дискутирани погоре, укажуваат на позитивен ефект од негово користење за време на оперативните зафати. За време на оперативните интервенции, забележавме неколку предности на натриум флуоресциот кои ја продолжија туморската ресекција кај бенигните тумори и го олеснија нивното отстранување. Еден пример за тоа е лоцирањето и **отстранувањето на дуралната опашка при операции на менингеоми**. Често дуралната опашка е тешко достапна и видлива под бела светлина. Со употреба на НФ под жолта светлина можевме да го забележиме дуралното задебелување во континуитет со туморот. Штом се докаже дека нема околни витални структури, целиот задебелен сегмент може да се отстрани (слика бр. 9). На тој начин се оневозможува повторен брз пораст на менингеомот. Истиот момент е забележан и од Де Силва и соработниците кои презентирале 6 случаи на конвекситетни менингеоми со дурална опашка. Во сите случаи натриум

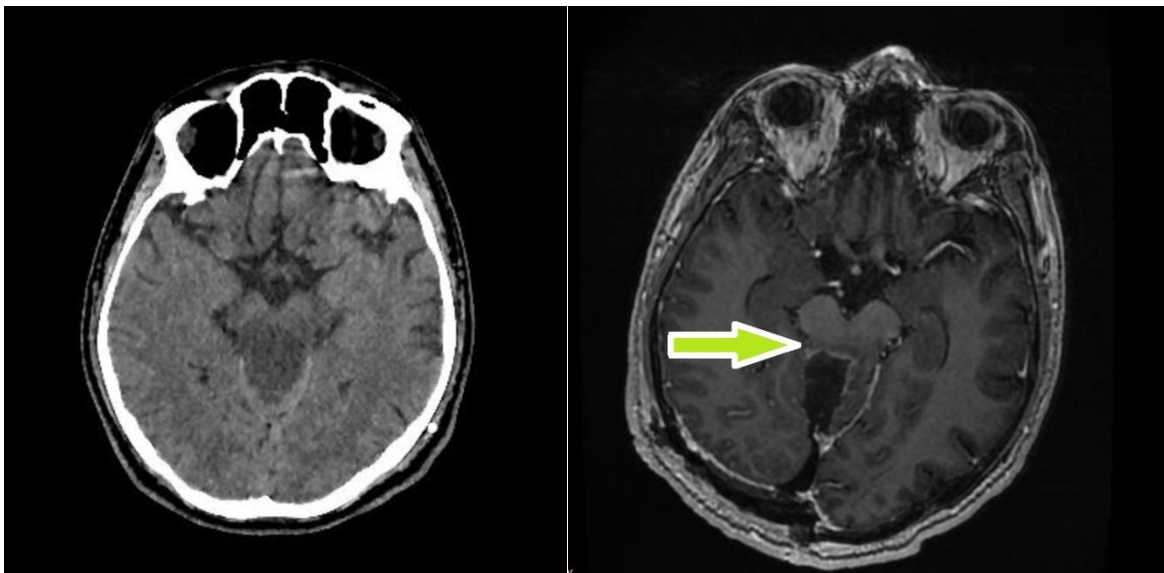
флуоресциот помогнал во идентификација и ресекција на дуралните продолжетоци со што се овозможила целосна ресекција [43]. Друга предност е локализирањето на туморот. Иако менингеомите јасно се разликуваат од околното ткиво, во некои случаи се локализирани на потешко достапни места. Во такви случаи од голема корист е контрастно средство кое со својата флуоресценција правилно ќе го насочи хирургот.

Понатаму, пациентите оперирани од **епендимомии** беа претставени во првата група како случаи со значајни постоперативни компликации, додека пациентот во втората група е со добар оперативен исход (Слика бр.11). Иако епендимомите се тумори кои се разликуваат од околните структури по нивната растреситост и боја, сепак често нивното лоцирање знае да биде проблематично. Во такви случаи натриум флуоресциот е од големо значење поради неговиот голем афинитет кон патолошкото ткиво. Позитивно искуство со употреба на НФ при операции на епендимомии во 4тата комора е објавено од Боши Андреа и соработниците. Тие испитувале 6 пациенти со епендимомии во четврта комора и го докажале корисното својство [44].

Пилоцитичните астроцитомии во втората група се претставени со два случаи. Локализирани во четврта комора, двата случаи беа во непосреден контакт со мозочното стебло. Разграничувањето од мозочното стебло под жолта светлина со натриум флуоресцин е органичено. Мозочното стебло препокриено со коморен епендим дава одблесок со ист интензитет како и туморот (Слика бр.13). Ова претставува еден од недостатоците при употреба на НФ и треба особена внимателност при операции на задна черепна јама. Сепак во претставените случаи, беше јасно делинеирано туморското ткиво од околните анатомски структури, но поради непосредниот контакт со мозочното стебло се пристапи кон суптотална ресекција (Слика бр.14).



Слика бр.13. Интензивно пребојување на мозочното стебло со НФ под жолта светлина кое може погрешно да го насочи хирургот. Белата стрелка го означува мозочното стебло. Лево од него се наоѓа туморот под церебеларната хемисфера.

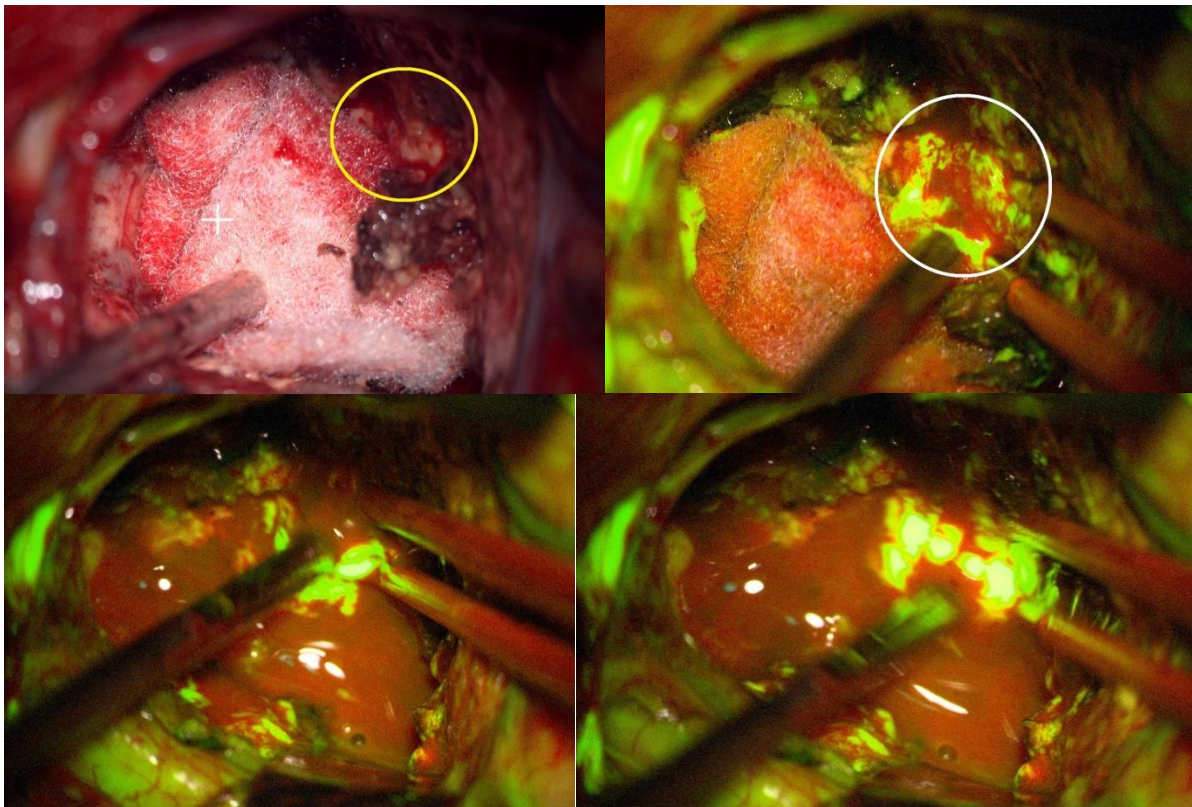


Слика бр.14. Предоперативна КТМ со контраст и постоперативна МРИ со контраст кај пациенти со субтотална ресекција на пилоцитичен астроцитом поради силна адхерентност на туморот со мозочното стебло. Зелената стрелка ја означува туморската резидуа.

5.3.2 Употреба на натриум флуоресцин кај малигните тумори

Малигните тумори имаат јасна флуоресценција докажана во голем број на студии. Резултатите прикажани и анализирани предходно го потврдуваат и оправдуваат користењето на НФ при операции на малигни мозочни тумори. Во текстот подолу ќе бидат дискутирани некои позитивни и негативни карактеристики на контрастното средство при операции на мозочни малигноми.

За време на оперативниот третман на **глиобластомите** во група два од оваа докторска студија, забележани се одредени предности и недостатоци во однос на употребата на натриум флуоресциот. Главната предност е пронаоѓањето на малигни сегменти од туморот „скриени“ во рабовите на оперативниот кавум после отстранување на најголемиот дел од туморот. На овој начин се продолжува туморската ресекција и се подобрува оперативниот успех. Во втората група кај пациентите оперирани со НФ во неколку наврати контрастното средство ја продолжи ресекцијата (Слика бр. 15).

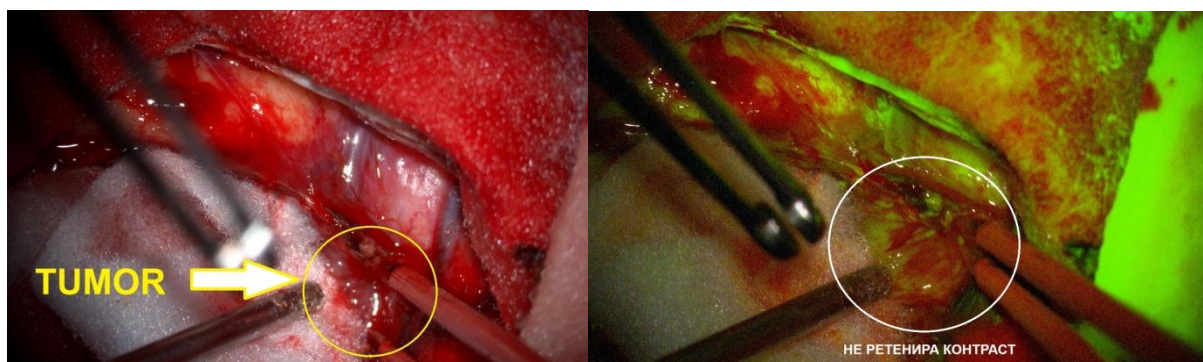


Слика бр.15. Резидуа на сидот од оперативниот кавум која под конвенционална бела светлина не изгледа како туморско ткиво (обележана со жолт круг), додека под жолта светлина дава силна флуоресценција (обележана со бел круг). Последните две слики ја покажуваат продолжената ресекција и правилната насока на натриум флуоресциот.

Комплетна туморската ресекција во оперативниот кавум често е предизвик. После отстранување на најголемиот дел од туморот (Debulking) хирургот се стреми кон разграничување на остатокот од малигното ткиво од мозокот и дефинирање на границите. Овој момент не ретко е отежнат под жолта светлина поради излевањето на циркулирачкиот натриум флуоресцин во

оперативната празнина. Малите фрагилни крвни садови лоцирани во или околу туморот ја излеваат крвта и врз туморозното и врз здравото ткиво. Поради тоа, под жолта светлина празнината може да се прикаже целосно со флуоресценција и на тој начин не може да се идентификуваат останатите малигни островца. Овој недостаток може да се избегне доколку хирургот биде задржан во една насока се додека не види здрав мозочен паренхим кој не е флуоресцентен. На тој начин ќе биде сигурен за туморските граници. Користењето на памучни газы исто така може да помогне поради тоа што тие имаат способност да ја апсорбираат излеаната крв во оперативната празнина а со тоа и да го „исчистат“ излеаниот натриум флуоресцин.

Во истиот контекст, забележани се ткива во оперативниот кавум кои прикажуваат јасни карактеристики на малигно ткиво, но и покрај тоа **не ретенираат контраст** и не даваат флуоресценција под жолта светлина. Овој недостаток е тешко разбирлив и побудува степен на недоверба во флуоресцентните техники. За да се потврди овој недостаток, ткивата кои биле високо суспектни за малигнитет, а не давале флуоресцентен одблесок, биле пратени за патохистолошка верификација. Во некои случаи потврдено е малигно ткиво (слика бр.16). Од тука произлегува прашањето: зошто не атенуирале натриум флуоресцин и зошто не дале флуоресцентен одблесок.



Слика бр.16. Ткиво високо суспектно за малигно не акумулира натриум флуоресцин и не дава флуоресцентен облесок под жолта светлина.

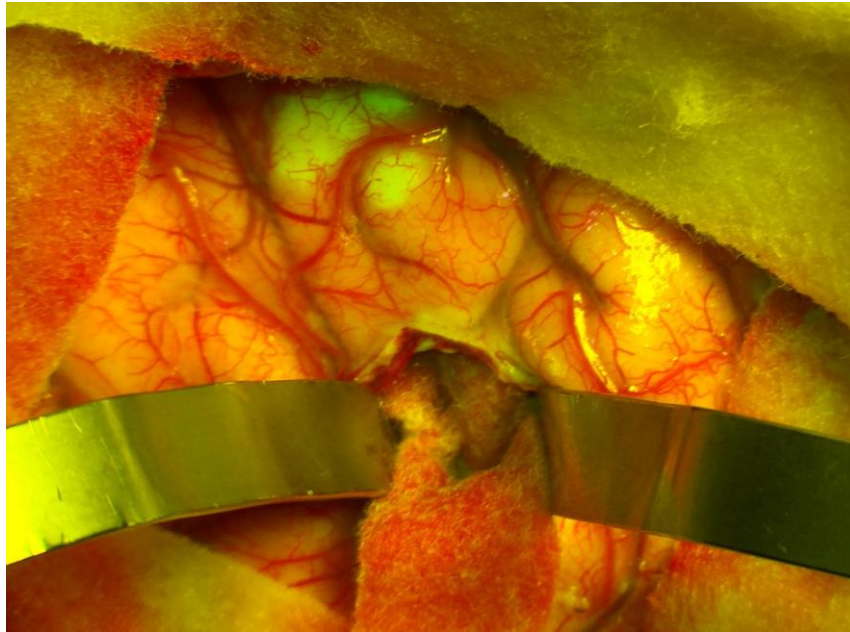
Конкретен одговор на ова прашање не може да се даде, но теоретски постојат неколку објаснувања. **Радионекрозата** може да имитира малигно ткиво на предоперативните имиџинг снимки. Теоретски натриум флуоресцилот би требало да биде во голема количина присутен и во некротичното ткиво поради

деструираната крвно-мозочна бариера. Но од друга страна акумулацијата на натриум флуоресцинот зависи и од неоваскуларизацијата во малигните ткива [45]. Во нашата студија има еден случај кај кој патохистолошката дијагноза потврди некроза. Оперативниот тек на истиот случај не беше различен од оперативниот тек на глиобластомите. Исто така забележавме флуоресценција скоро идентична на малигната. Од ова искуство, може да заклучиме дека радионекрозата може да имитира малигно ткиво кое во најголем дел акумулира натриум флуоресцин и дава силна флуоресценција под жолта светлина. Сепак, за да се докаже афинитетот на натриум флуоресцинот кон некротичното ткиво и неговата флуоресценција, потребни се поголем број на студии. Друга причина за „немо“ малигно ткиво под жолта светлина може да биде минимална деструкција на крвно-мозочната бариера од некои брзо-растечки високо-градусни глиоми. Иако имаат заеднички карактеристики, глиомите пројавуваат и разновидност во одредени случаи. Па така, може да се презентираат глиоми од висок степен со помала неоваскуларизација и сочувана крвно-мозочна бариера (КМБ). Овој податок може да го објасни фактот што некои малигноми не даваат флуоресцентна светлина под жолто светло. Понатаму, Муска Беатрис и соработниците со екс виво и ин витро анализи имаат донесено заклучок дека натриум флуоресцинот се акумулира и во имуните клетки [46]. Тоа може да ја намали неговата концентрација во малигното ткиво и последователно на тоа и на флуоресценцијата. Метастатските тумори се појавуваат во различна форма. Кај одредени случаи може да пројават намалена проодност на КМБ и намалена екстравазација на натриум флуоресцинот. Сите овие наведени состојби можат да допринесат за намалена акумулација на натриум флуоресцинот во малигното ткиво и да не дадат флуоресцентна светлина под жолт филтер на оперативниот микроскоп.

Неврохирургот кој употребува натриум флуоресцин интраоперативно мора да биде запознаен детално со практичната примена. Промената на филтер означува ново видно поле со поинаква бранова должина. Поради тоа потребно е окото да се адаптира на промената. Благодареејќи на брзата адаптивна особина на човечкото око тоа се случува во делови од секунда. Сепак, важно е да се истакне дека после промената на филтерот, потребно е хирургот да биде особено внимателен првите две до три минути. После ова

време, човечкото око достигнува максимална адаптација и делинеацијата станува подетална. Честото менување филтер може минимално да ја поремети перцепцијата за бои и со тоа да го намали хируршкиот фокус кон флуоресцентните ткива. Поради тоа се препорачува ресекцијата под жолт филтер да трае колку што е можно подолго.

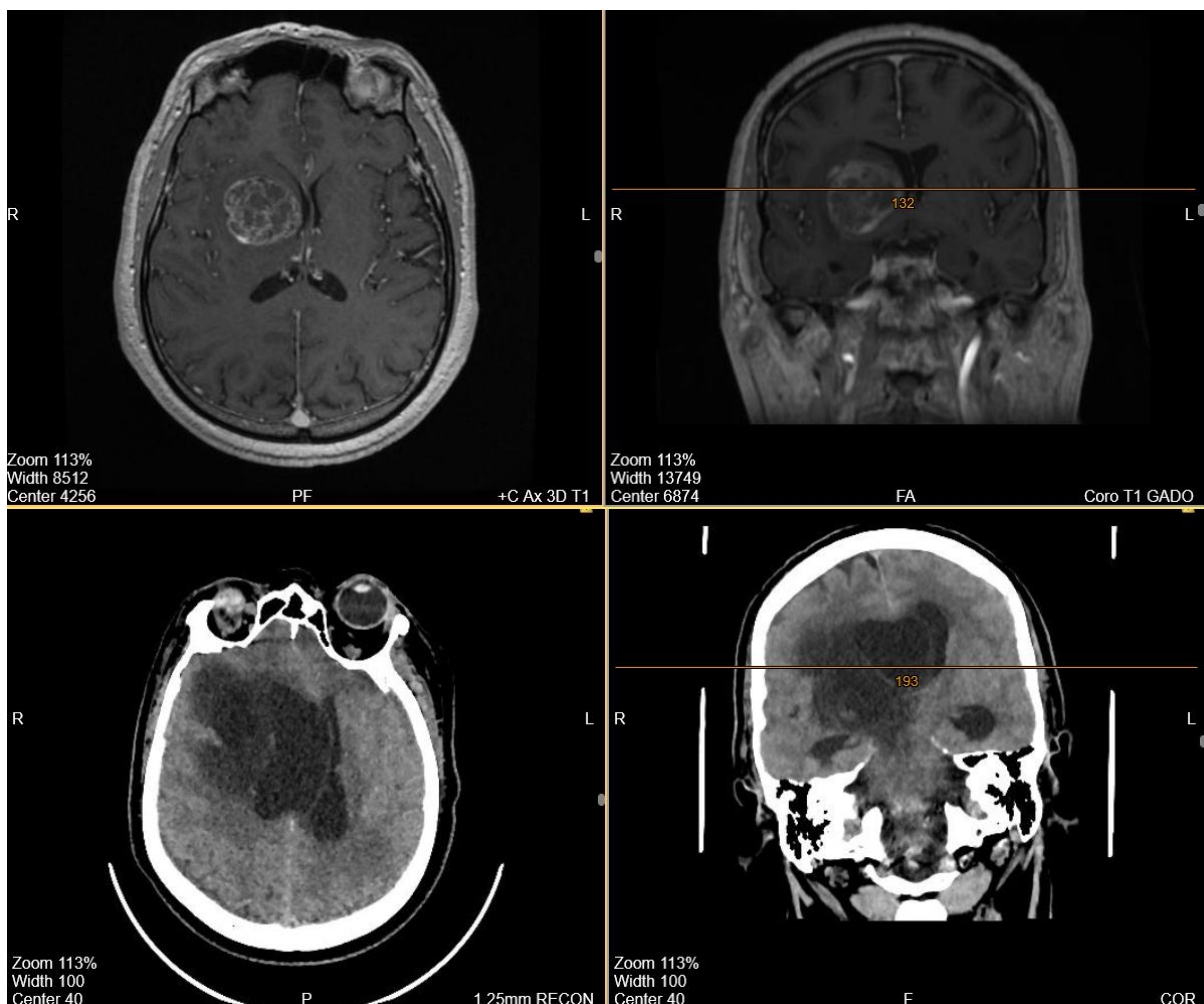
Во некои случаи регистрирана е појава на кортикално пребојување на мозочниот паренхим. Често пати конвекситетните глиоми (поретко тие со највисок степен) тешко се разликуваат од мозочното ткиво. Во овие случаи флуоресценцијата на туморот е од клучно значење за распознавање. Доколку туморот ретенира контраст, диференцијата ќе биде јасна под жолта светлина. Во поголемиот број случаи очекувањата беа исполнети и натриум флуоресциот помогна во одредувањето на туморските граници. Сепак, во одредени случаи под жолт филтер се најде на дифузна флуоресценција по конвекситетот (Слика бр.17). Со тоа, локализацијата на туморот е отежната и дискутибилна. Мултипните флуоресцентни островца можат погрешно да го насочат хирургот да ја продолжи коритикотомијата и во здрави мозочни зони. Една причина за неправилно распоредената флуоресценција по конвекситетот може да бидат микроваскуларните трауми настанати при краниотомијата. Овие микротрауми доведуваат до екстравазација на натриум флуоресциот и пребојување на мозокот и пиа матер. Тие најчесто се лоцирани на крајните места од краниотомијата каде инструментариумот може лесно да направи несакани ткивни оштетувања. Исто така можат да бидат и околу конвекситетните вени кои се фрагилни и лесно може да дојде до нивно повредување. Во овие случаи, единствениот начин за одредување туморско ткиво е со претпоставка за неговата местоположба. Туморот вообичаено има централна местоположба во експонираниот мозок во рамка на краниотомијата и има поправилни граници. Микротраумите кои исто така даваат флуоресценција, се лоцирани на краевите од краниотомијата и имаат неправилна дифузна форма. Опишаниот механизам е опишан и во литературата, но не е сеуште докажан.



Слика бр.17. Дифузно пребојување на мозочниот кортекс без јасна туморска локација кај пациентка од испитуваната група оперирана од глиобластом.

Нашето искуство во однос на користењето натриум флуоресцин при операции на **метастатски тумори** на мозок покажа дека неговото користење е оправдано кај оваа патологија. Неврохирурзите во светот кои оперираат со ова контрастно средство делат еднакво мислење спрема досега објавените научни трудови од истата област. Сите се согласни дека натриум флуоресциот појасно ги демаркира малигните граници и овозможува попрецизна тотална ресекција на туморот. Тоа го потврдува и студијата на Окуда Такеши и соработниците во која комплетна ресекција на метастатскиот тумор со употреба на НФ е овозможена кај 31 од 36 пациенти [47]. Процентуално тоа е во 86% од случаите. Во нашата студија има 7 пациенти во втората група оперирани од метастатски тумори со натриум флуоресцин. Од нив во 5 случаи е изведена комплетна туморска ресекција. Процентуално тоа се 71% од случаите. Еден таков случај е прикажан на слика број 18 каде натриум флуоресциот помогна значително во прикажувањето туморски граници кај метастатски тумор лоциран централно до базалните ганглии. Со прецизна делинеација, сочувани се централните сиви маси и постигната е комплетна ресекција на туморот. Спротивно на тоа, доколку се анализираат податоците може да се забележи дека во три случаи невролошкиот наод е влошен и хоспитализацијата продолжена. Овој исход е тешко да се препише само на

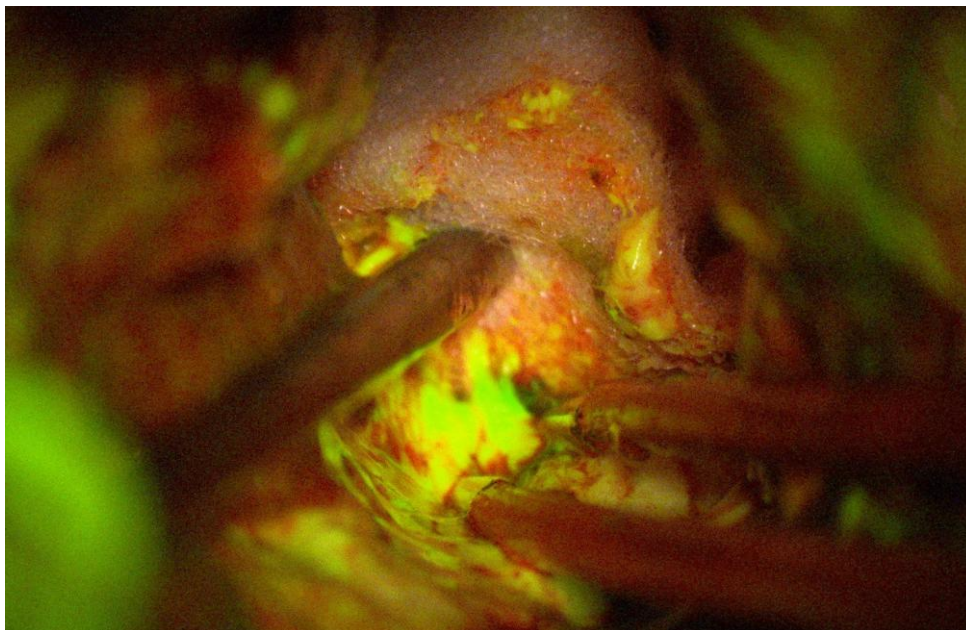
употребата на НФ интраоперативно, поради агресивната природа на метастатските тумори. Дискутабилно е колку стапката на преживување кај овие тумори зависи од степенот на ресекција. Стапката на преживување во модерната медицина е продолжена со постоперативната хемотерапија и зрачна терапија за 3 до 6 месеци [5]. Поради тоа корисноста од употребата на НФ кај операции на метастази е потешко да се процени. Бројот на пациенти е мал за да се донесе заклучок за корисноста од употреба на НФ кај метастатски тумори, но нашето интраоперативно искуство го потврдува позитивниот ефект.



Слика бр.18. Комплетна ресекција на метастатски мозочен тумор со помош на флуоресцентна техника со натриум флуоресцин.

Метастатските тумори во нашата студија се со потекло од карцином на колон, карцином на дојка, карцином на бели дробови и малигни меланом. **Малигниот меланом** е тумор кој е особено осетлив на контрастното средство и

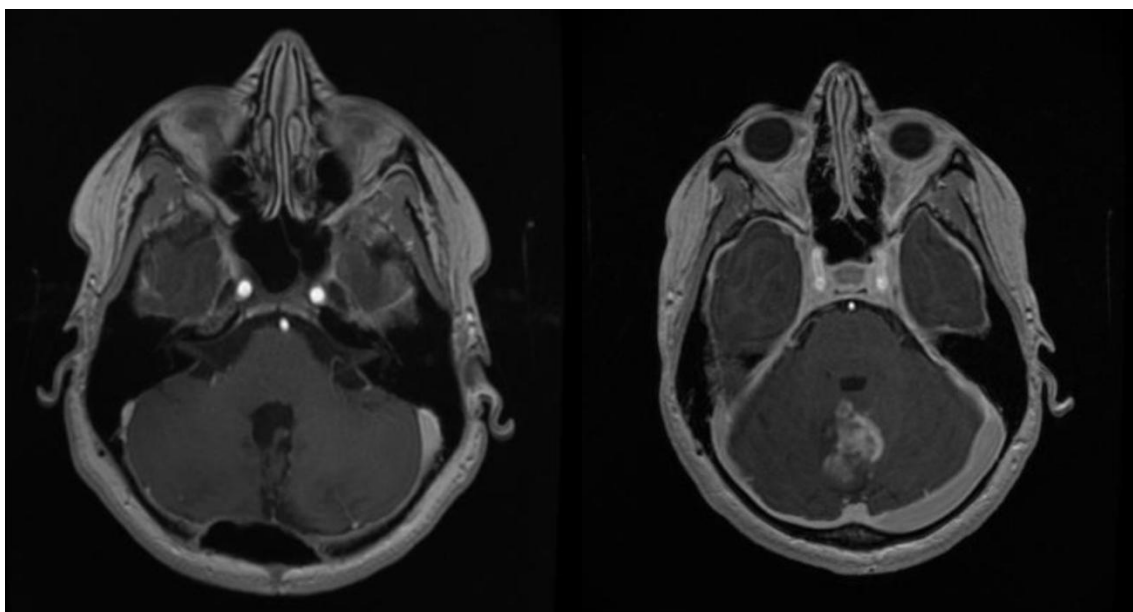
овозможува целосно отстранување со што може да допринесе со продолжен животен век. Но сепак меланомот е црн по боја и овозможува да се идентификува и без употреба на контрастно средство. Во еден случај на меланомска метастаза во втората група пациенти аплициран е натриум флуоресцин за процена на неговите карактеристики и корисното својство. Почетната туморектомија беше јасна и под конвенционално светло поради црната боја на туморот. Но неправилната форма на туморот беше причина за покривање на одредени сегменти со мозочен паренхим и нивно отежнато откривање. Во тие моменти флуоресценијата на туморот помогна во идентификување и отстранување на крајните сегменти (Слика бр.19). Во студијата на Тунчкале со соработниците е нотирано дека употребата на натриум флуоресцин била бескорисна во два случаја на метастатски тумор од групата на cystic AC adenocarcinoma и кај метастатскиот меланом. Сепак фактот што мислењето е засновано врз два случаи, укажува на тоа дека има потреба од поголем број на пациенти за поконкретна констатација [48].



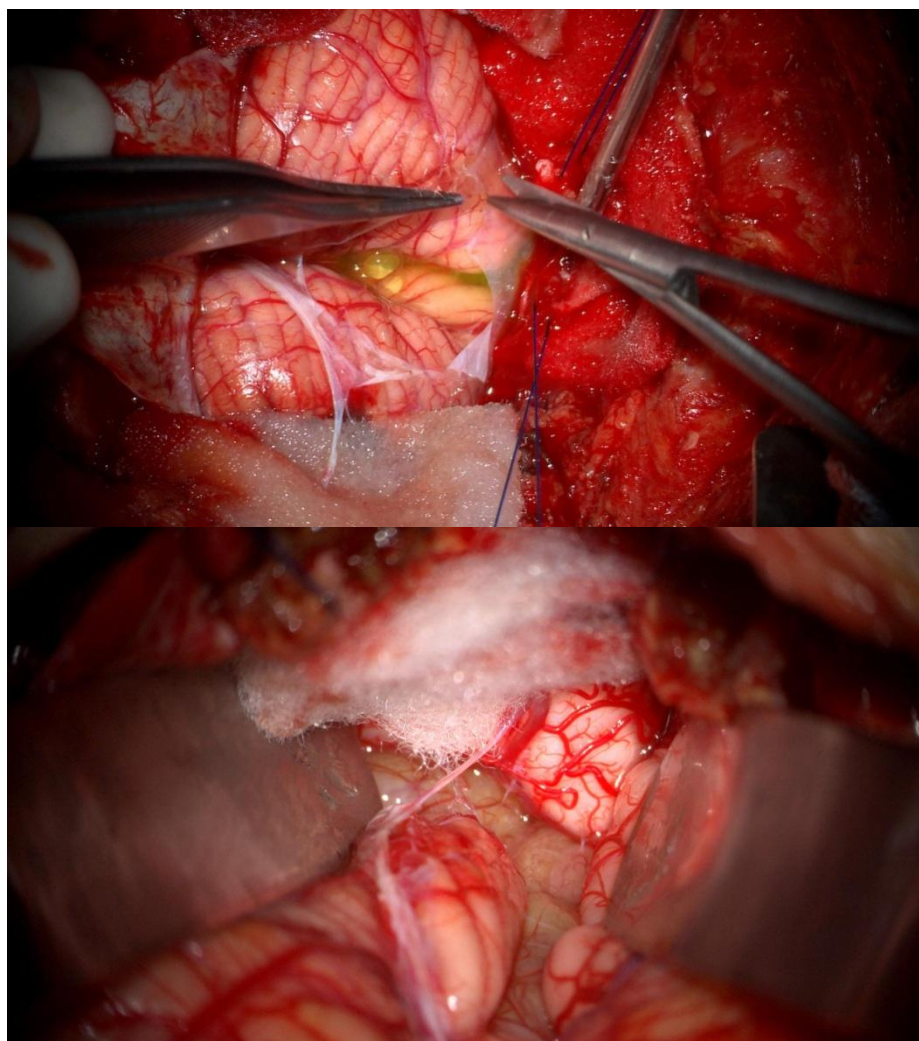
Слика бр.19. Флуоресцентен малигни сегмент на метастатски тумор тешко препознатлив под стандардна бела светлина

Туморите во задна черепна јама се голем предизвик во модерната неврохирургија и секој додаден елемент кој може да помогне во нивна

локализација, дисекција и ресекција е прифатлив. Во оваа докторска студија тоа се пилоцитичните астроцитомии, медулобластомите и метастатските тумори. **Медулобластомите** во нашата студија прикажуваат отсуство на туморско ткиво на постоперативните снимки (Слика бр. 20). Во првата група нема пациенти со медулобластоми за споредба. Еден случај има влошен невролошки наод постоперативно, кој е поврзан со синдромот на голема декомпресија во задната черепна јама. Во сите три случаи медулобластомите интензивно се пребоени и јасно се ограничени од околното ткиво. Во еден случај дадено е 10мг/кг НФ (наместо стандардната доза од 5мг/кг) при што е забележано дека туморот е пожолтен и на стандарна бела светлина (Слика бр.21). Ова својство овозможи дополнително олеснување на делинеацијата и дисекцијата од анатомските структури и без употреба на жолтиот филтер на оперативниот микроскоп, без да пројави било какви негативни последици. Сите три случаи во нашата студија беа педијатриски, што ја потврдува безбедната и корисната употреба и кај младата популација. Позитивно искуство од употреба на НФ за медулобластоми е споделено и во светската литература. Во студијата на Фалко и соработниците се анализирани 9 случаи на медулобластоми оперирани со флуоресцентна техника со натриум флуоресцин. Од нив во 8 случаи е постигната целосна ресекција и како заклучок е донесено дека НФ е корисно средство при операции на медулобластоми [37]. Исто така Паула Алказар и соработниците имаат објавено позитивно искуство со три случаи на педијатриски малигни тумори оперирани под жолта светлина со НФ [49]. Од погоре наведеното може да се заклучи дека натриум флуоресциот ја продолжува ресекцијата кај операциите на медулобластоми и треба да се земе во предвид неговата употреба секогаш кога е возможно.



Слика бр.20. Целосна ресекција кај медулобластом во задна черепна јама.

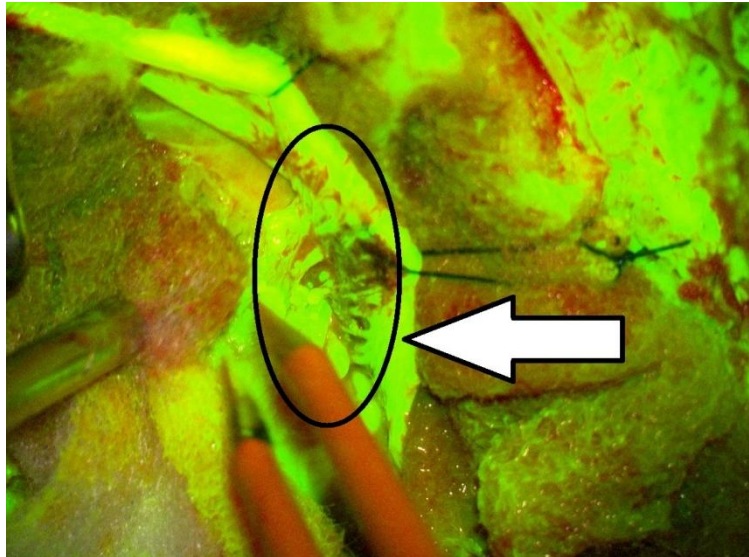


Слика бр.21. Пожолтување на медулобластом под стандардна бела светлина

на оперативен микроскоп после аплицирање на двојна доза натриум флуоресцин.

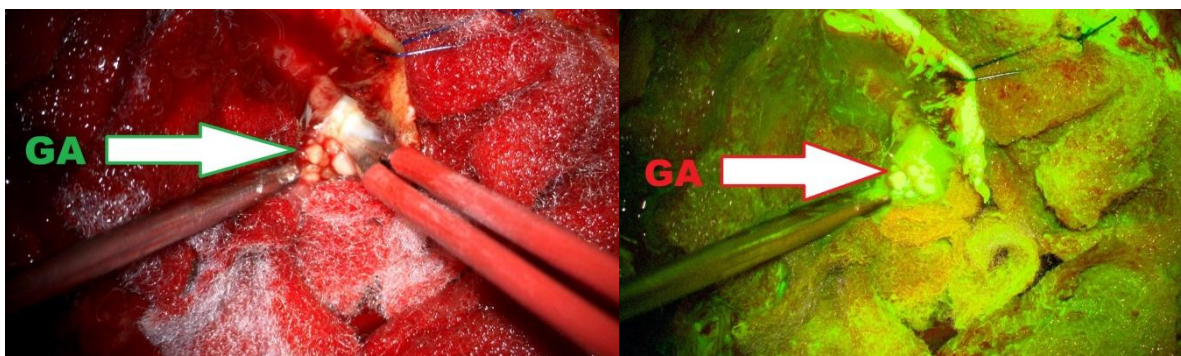
5.3.3 Флуоресценција во различни ткива

Од горе наведените резултати треба да се забележи дека од три случаи на рецидив/резидуа кај пациенти оперирани од ГБМ со НФ, два се рецидивни случаи. Генералното правило во хирургијата дека секоја наредна операција е посложена, се однесува и за операциите на ГБМ во неврохирургијата. Најголем причинител за сложеноста на овие операции се **адхезиите**. Овие фиброзни структури имаат својство да даваат флуоресцентен одблесок под жолта светлина на оперативен микроскоп. Како резултат на тоа, туморските граници стануваат нејасни (Слика бр.22). Овој недостаток е можен причинител за брзиот рецидив и не целосна туморска ресекција. Точниот механизам на акумулирање на контрастно средство во адхезиите е непознат, но фактот дека и дуралната обвивка дава ист флуоресцентен одблесок, насочува на афинитет кон фиброзно ткиво. При тоа често пати тешко се забележува разлика помеѓу адхезиите и мали премостувачки крвни садови. Во неискусни раце, може да дојде до нивен раскин и непосакувано крварење со нарушена циркулација во одредени регии. Единствениот начин да се надмине овој недостаток е често да се менува жолтата и белата светлина на оперативниот микроскоп за побезбедна и посигурна проценка. Апликацијата на помали дози од 3-4мг/кг кај рецидивни случаи може исто така да дојде во предвид за да ја намали флуоресценцијата, но потребни се поголем број на податоци за да се докаже оваа претпоставка.



Слика бр. 22. Адхезии под жолта светлина при операција на рецидивен ГБМ

Понатаму, постојат и други анатомски структури кои акумулираат НФ и даваат флуоресценција на жолта светлина, а не се дел од патолошко ткиво. **Гранулационите тела (Granulationes Arachnoideales (GA))** акумулираат НФ и силно светат под жолт филтер на оперативниот микроскоп (слика бр. 23). Иако, јасно се разликуваат под конвенционална светлина и имаат позната локација, нивното присуство мора да се земе во предвид за време на парасагитални туморектомии под жолта светлина. Нивната флуоресценција може грешно да го наведе хирургот и да дојде до повреда на големите венски синуси. Поради тоа натриум флуоресциот треба внимателно да се користи кај парасагиталните процеси.



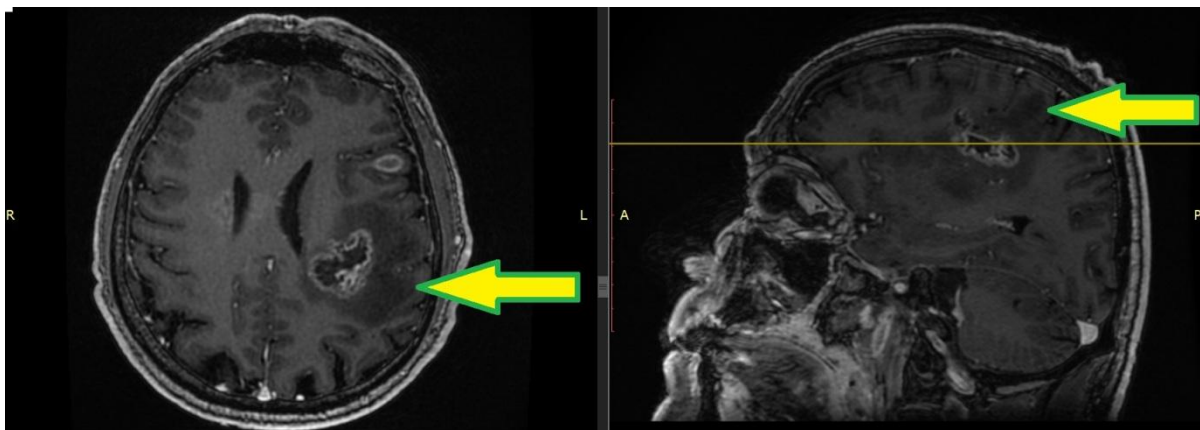
Слика бр.23. Гранулациони тела (GA) под конвенционална и флуоресцентна светлина интензивно акумулираат натриум флуоресцин.

Друга анатомска структура која атенуира контрастно средство е **дура матер**. Оваа карактеристика е веќе позната во литературата и поради нејзината јасна локација општо прифатено е дека не предизвикува посебен проблем. Сепак, ја отежнува употребата на НФ кај менингеомите и туморите на базата од черепот. Во оваа докторска студија резултатите укажуваат на позитивно искуство со операциите на менингеоми со НФ, но истиот степен на флуоресценција на дурата и туморот ја ограничува оваа техника. Често не е корисна за дефинирање на туморските граници, но помага при откривање и потврдување на туморско резидуално ткиво.

Епендимот кој ги обложува коморите има својство да акумулира натриум флуоресцин и да даде силна светлина под жолта светлина. Хирургот треба да го има ова во предвид кога станува збор за интравентрикуларни тумори, тумори во задна черепна јама и тумори во непосреден контакт со вентрикуларниот систем. Понатаму, во коморниот систем **плексус хориоидеус** е структура која дава силен флуоресцентен одблесок. Богатата крвно-садовна и фиброзна мрежа атенуира контраст и под жолта светлина може да имитира туморско ткиво. Кај интравентрикуларни тумори оваа структура треба секогаш да се земе во предвид. Иако, нејзиното повредување не е поврзано со невролошки дефицити, сепак може да доведе до непосакувани компликации.

Особено важна дискусија во денешната неврохирургија претставува акумулацијата на натриум флуоресциот во **мозочниот перитуморозен едем**. Некои автори се на ставот дека едемот не ретенира контраст и не свети, додека пак други укажуваат на спротивното. Во испитуваната група след завршената ресекција кај некои случаи на малигноми се појави ткиво кое делумно се боеше со контрастно средство. Ова ткиво се разликуваше од здравиот мозочен паренхим и од малигното ткиво. Судејќи по неговата локација и поврзаноста со малигните тумори сметаме дека се работи за мозочен перитуморозен едем. Едемот има значајна улога во постоперативниот невролошки статус на пациентот. Привременото подобрување на пациентите со глиобластоми после антиедематозна терапија со манитол и дексаметазон се должи токму на намалување на едемот. За време на оперативниот зафат неопходно е сочуван перитуморозниот мозочен едем поради тоа што неговото оштетување би значело деструкција на нервно ткиво и нов невролошки

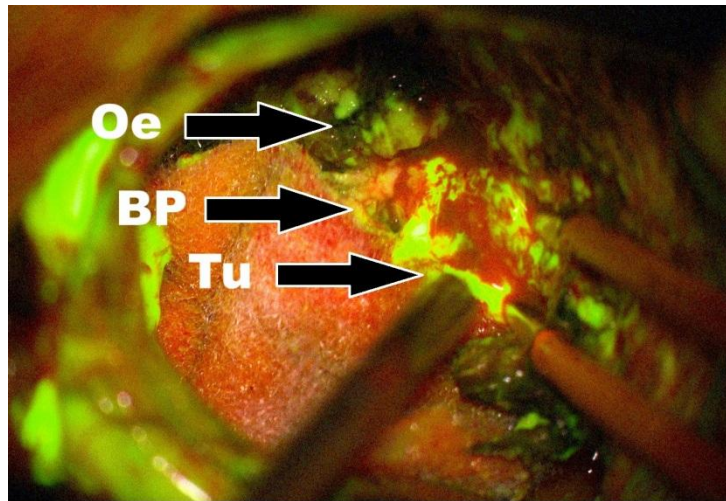
дефицит. Од друга страна, негово повлекување, без механичко оштетување може да допринесе за повраток на некој дел од невролошкиот дефицит претставен на предоперативниот преглед (Слика бр.24).



Слика бр.24. Жолтата стрелка го означува перитуморскиот едем кој ги предизвикува невролошките дефицити во моторната зона.

За да се одговори на прашањето дали перитуморскиот едем ретенира натриум флуоресцин или не, треба да биде потполно разјаснет точниот механизам на натриум флуоресценска акумулација. Денес, сеуште овој механизам не е во целост разбран на атомско и молекуларно ниво. Едни автори сметаат дека натриум флуоресцинот не навлегува во туморските клетки и се акумулира во околната клеточна средина, додека пак други сметаат дека навлегува во клетките. Од достапните податоци во литературата, прифатено е дека натриум флуоресцинот се акумулира во ткивата каде има нарушена крвно-мозочна бариера. Во едематозното ткиво очекувано е да има нарушена крвно-мозочна бариера. Поради тоа, се разликува од мозочниот паренхим кој има зачувана крвно-мозочна бариера и не атенуира воопшто контраст. Од друга страна, туморот прави многу поголема деструкција на крвно-мозочната бариера и очекуваме да има поголема атенуација. Доколку се докаже теоријата за интраклеточна акумулација на НФ, тогаш имаме дополнително објаснување за силната флуоресценција на малигното ткиво. Како резултат на претходно наведеното, наш заклучок е дека мозочниот едем делумно атенуира контраст и дава слаба блескавост под жолта светлина (Слика бр.25). Флуоресценцијата на мозочниот едем е посилна од истата на здравиот мозочен паренхим, а е послаба од таа на туморозното ткиво. Сепак, потребен е поголем број на студии околу оваа специфична проблематика, поради тоа што заштитување и

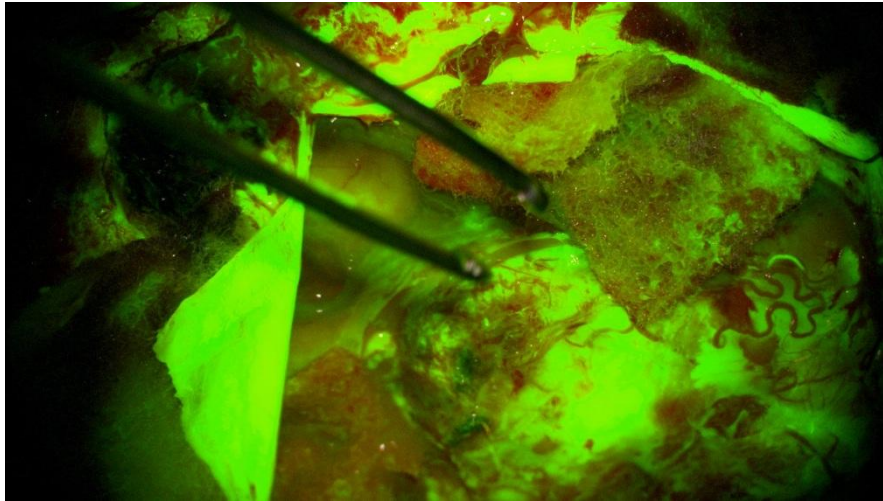
регенерирање на едематозното мозочно ткиво допринесува за значаен постоперативен успех.



Слика бр.25. Oe = edema, BP = Brain Parenchyma, Tu = Tumor. Туморозното ткиво свети најсилно. Потоа следен е мозочниот едем со делумна светлост. Здравиот мозочен паренхим не атенуира контраст и не дава одблесок.

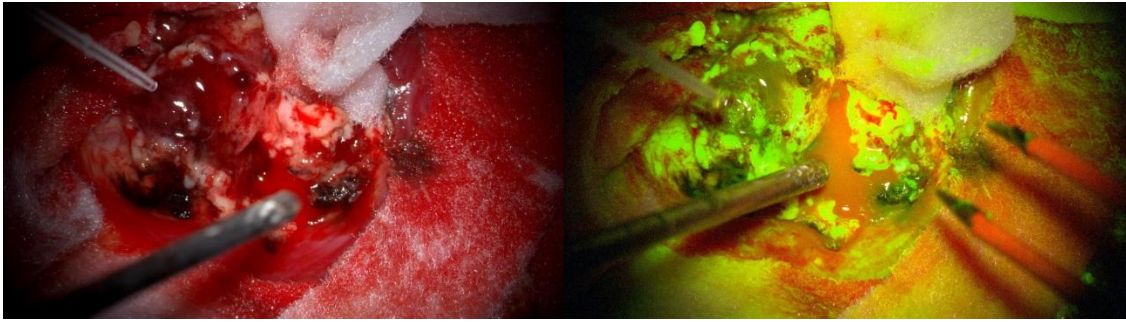
5.3.4 Делинеација

Последната колона на табела број 5 (**делинеација**) се однесува на хируршкото толкување за степенот на разграничување на туморското ткиво од здравиот мозочен паренхим. Се заснова врз личната забелешка на операторот за време на оперативниот третман под жолта светлина после апликација на натриум флуоресцин интравенски. Поради тоа, се работи за субјективна процена категоризирана во три групи. Во групата „јасна“ делинеација спаѓаат туморите кај кои границата помеѓу туморот и мозокот е видливо разграничена.



Слика бр.26. Јасно прикажана граница помеѓу здрав мозочен паренхим (лево) и туморозно ткиво (десно)

Јасното органичување ја продолжува безбедната ресекција и има директно влијание врз оперативниот успех. Во испитуваната група јасна граница помеѓу туморското и мозочното ткиво е регистрирано во 20 случаи. Процентуално тоа е 49% од сите случаи. Во 13 случаи хируршкиот тим забележал делумно јасна туморска граница. Тоа значи дека во 32% од случаите хируршкиот тим не бил целосно сигурен за крајните граници на туморот и флуоресцентната техника покажала лимитирачки својства. Делумно јасните граници не секогаш означуваат субтотална ресекција. Како што е напоменато и претходно, целосната ресекција зависи од повеќе фактори. Во 8 случаи субјективната забелешка на операторот била дека флуоресценцијата не одговарала со првичната предоперативна и *in vivo* интраоперативната процена (Слика бр.27). Причината за ова се анатомските физиолошки ткива кои акумулираат натриум флуоресцин и патолошките ткива кои не акумулираат натриум флуоресцин. Процентуално, тоа значи дека во 19% од испитуваната група хируршкиот тим сметал дека употребата на НФ не допринела до продолжена и безбедна ресекција на туморот.



Слика бр.27. Нејасно прикажување на туморските маргини под жолт филтер.

Глиобластомите (ГБМ) биле со јасно дефинирани граници во 6 случаи, делумно дефинирани во 4 и нејасно дефинирани во 3 случаи. Од трите случаи со нејасно дефинирани граници два се рецидивни. Овој податок одговара на предходните анализи и ја потврдува теоријата дека адхезиите и фиброзното ткиво кај рецидивите значително ја отежнува интерпретацијата на флуоресценција и дефинирањето на туморските маргини (Слика бр. 22). Кај глиобластомите има појава на рецидив кај 23% од случаите, само еден влошен невролошки наод постоперативно и средна вредност на хоспитални денови 8.7. Овие податоци укажуваат на тоа дека, и покрај делумната субјективна процена на делинеирањето, сепак флуоресцентната техника допринела за поголем број на целосни ресекции и го зголемила целокупниот оперативен успех. Понатаму, како претставници за бенигните тумори ќе биде анализирано хируршкото толкување на флуоресцентната метода кај менингеомите. Од резултатите предходно се забележува дека кај тројца пациенти е забележана јасна граница под жолта светлина, кај еден делумна и кај други тројца не се забележани јасни туморски маргини под жолт филтер. Рецидивните случаи и кај менингеомите ја отежнуваат интерпретацијата. Понатаму, менингеомите имаат ткиво преодно кон дуралните обвивки кое е тешко да се разграничи. Сепак, фактот што имаат 14% рецидив/резидуа на постоперативните имиџинг снимки и подобар целокупен оперативен исход укажува на тоа дека натриум флуоресциот треба да се употребува секогаш кога има можност и за операции на бенигни тумори. Хируршкото толкување во голем број од случаите не соодветствува со појавата на резидуа на постоперативните имиџинг снимки, постоперативниот невролошки наод, деновите на хоспитализација и целокупниот оперативен исход. Од тука може да се заклучи дека довербата во корисноста на натриум флуоресциот била послаба од неговиот позитивен

ефект врз целокупниот оперативен успех. Важно е да се додаде дека, овој аналитички дел од студијата служи за приказ на впечатокот кој хируршкиот тим го добива за време на оперативниот тек. За да се потврди, потребни се поголем број студии со објективно докажување на забелешките. Поради тоа, толкувањето на нашите резултати се заснова на нумеричките и статистичките податоци добиени од испитуваната група.

6. Заклучок

Натриум флуоресцинот е контрастно средство кое се користи за диференцирање на туморското во однос на здравото ткиво, во тек на оперативниот третман на пациенти со тумори на ЦНС. Корисниот ефект од употреба на натриум флуоресцин интраоперативно се потврди во оваа докторска студија кај високо градусните глиоми и метастатските тумори.

Флуоресценцијата под жолт филтер на оперативен микроскоп на ниско градусните глиоми кај пациентите во студијата овозможи јасна диференцијација на туморот при апликација на натриум флуоресцин во доза од 5 до 10мг/кг еден час пред туморектомијата. Натриум флуоресцинот во студијата се покажа како корисна метода и кај операциите на менингеоми во доза од 3 до 5мг/кг.

Флуоресцентното својство на натриум флуоресцинот во оваа студија овозможи прецизно лоцирање и идентификација и кај туморите со централна локализација во пет случаи.

Постоперативните контролни имиџинг снимки во испитуваната група покажаа помал степен на рецидивно и резидуално ткиво (26.83%) во однос на контролната група (46.67%).

Анализата на постоперативниот невролошки наод во студијата покажа незначително подобрување кај пациентите од испитуваната во однос на контролната група (51.22% во однос на 45%) и не достигна клиничка и статистичка важност.

Просечниот број на болнички денови од 12,15 кај испитувана група во однос на 18,53 кај контролната група, во студијата го потврди позитивниот ефект од употребата на натриум флуоресцин интраоперативно ($p < 0,001$).

Просечното едно годишно преживување кај пациентите оперирани од малигни тумори со флуоресцентна техника кај испитуваната група од 69.2%, во однос на 54.5% кај контролната, и две годишното преживување од 56% кај испитуваната во однос на 32.2% кај контролната група, го потврди позитивното

влијание од употребата на натриум флуоресцин врз продолжување на животниот век на болните.

Процентот на компликации од оперативниот третман во испитуваната група (27.5%) во однос на контролната група (35.6%), укажува на потребата од воведување на оваа флуоресцентна техника како стандардна метода за време на операциите на мозочните тумори.

Употребата на натриум флуоресцин кај операции на мозочни тумори бара дополнителна обука на неврохирурзите поради неговата специфичност и можни лажно позитивни резултати.

7. Литература

1. Wienert V, Lentner A, U. Böhler. Methodology and Application of Fluorescence Techniques in Dermatology. Springer eBooks. 1993 Jan 1;291–308.
2. von Wyss H. Zur Kenntnis der Epithelfärbung der Hornhaut. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 1882;20:303–7
3. Schebesch K, Brawanski A, Hohenberger C, Hohne J. Fluorescein sodium-guided surgery of malignant brain tumors: history, current concepts, and future projects. Turkish Neurosurgery. 2016;
4. Shinoda J, Yano H, Yoshimura SI, Okumura A, Kaku Y, Iwama T, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. Journal of Neurosurgery. 2003 Sep;99(3):597–603.
5. Greenberg M. Handbook of neurosurgery. 9th edition. New York: Thieme; 2020.
6. Gittleman H, Lim D, Kramer JA, et al. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003–2007. Neuro-Oncology. 2016 Feb;18(2):155-164
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-996
8. Ostrom QT, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019. Neuro Oncol. 2022;24(Suppl 5):v1–v95.
9. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012;30(4):419–425.
10. Cahill KS, Claus EB. Treatment and survival of patients with nonmalignant intracranial meningioma: Results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2004–2011. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2015;139:117–123. doi:10.1016/j.clineuro.2015.09.009

11. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a Summary. *Acta Neuropathologica* [Internet]. 2016 May 9;131(6):803–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27157931/>
12. MedicineNet. Can you survive ependymoma? [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 5].
13. Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, Taylor MD. The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(6):340–51
14. Pai A, Slator PJ. Magnetic Resonance Imaging Physics. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
15. Majós C, Aguilera C, Alonso J, Julià-Sapé M, Castañer S, Sánchez JJ, et al. Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(3):544–51.
16. Hsieh J. *Computed Tomography: Principles, Design, Artifacts, and Recent Advances*. 2nd ed. Bellingham (WA): SPIE Press; 2009.
17. Niedermeyer E, da Silva FL. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
18. McCracken DJ, Schupper AJ, Lakomkin N, Malcolm J, David Painton Bray, Hadjipanayis CG. Turning on the light for brain tumor surgery: A 5-aminolevulinic acid story. *Neuro-Oncology*. 2022 Nov 1;24(Supplement_6):S52–61
19. PubChem. Fluorescein disodium salt (CID 11022). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; 2024 [cited 2025 Nov 7]
20. DailyMed - AK-FLUOR- fluorescein sodium injection [Internet]. Nih.gov. 2022 [cited 2025 Nov 7].
21. Teng CW, Huang V, Arguelles GR, Zhou C, Cho SS, Harmsen S, et al. Applications of indocyanine green in brain tumor surgery: review of clinical evidence and emerging technologies. *Neurosurgical Focus* [Internet]. 2021 Jan 1;50(1):E4.

22. Kaina B, Christmann M, Naumann S, Roos WP. Temozolomide, procarbazine and nitrosoureas in the therapy of malignant gliomas: mechanism and clinical use. *J Clin Med*. 2023;12(23):7442.
23. FDA Approves Vorasidenib for Grade 2 Astrocytoma or Oligodendroglioma with Susceptible IDH1 or IDH2 Mutation [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2024.
24. Al-Adli NN, et al. Technical aspects of motor and language mapping in glioma surgery: awake and asleep stimulation mapping. *World Neurosurg*. 2023.
25. Abo-Elinour D, et al. Comparative efficacy of awake and asleep motor mapping in glioma surgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2024.
26. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn J-C, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-86.
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Brain tumours (primary) and brain metastases in adults. NICE guideline NG99. London: NICE; 2018.
28. Ekici, K., Temelli, O., Dikilitas, M., Halil Dursun, I., Bozdogan Kaplan, N. and Kekilli, E. (2016). Survival and prognostic factors in patients with brain metastasis: Single center experience. *Journal of B.U.ON: official journal of the Balkan Union of Oncology*, [online] 21(4), pp.958–963.
29. Bjorland, L.S., Fluge, O., Gilje, B., Mahesparan, R. and Farbu, E. (2021). Treatment approach and survival from glioblastoma: results from a population-based retrospective cohort study from Western Norway. *BMJ Open*, 11(3), p.e043208. doi:<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043208>.
30. Price M, Ballard C, Benedetti J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017-2021. *Neuro Oncol*. 2024 Oct 6;26(Supplement_6):vi1-vi85
31. Nguyen AM, Lam NT, Vu ND, Nguyen HV, Thanh Tu NP, Son DC. Fluorescein sodium for resection of high-grade astrocytoma: A single-center prospective study in Vietnam. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2025 Jun;40:102036.
32. Chen B, Wang H, Ge P, Zhao J, Li W, Gu H, et al. Gross Total Resection of Glioma with the Intraoperative Fluorescence-guidance of Fluorescein Sodium.

- International Journal of Medical Sciences [Internet]. 2012 Oct 6 [cited 2020 Oct 25];9(8):708–14.
33. Acerbi F, Broggi M, Schebesch KM, Höhne J, Cavallo C, De Laurentis C, et al. Fluorescein-Guided Surgery for Resection of High-Grade Gliomas: A Multicentric Prospective Phase II Study (FLUOGLIO). *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2018 Jan 1;24(1):52–61.
 34. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2005 Mar 10;352(10):987–96.
 35. McNamara M, Lwin Z, Jiang H, Chung C, Millar B, Laperriere N, et al. Conditional Probability of Survival in Patients with Glioblastoma Multiforme in the Temozolomide Treatment Era. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020 Jan 13;23:ix144.
 36. Niewald M, Berdel C, Fleckenstein J, Licht N, Ketter R, Rube C. Toxicity after radiochemotherapy for glioblastoma using temozolomide - a retrospective evaluation. *Radiation Oncology*. 2011 Oct 21;6(1).
 37. Falco J, Broggi M, Rubiu E, Schiariti M, Restelli F, Mazzapicchi E, et al. The Application of Sodium Fluorescein in Resection of Medulloblastoma Under YELLOW 560 Filter: Feasibility and Preliminary Results of a Monocentric Cohort and Systematic Review. *World Neurosurgery* [Internet]. 2023 Dec 26;183:e386–94.
 38. Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014 Oct 26;121(2):359–64.
 39. Jakola AS, Gulati M, Gulati S, Solheim O. The influence of surgery on quality of life in patients with intracranial meningiomas: a prospective study. *Journal of Neuro-Oncology*. 2012 Jul 27;110(1):137–44.
 40. Phillips KR, Enriquez-Marulanda A, Mackel C, Ogbonna J, Moore JM, Vega RA, et al. Predictors of extended length of stay related to craniotomy for tumor resection. *World neurosurgery X*. 2023 Jul 1;19:100176–6.

41. Minkin K, Naydenov E, Gabrovski K, Dimova P, Penkov M, Tanova R, et al. Intraoperative fluorescein staining for benign brain tumors. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016 Oct;149:22–6.
42. Da Silva C, da Silva JB, da Silva V. Use of sodium fluorescein in skull base tumors. *Surgical Neurology International*. 2010;1(1):70.
43. Da Silva C, da Silva V, da Silva JL. Convexity meningiomas enhanced by sodium fluorescein. *Surgical Neurology International*. 2014;5(1):3.
44. Boschi A, Lastrucci G, Pisano A, Becattini E, Buccoliero A, Della Puppa A. 5-aminolevulinic acid and sodium fluorescein in IV ventricle ependymoma surgery: preliminary experience comparing the two techniques. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian*
45. Diaz RJ, Roberto Rey Dios, Hattab EM, Burrell K, Rakopoulos P, Nesrin Sabha, et al. Study of the biodistribution of fluorescein in glioma-infiltrated mouse brain and histopathological correlation of intraoperative findings in high-grade gliomas resected under fluorescein fluorescence guidance. 2015 Jun 1;122(6):1360–9.
46. Musca B, Bonaudo C, Tushe A, Battaggia G, Russo MG, Silic-Benussi M, et al. Sodium fluorescein uptake by the tumor microenvironment in human gliomas and brain metastases. *Journal of neurosurgery [Internet]*. 2023 Jan;140(4):958–67.
47. Okuda T, Kataoka K, Tomonari Yabuuchi, Haruki Yugami, Kato A. Fluorescence-guided surgery of metastatic brain tumors using fluorescein sodium. 2010 Jan 1;17(1):118–21.
48. TUNÇKALE T, ÇALIŞKAN T. The Effects of Sodium Fluorescein Dyeing of Metastatic Brain Tumors on Surgical Outcomes under Microsurgical Operation. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. 2021 Aug 1;9(2):190–4.
49. Alcazar P, Avedillo A, Vazquez S, Lopez LB, Fustero D, Moles J, et al. The usefulness of intraoperative sodium fluorescein in the surgical treatment of relapsed high-grade brain tumors in pediatric patients. *Child's Nervous System*. 2023 Mar 24;39(6):1501–7.
50. Ahmeti H, Caliebe A, Trigui N, Alati I, Röcken C, Jansen O, et al. Surgical approach for convexity meningiomas: An analysis of the preoperative clinical

- signs, radiological features and surgical outcomes of these tumors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2023;233:107914.
51. Berger MS. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas. *Clin Neurosurg.* 1995;42:437-452.
 52. Bertani G, Fava E, Casaceli G, Carrabba G, Casarotti A, Papagno C, et al. Intraoperative mapping and monitoring of brain functions for the resection of low-grade gliomas. *Neurosurg Focus.* 2009;27(4):E4.
 53. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases. *J Neurosurg.* 2013;118(6):1157-1168.
 54. Chae MP, Song SW, Park SH, Park CK. Experience with 5-aminolevulinic acid in fluorescence-guided resection of a deep sylvian meningioma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012;52(6):558-560.
 55. Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, et al. When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved? *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):e257-65.
 56. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2008;108(2):227-235.
 57. Choi J, Kim SH, Ahn SS, Choi HJ, Yoon HI, Cho JH, et al. Extent of resection and molecular pathologic subtype are potent prognostic factors of adult WHO grade II glioma. *Sci Rep.* 2020;10:2086.
 58. Corell A, Thurin E, Skoglund T, et al. Neurosurgical treatment and outcome patterns of meningioma in Sweden: a nationwide registry-based study. *Acta Neurochir (Wien).* 2019;161:333-341.
 59. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol.* 2005;4(8):476-486.
 60. Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(1):51-58.

61. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2011;115(2):240-244.
62. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg.* 2014;121(5):1115-1123.
63. Ichinose T, Goto T, Ishibashi K, Takami T, Ohata K. The role of radical microsurgical resection in multimodal treatment for skull base meningioma. *J Neurosurg.* 2010;113(5):1072-1078.
64. Ius T, Isola M, Budai R, Pauletto G, Tomasino B, Fadiga L, et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. *J Neurosurg.* 2012;117(6):1039-1052.
65. Jakola AS, Myrnes KS, Kloster R, Torp SH, Lindal S, Unsgård G, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA.* 2012;308(18):1881-1888.
66. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrnes KS, Sjøvik K, Unsgård G, Torp SH, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1942-1948.
67. Kamp MA, Fischer I, Bühner J, Turowski B, Cornelius JF, Steiger HJ, et al. 5-ALA fluorescence of cerebral metastases and its impact for the local-in-brain progression. *Oncotarget.* 2016;7(41):66776-66789.
68. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95(2):190-198.
69. Lemée JM, Corniola MV, Da Broi M, et al. Extent of resection in meningioma: predictive factors and clinical implications. *Sci Rep.* 2019;9:5944.
70. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients. *J Neurosurg.* 2016;124(4):977-988.
71. Marhold F, Mercea PA, Scheichel F, Berghoff AS, Heicappell P, Kiesel B, et al. Detailed analysis of 5-aminolevulinic acid induced fluorescence in brain metastases. *J Neurosurg.* 2019;133(4):1032-1043.

72. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery*. 2008;63(4):700-707.
73. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al. Independent association of extent of resection with survival in malignant astrocytoma. *J Neurosurg*. 2009;110(1):156-162.
74. Mederer TM, Schachinger S, Rosengarth KR, Brosig AB, Schebesch KM, Doenitz C, et al. Symptom burden and surgical outcome in non-skull base meningiomas. *Front Oncol*. 2022;12:967420.
75. Motekallemi A, Jeltema HR, Metzemaekers JDM, van Dam GM, Crane LMA, Groen RJM. The current status of 5-ALA fluorescence-guided resection of intracranial meningiomas. *Neurosurg Rev*. 2015;38(4):619-628.
76. Nanda A, et al. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for WHO Grade I meningioma. *J Neurosurg*. 2017;126(1):201-211.
77. Noorbakhsh A, Tang JA, Marcus LP, McCutcheon B, Gonda DD, Schallhorn CS, et al. Gross-total resection outcomes in elderly patients with glioblastoma. *J Neurosurg*. 2014;120(1):31-39.
78. Oppenlander ME, Wolf AB, Snyder LA, Bina R, Wilson JR, Coons SW, et al. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma. *J Neurosurg*. 2014;120(4):846-853.
79. Orringer D, Lau D, Khatri S, Zamora-Berridi GJ, Zhang K, Wu C, et al. Extent of resection in patients with glioblastoma. *J Neurosurg*. 2012;117(5):851-859.
80. Otero-Rodriguez A, Taberner MD, Munoz-Martin MC, Sousa P, Orfao A, Pascual-Argente D, et al. Re-evaluating Simpson Grade I–III resections in WHO Grade I meningiomas. *World Neurosurg*. 2016;96:483-488.
81. Picart T, Pallud J, Berthiller J, Dumot C, Berhouma M, Ducray F, et al. 5-ALA fluorescence-guided surgery versus white-light microsurgery for glioblastoma (RESECT study). *J Neurosurg*. 2023;140(4):987-1000.
82. Roelz R, Strohmaier D, Jabbarli R, Kraeutle R, Egger K, Coenen VA, et al. Residual tumor volume as best outcome predictor in low-grade glioma. *Sci Rep*. 2016;6:32286.

83. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3-8.
84. Sarubbo S, Latini F, Panajia A, Candela C, Quatrone R, Milani P, et al. Awake surgery in low-grade gliomas harboring eloquent areas. *Neurol Sci.* 2011;32(5):801-810.
85. Scheitzach J, Schebesch KM, Brawanski A, Proescholdt MA. Skull base meningiomas: neurological outcome after microsurgical resection. *J Neurooncol.* 2014;116(2):381-386.
86. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20(1):22-39.
87. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1338-1345.
88. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-ALA for malignant glioma. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):392-401.
89. Stummer W, Stepp H, Wiestler OD, Pichlmeier U. Randomized prospective study comparing doses of 5-ALA for malignant gliomas. *Neurosurgery.* 2017;81(2):230-239.
90. Su X, Huang QF, Chen HL, Chen J. Fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014;11(4):451-458.
91. Turkoglu E, Gurer B, Sanli AM, Dolgun H, Gurses L, Oral NA, et al. Clinical outcome of surgically treated low-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(12):2508-2513.
92. Wadiura LI, et al. High diagnostic accuracy of visible 5-ALA fluorescence in meningioma surgery. *Lasers Surg Med.* 2021;53(3):300-308.
93. Wijnenga MMJ, French PJ, Dubbink HJ, Dinjens WNM, Atmodimedjo PN, Kros JM, et al. The impact of surgery in molecularly defined low-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2018;20(1):103-112.
94. Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO Grade II gliomas toward supratotal resection. *J Neurosurg.* 2011;115(2):232-239.

95. Zeppa P, De Marco R, Monticelli M, Massara A, Bianconi A, Di Perna G, et al. Fluorescence-guided surgery in glioblastoma: 5-ALA, SF or both? *Brain Sci.* 2022;12(5):555.