

© А.Ю. Дмитриев^{1,2}, В.Г. Дашьян^{1,2}, А.В. Природов^{1,3}, Л.Т. Хамидова¹**Интраоперационная сонография в хирургии диффузных глиом больших полушарий, не накапливающих контрастный препарат: протокол рандомизированного клинического исследования**¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация³Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация© А.Ю. Дмитриев^{1,2}, В.Г. Дашьян^{1,2}, А.В. Природов^{1,3}, Л.Т. Хамидова¹**Intraoperative Sonographically Guided Resection of Non-Enhancing Diffuse Gliomas: Study Protocol for a Randomised, Controlled Trial**¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department of Moscow, Moscow, the Russian Federation²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. Преимущества интраоперационной сонографии в хирургии глиом, не накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, — возможность оценки опухоли в режиме реального времени, многократность сканирования, отсутствие противопоказаний и низкая стоимость оборудования. В настоящий момент все работы о целесообразности применения сонографии при удалении таких опухолей имеют невысокую доказательную силу.

Методы. Это рандомизированное одноцентровое исследование на превосходство со слепой оценкой исходов у 96 больных с двумя группами и распределением участников 1:1. Первичный исход — радикальность резекции глиомы (в процентах). Гипотеза исследования — применение интраоперационной сонографии повышает радикальность удаления глиом, не накапливающих контрастный препарат. Предусмотрена блоковая стратифицированная рандомизация, критерием стратификации является расположение глиомы рядом с двигательной или речевой зоной головного мозга. В исследование будут включены впервые выявленные одиночные супратенториальные диффузные глиомы, не накапливающие контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, у пациентов 18–79 лет, оцененных в 60–100 % по шкале Карновского. У участников основной группы будет применена сонография для интраоперационной оценки радикальности удаления опухоли. В контрольной группе глиома будет удалена только под контролем зрения. Интраоперационная магнитно-резонансная томография и флуоресценция использованы не будут.

Introduction. Intraoperative sonography in surgery of non-enhancing gliomas has a number of advantages, which are real-time evaluation of tumor, multiple scans, absence of contraindications, and low cost of the equipment. Current evidence for the feasibility of sonography in the management of such tumours is low.

Methods. This is a single-center two arm randomized controlled superiority trial on 96 patients with a 1:1 allocation ratio. Primary endpoint is the extent of glioma resection (in percents). The hypothesis of the study states that the use of intraoperative sonography increases the extent of resection of non-enhancing gliomas. Block stratified randomization is provided, the stratification criterion is the location of a glioma next to the motor or speech area of the brain. The trial will include newly diagnosed solitary supratentorial non-enhancing gliomas in patients aged 18–79 years with Karnofsky performance status 60–100 %. Sonography will be used in the study group to intraoperatively assess the extent of tumor removal. In the control group, the tumor will be removed under visual control only. Intraoperative magnetic resonance imaging and fluorescence will not be used.

Выводы. Подтверждение гипотезы исследования позволит более широко внедрить интраоперационную сонографию в хирургию глиом головного мозга, не накапливающих контрастный препарат, и увеличить радикальность их резекции.

Регистрация исследования. Исследование зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov под номером NCT05470374 (SONOGLIO).

Ключевые слова: глиома низкой степени злокачественности; сонография; УЗИ; радикальность резекции

Для цитирования: Дмитриев А.Ю., Дашьян В.Г., Природов А.В., Хамидова Л.Т. Интраоперационная сонография в хирургии диффузных глиом больших полушарий, не накапливающих контрастный препарат: протокол рандомизированного клинического исследования. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(1): 48–55. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-48-55

✉ Контакты: Дмитриев Александр Юрьевич, dmitriev@neurosklif.ru

Введение

Под диффузными глиомами головного мозга, не накапливающими контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии (МРТ), обычно подразумевают астроцитомы и олигодендроглиомы 2 и, в ряде случаев, 3 степеней злокачественности с мутацией в генах изоцитратдегидрогеназы [1, 2]. Накопление контрастного препарата опухолью при МРТ обусловлено нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера за счет неоангиогенеза и эндотелиальной пролиферации [3]. При медленном диффузном росте глиомы (3–5 мм в год) и отсутствии неоангиогенеза молекулы контрастного препарата не попадают в ткань опухоли. Поэтому более 90 % глиом низкой степени злокачественности не накапливают контрастный препарат при МРТ [4]. Такие новообразования лучше всего видны в режимах T2 и FLAIR в виде участков высокого сигнала [4].

Более полное иссечение глиомы по данным МРТ увеличивает общую, безрецидивную выживаемость и снижает риск малигнизации [5].

Для интраоперационной оценки радикальности резекции глиом низкой степени злокачественности применяют интраоперационную МРТ [6] и ультразвуковое исследование (УЗИ) [7]. Редкая флуоресценция глиом низкой степени злокачественности [8] не дает возможность рутинно применять данный метод для интраоперационной оценки полноты удаления этих опухолей.

Высокопольная интраоперационная МРТ позволяет наиболее достоверно оценить и увеличить радикальность удаления глиом низкой степени злокачественности [9]. К недостаткам метода можно отнести увеличение продолжительности операции, ограниченное количество МР-исследований, невозможность оценки опухоли в режиме реального времени, высокую стоимость оборудования и невозможность при-

Conclusion. If the hypothesis is confirmed, the study will allow to more widely introduce intraoperative sonography in the surgery of brain non-enhancing gliomas and to increase the extent of their resection.

Trial registration. The study is registered with the ClinicalTrials.gov registry under the number NCT05470374 (SONOGLIO).

Keywords: low-grade glioma; sonography; ultrasound; extent of resection

For Citation: Dmitriev A.Yu., Dashyan V.G., Prirodov A.V., Khamidova L.T. Intraoperative sonographically guided resection of non-enhancing diffuse gliomas: study protocol for a randomised, controlled trial. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(1): 48–55. (In Rus). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-48-55

менения при противопоказаниях у пациента к МРТ [10]. В настоящий момент лишь небольшое количество медицинских центров имеют возможность выполнения интраоперационной МРТ.

Сонография, напротив, позволяет оценить опухоль в режиме реального времени, не имеет противопоказаний, из-за простоты и малой длительности количество УЗ-сканирований может быть неограниченным, а стоимость УЗИ значительно дешевле, чем МРТ [11]. Главным недостатком УЗИ является худшее качество изображений в сравнении с МРТ и зависимость от оператора [12].

Глиомы низкой степени злокачественности при УЗИ имеют гиперэхогенный сигнал с четкими или умеренно четкими границами и неровными контурами [7, 13].

Частота применения интраоперационной УЗИ во многом зависит от традиций клиники, но, в целом, сонографию необоснованно редко применяют при удалении глиом, не накапливающих контрастный препарат. УЗИ с контрастированием и эластографию используют еще реже. В настоящий момент в литературе отсутствуют работы высокой доказательной силы о необходимости применения УЗИ при удалении глиом, не накапливающих контрастный препарат при МРТ.

Цель исследования — сравнить радикальность резекции диффузных глиом головного мозга, не накапливающих контрастный препарат при МРТ, при применении интраоперационной сонографии и без нее.

Гипотеза исследования. Интраоперационная сонография позволяет увеличить радикальность резекций диффузных глиом головного мозга, не накапливающих контрастный препарат при МРТ.

Дизайн исследования. Рандомизированное одноцентровое исследование на превосходство со слепой оценкой исходов у 96 больных с двумя группами и распределением участников 1:1.

Материал и методы

Участники. Клиническое исследование будет проведено в отделении неотложной нейрохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (НИИ СП) (Москва), представляющее собой медицинское учреждение 3 уровня (специализированный городской медицинский центр). Отделение неотложной нейрохирургии насчитывает 96 коек, ежегодно в нем оперируют около 400 больных с различными опухолями головного мозга. Участниками исследования будут пациенты с впервые выявленными глиомами головного мозга, не накапливающими контрастный препарат при МРТ. Большая часть предполагаемых участников проживают на территории России, преимущественно в Москве и Московской области.

Критерии включения. Критерии включения участников в исследование:

- наличие одной впервые выявленной диффузной глиомы супратенториальной локализации, не накапливающей контрастный препарат при МРТ;
- отсутствие предшествующего лечения глиомы;
- клиническое состояние по шкале Карновского 60–100 %;
- возраст 18–79 лет;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения участников из исследования:

- распространение глиомы на подкорковые ядра или ствол мозга;
- предшествующие резекция глиомы, радио-, химио- или иммунотерапия;
- предполагаемая супратотальная резекция опухоли.

Критерий включения хирургов в исследование:

- опыт хирургии опухолей головного мозга не менее 5 лет.

Критерий включения рентгенологов в исследование:

- опыт работы с МРТ не менее 3 лет.

Критерий включения неврологов в исследование:

- опыт работы не менее 2 лет.

Вмешательства. Удаление глиом у участников обеих групп будет проведено с применением интраоперационного микроскопа (увеличение до 16 раз) и микрохирургического инструментария. При расположении опухоли около моторной зоны будет использован мониторинг и картирование моторных вызванных потенциалов. В случае расположения глиомы в речевой зоне при отсутствии противопоказаний операция может

быть выполнена с интраоперационным пробуждением, хотя данное требование и не является обязательным. Вне зависимости от наличия остаточной опухоли при УЗИ резекцию глиомы планируется прекратить при появлении нарушений проведения моторных вызванных потенциалов при силе тока 5 мА, что соответствует расстоянию 5 мм от стимулятора до кортикоспинального тракта или при выявлении нарушений речи при 2 из 3 попыток электростимуляций. Причина завершения основного этапа операции (вследствие тотального удаления опухоли или из-за нейрофизиологических ограничений) будет фиксирована в базе данных. Для оценки радикальности удаления опухоли во время операции не будут использованы флуоресценция и интраоперационная МРТ.

У пациентов основной группы радикальность резекции глиомы дополнительно будут определять при помощи УЗИ в В-режиме. Сонографию будет проводить хирург с привлечением врача ультразвуковой диагностики. Предполагается применение линейного и конвексного датчиков. Способ инсонации (с поверхности мозга, из энцефалотомической полости, с применением перчаток), периодичность сканирования, тип трепанации (обычная или расширенная для облегчения установки УЗ-датчика) будут зависеть от размеров, расположения опухоли и предпочтений хирурга и врача ультразвуковой диагностики.

Ультразвуковой датчик не будет стерилизоваться. С целью асептики он будет накрыт стерильным полиэтиленовым чехлом и резиновой хирургической перчаткой с прослойкой УЗ-геля внутри.

Хирург и врач ультразвуковой диагностики в начале операции будут знать о возможности применения интраоперационной сонографии. Такая опция была выбрана намеренно, т. к. целью исследования является оценка возможности УЗИ в увеличении радикальности резекции опухоли. Сонография в исследовании не будет являться методом итогового контроля радикальности операции, им будет МРТ. Возможность применения УЗИ с самого начала основного этапа операции даст возможность хирургу проводить мониторинг размеров, расположения опухоли и выявлять артефакты в динамике на протяжении доступа к новообразованию и его удаления.

Исходы. Первичный исход:

– Радикальность резекции (%) = (предоперационный объем опухоли – послеоперационный объем опухоли) / предоперационный объем опухоли × 100 % [14]. Данную формулу выбрали, т. к. она позволяет рассчитать полноту удаления опухоли в процентах от ее исходного объема; большее значение соответствует более радикаль-

ному иссечению. При измерении объема опухоли запланирована оценка очага патологического сигнала при МРТ до и в первые 48 часов после операции в режимах T2 или Flair.

Вторичные исходы:

– Радикальная резекция (да или нет). Радикальная резекция означает отсутствие патологического сигнала при МРТ в режимах T2 или Flair, выполненной в первые 48 часов после операции, т. е. резекция 100 % опухоли. Нерадикальная резекция подразумевает наличие любого объема высокого сигнала (кроме ликвора) в области расположения опухоли, т. е. резекция менее 100 % [15].

– Двигательная функция. Подразумевает оценку мышечной силы в конечностях в баллах по Medical Research Council scale (1976) [16] до и в первые 10 дней после операции. Эта шкала была выбрана, потому что является наиболее известной и простой для применения. Силу мышц оценивают от 0 до 5 баллов, меньшее значение соответствует более грубому парезу. Планируется как анализ парезов после операции, так и динамика мышечной силы до и после хирургического вмешательства.

– Речевая функция. Речь планируем оценивать в баллах по шкале Hendrix P. (2017) [17] до и в первые 10 дней после операции. Эту шкалу выбрали из-за простоты применения. Речевую продукцию оценивают от 0 до 3 баллов, большее значение соответствует более грубой афазии. Будет оценено как наличие речевых нарушений после хирургического вмешательства, так и динамика речи до и после операции.

– Способность к самообслуживанию. Ее оценка запланирована в процентах по шкале Карновского (1948) [18] до и в первые 10 дней после хирургического лечения. Данная шкала выбрана из-за ее наиболее частого применения

в онкологии. Значения по ней варьируют от 0 до 100 %, меньшее значение означает более грубую инвалидизацию (0 — смерть). Будет учтено как абсолютное значение после операции, так и динамика в ходе лечения.

– Церебральные осложнения. Данный исход подразумевает все церебральные осложнения, возникшие с момента поступления пациента в отделение реанимации после операции до выписки из стационара (до 365 дней после операции). Будут учтены внутрочерепные гематомы, очаги ишемии и гнойно-воспалительные осложнения.

Временная шкала. Временная шкала участников отображена в табл. 1.

Размер выборки. Размер выборки был рассчитан на основании первичной гипотезы. За основу были взяты работы M. Scherer и соавт. (2020) [19] и НК Во (2019) [20]. Согласно первой работе, средняя радикальность удаления глиом 2 степени злокачественности без УЗИ составила 75,5 % при стандартном отклонении 28,0. Согласно второй, средняя радикальность резекции диффузных глиом с применением соннографии составила 93,4 %. Вероятность ошибки 1 рода запланирована в 5 %, статистическая мощность — 80 %, количество участников, нарушивших протокол — 5 %. Таким образом, общий размер выборки составил 96 пациентов, по 48 в каждой группе.

Набор участников. Ежегодно в отделении неотложной нейрохирургии проводят около 20 резекций глиом, не накапливающих контрастный препарат. Учитывая целевой размер выборки в 96 участников, продолжительность исследования запланирована на 5 лет.

Создание последовательности. Случайная последовательность создана при помощи компьютерной программы «Randomizer» (<https://github.com/dmalex777/Ramdomizer>) с рандомизацией

Таблица 1. Временная шкала протокола лечения глиом, не накапливающих контрастный препарат при МРТ / Table 1. Protocol schedule of treatment of non-enhancing gliomas

Действие	Временной интервал				
	регистрация	вмешательство	послеоперационная оценка		
	-1-2 дня	0	1-2 сутки	1-10 сутки	до 365 суток
Определение соответствия критериям включения	X				
Взятие согласия	X				
Распределение в группу	X				
Оценка двигательной функции	X			X	
Оценка речи	X			X	
Оценка способности к самообслуживанию	X			X	
Вмешательство (удаление глиомы)		X			
МРТ*	X		X		
Оценка церебральных осложнений					X

*Примечание: в случае выполнения МРТ на догоспитальном этапе, повторное исследование перед операцией проведено не будет

1:1. Учитывая небольшой размер выборки, запланированный промежуточный анализ (целесообразность сохранения баланса между группами к этому времени) и необходимость учета локализации глиомы (в значимой зоне или нет) применена стратифицированная блоковая рандомизация. Выбор локализации опухоли в качестве переменной стратификации сделан на основании того, что данный фактор наиболее значимо влияет на радикальность операции. Опухоль расположена в значимой зоне при расстоянии 1 см и менее от ее края до корковых центров движения, речи или одноименных проводящих путей [21].

Соккрытие распределения. Последовательность хранится в Интернете на web-сайте в защищенном разделе, доступ к которому возможен лишь после авторизации.

Реализация. Генерацию последовательности осуществляет сотрудник, не участвующий в исследовании и не заинтересованный в его исходах. Он же, заходя на сайт, определяет группу, в которую следует распределить текущего участника и сообщает эти данные главному исследователю.

Маскировка. Рентгенолог и невролог, оценивающие радикальность резекции глиомы при послеоперационной МРТ и неврологический статус пациента, не будут оповещены о его распределении в группу. Им будет рекомендовано не открывать протокол операции для получения данной информации. Пациент будет знать о распределении в группу, т. к. это не повлияет на исход, но ему будет рекомендовано не сообщать другим об этом. Хирург, врач ультразвуковой диагностики, лечащий врач и главный исследователь также будут знать о распределении участников по группам из-за невозможности сокрытия от них этих данных.

Экстренная размаскировка не предусмотрена.

Наблюдение за участниками. Наблюдение за участниками будет ограничено периодом их госпитального пребывания (включая повторные госпитализации), что исключает сложность получения клинической информации. В случае отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании ему будет предложено дать согласие на использование уже собранной информации для анализа.

Статистические методы анализа первичных и вторичных исходов. Для описания данных будет использована медиана, минимальное и максимальное значения признака или 25 и 75 перцентили. Анализ первичного и вторичных исходов планируется проводить посредством сравнения основной и контрольной групп. Для непрерывного исхода планируется применение критерия Манна – Уитни, для бинарного – точного критерия Фишера и метода хи-квадрат.

Отношения шансов будут отображены вместе с 95 % доверительным интервалом, при нулевых значениях признака будет использована поправка Холдейна – Энскомба. Для оценки влияния одного фактора будет использован корреляционный анализ Спирмена, для исключения воздействия нескольких факторов — регрессионный анализ. Для подгрупповых анализов будут применены тесты взаимодействия, для корректировки по ковариатам — ковариационный анализ и тест Мантеля – Хензеля. Статистический анализ данных будет проводить главный исследователь.

Статистические методы дополнительных анализов. Для проведения погрупповых анализов запланировано разделение участников по возрасту, наличию парезов и нарушений речи при поступлении, состоянию по шкале Карновского, размеру опухоли, ее расположению по отношению к двигательной и речевой зонам и степень дислокации головного мозга.

При наличии различий между группами будет выполнена корректировка первичного и вторичных исходов по локализации опухоли относительно функционально значимой зоны и наличию очаговых неврологических нарушений перед операцией.

Статистический анализ при нарушении протокола исследования и методы анализа отсутствующих данных. Анализ данных будет выполнен по типу «intention-to-treat», 5 % перебежчиков были заложены при расчете размера выборки. При отсутствующих данных будет использован метод множественной приписки, предполагая, что данные отсутствуют случайно.

Промежуточный анализ данных. Мониторинг за ходом исследования будет выполнять проблемно-плановая комиссия НИИ СП. Принимая во внимание значимую продолжительность набора пациентов (5 лет), запланирован промежуточный анализ данных, который будет выполнен главным исследователем при наборе 50 % участников. Принимая во внимание небольшую выборку, исследование не будет остановлено досрочно по причине превосходства даже при достижении значения $p < 0,001$. Дополнительно будет рассчитана условная мощность. При ее значении менее 15 % исследование будет досрочно остановлено по причине тщетности.

Анализ чувствительности. Анализ чувствительности по влиянию на исход несоблюдения протокола будет проведен при нарушении протокола более 5 % участников. Анализ чувствительности по влиянию на результаты отсутствующих данных будет выполнен при отсутствии более 10 % данных первичных или вторичных исходов. При дисбалансе по базовым характеристикам будет рассчитан анализ чувствительности с корректировкой по различающимся данным.

Побочные эффекты. Будут проанализированы летальность, нарастание двигательных и речевых неврологических нарушений, снижение способности к самообслуживанию, геморрагические, ишемические и гнойно-воспалительные церебральные осложнения после хирургического вмешательства и продолжительность госпитализации. Их мониторинг будет проводиться по результатам неврологического осмотра, нейровизуализации и люмбальной пункции.

Обсуждение

Терминология. В качестве критерия включения в исследования мы выбрали глиомы, не накапливающие контрастный препарат при МРТ, а не глиомы низкой степени злокачественности. По данным нейровизуализации, до гистологического исследования опухоли не всегда бывает возможно определить степень ее злокачественности. А задачей исследования является именно предоперационная оценка целесообразности применения УЗИ при резекции данных опухолей.

Критерии включения участников. Мы не планируем анализировать ранее пролеченные опухоли из-за более низкой специфичности МРТ при их оценке. Высокий сигнал в режимах T2 и FLAIR после резекции глиомы может возникать за счет тракционного или ишемического повреждении ткани мозга, наблюдаемых спустя 48 часов и сохраняющихся на протяжении 3 месяцев после операции [4]. После радио- и химиотерапии высокий сигнал в режимах T2 и FLAIR может быть проявлением демиелинизации, ишемии и другими эффектами от лечения (псевдопрогрессия). Прием антиангиогенных препаратов, напротив, нормализует повышенную проницаемость сосудов опухоли, «скрывая» ее часть (псевдоответ) [2].

Выбор первичной конечной точки и метода ее оценки. Наиболее частой локализацией глиом низкой степени злокачественности является островковая доля и дополнительная двигательная зона [22]. Интраоперационные методы визуализации призваны увеличить радикальность операции, но из-за близости к функционально значимым центрам и подкорковым трактам тотальное удаление новообразования часто невозможно. Полагая, что невысокое количество радикальных резекции не даст возможность выявить преимущества сонографии, в качестве первичной конечной точки выбрали степень радикальности в процентах. В отличие от глобальном, для диффузных глиом низкой степени злокачественности в настоящий момент нет принятого граничного значения радикальности операции, превышение которого повышает вы-

живаемость. Однако мы исходим из того, что большая радикальность все же может увеличить период до малигнизации и продолжительность жизни, в связи с чем может быть оправдана даже при неполном удалении новообразования [5]. Влияние радикальности операции на выживаемость не включено в задачи нашего исследования.

При этом важно понимать, что даже при тотальном удалении новообразования, по данным послеоперационной МРТ, малигнизация и рецидив опухоли неизбежны, т. к. зона клеточной инфильтрации при диффузных глиомах распространяется за пределы очага патологического сигнала при МРТ, и опухолевые клетки располагаются в пределах 20 мм от края опухоли, видимого при нейровизуализации [23, 24]. Несмотря на это, МРТ является рекомендованным методом послеоперационной оценки радикальности удаления глиом [1], в связи с чем он и был выбран в качестве метода оценки первичного исхода.

Предвзятость оценки исходов. При анализе исходов мы полагаем, что рентгенолог и невролог не знают о распределении участников по группам. Вместе с тем, учитывая хранение протоколов операции в единой медицинской карте, доступ к ним возможен у любого клинициста. Неврологам и рентгенологам будет настоятельно рекомендовано не заглядывать в протокол хирургического вмешательства до оценки исходов. Кроме того, данные специалисты не заинтересованы в результатах исследования. Это даст возможность минимизировать предвзятость оценки исходов, т. к. другая маскировка в рамках данного исследования невозможна.

Статистический анализ данных будет выполнять главный исследователь, знающий о распределении больных. Однако данный фактор вряд ли сможет внести предвзятость, т. к. все параметры для анализируемой базы данных будут взяты им из медицинских карт с последующим аудитом, а не при прямой оценке пациентов.

Заключение

Эффективность УЗИ в оценке радикальности резекции глиом, не накапливающих контрастный препарат, может оказать незаменимую помощь хирургу, учитывая отсутствие доступных альтернативных методов интраоперационного контроля. Простота применения сонографии, относительная дешевизна оборудования и отсутствие противопоказаний к исследованию позволят более широко внедрить данный метод визуализации во всех нейрохирургических клиниках, занимающихся нейроонкологией.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование было одобрено этическим комитетом НИИ СП (протокол № 3-22 от 29.03.2022).

Compliance with patient rights and bioethics rules

The study was approved by the ethical committee of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine (protocol No. 3-22 dated 29.03.2022).

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов:

Дмитриев А.Ю. — разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

Дашьян В.Г. — разработка дизайна исследования, редактирование статьи;

Природов А.В. — редактирование статьи;

Хамидова Л.Т. — редактирование статьи.

Authors' contributions

Dmitriev A.Yu. — developing the research design, reviewing publications of the article's theme, article writing;

Dashyan V.G. — developing the research design, article editing;

Prirodov A.V. — article editing;

Khamidova L.T. — article editing.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weller M., van den Bent M., Preusser M., et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021; 18(3): 170-186.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>.
- Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010; 28(11): 1963-1972.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>.
- Zaki H.S., Jenkinson M.D., Plessis M.G.D., et al. Vanishing contrast enhancement in malignant glioma after corticosteroid treatment. *Acta Neurochir*. 2014; 146(8): 841-845.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-004-0282-8>.
- Van den Bent M.J., Wefel J.S., Schiff D., et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol*. 2011; 12(6): 583-593.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70057-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70057-2).
- Capelle L., Fontaine D., Mandonnet E., 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.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2013.1.JNS121>.
- Leroy H.A., Delmaire C., Le Rhun E., et al. High-field intraoperative MRI and glioma surgery: results after the first 100 consecutive patients. *Acta Neurochir*. 2019; 161(7): 1467-1474.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03920-6>.
- Prada F., Perin A., Martegani A., et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumor surgery. *Neurosurg*. 2014; 74(5): 542-552.-DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000301>.
- Almekkawi A.K., Ahmadih T.Y., Wu E.M., et al. The use of 5-aminolevulinic acid in low-grade glioma resection: a systematic review. *Oper Neurosurg*. 2020; 19(1): 1-8.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ons/ops336>.
- Wu J.S., Gong X., Song Y.Y., et al. 3.0-T intraoperative magnetic resonance imaging-guided resection in cerebral glioma surgery: interim analysis of a prospective, randomized, triple-blind, parallel-controlled trial. *Neurosurg*. 2014; 61 (Suppl 1): 145-154.-DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000372>.
- Haydon D.H., Chicoine M.R., Dacey R.G. The impact of high-field-strength intraoperative magnetic resonance imaging on brain tumor management. *Neurosurg*. 2013; 60 (Suppl 1): 92-97.-DOI: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000430321.39870.be>.
- Unsgard G., Solheim O., Lindseth F., et al. Intra-operative imaging with 3D ultrasound in neurosurgery. *Acta Neurochir Suppl*. 2011; 109: 181-186.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-211-99651-5_28.
- Bal J., Camp S.J., Nandi D. The use of ultrasound in intracranial tumor surgery. *Acta Neurochir*. 2016; 158(6): 1179-1185.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2803-7>.
- Prada F., Bene M.D., Rampini A., et al. Intraoperative strain elastosonography in brain tumor surgery. *Oper Neurosurg*. 2019; 17(2): 227-336.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ons/opy323>.
- Smith J.S., Chang E.F., Lamborn K.R., et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008; 26(8): 1338-1345.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9337>.
- Berger M.S., Deliganis A.V., Dobbins J., et al. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 1994; 74(6): 1784-1791.-DOI: [https://doi.org/10.1097/0142\(19940915\)74:6<1784::aid-cn-cr2820740622>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1097/0142(19940915)74:6<1784::aid-cn-cr2820740622>3.0.co;2-d).
- Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system (Memorandum No. 45). London: H.M.S.O, 1976; 1-64.
- Hendrix P., Senger S., Simgen A., et al. Preoperative rTMS language mapping in speech-eloquent brain lesions resected under general anesthesia: a pair-matched cohort study. *World Neurosurg*. 2017; 100: 425-433.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.041>.
- Karnofsky D.A., Abelmann W.H., Craver L.F., et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948; 634-656.-DOI: [10.1002/1097-0142\(194811\)1:4%3C634::AID-CN-CR2820010410%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811)1:4%3C634::AID-CN-CR2820010410%3E3.0.CO;2-L).
- Scherer M., Ahmeti H., Roder C., et al. Surgery for diffuse WHO grade II gliomas: volumetric analysis of a mul-

- ticenter retrospective cohort from the German study group for intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurg.* 2020; 86(1): E64-E74.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz397>.
20. Bo H.K., Solheim O., Kvistad K.A., et al. Intraoperative 3D ultrasound-guided resection of diffuse low-grade gliomas: radiological and clinical results. *J Neurosurg.* 2019; 132(2): 518-529.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2018.10.JNS181290>.
21. Seidel K., Beck J., Stieglitz L., et al. The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors. *J Neurosurg.* 2013; 118(2): 287-296.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2012.10.JNS12895>.
22. Duffau H., Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer.* 2004; 100(12): 2622-2626.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.20297>.
23. Kelly P.J., Daumas-Duport C., Kispert D.B., et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg.* 1987; 66(6): 865-874.-DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1987.66.6.0865>.
24. Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. *Acta Neurochir.* 2016; 158(1): 51-58.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2621-3>.

Поступила в редакцию 29.05.2023

Прошла рецензирование 12.10.2023

Принята в печать 19.10.2023

Received 29.05.2023

Reviewed 12.10.2023

Accepted for publication 19.10.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Дмитриев Александр Юрьевич / Dmitriev Alexander Yu. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7635-9701>, SPIN-код: 3234-4350.

Дашьян Владимир Григорьевич / Dashyan Vladimir G. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5847-9435>, SPIN-код: 7353-7768.

Природов Александр Владиславович / Prirodov Alexander V. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, SPIN-код: 4521-1641.

Хамидова Лайла Тимарбековна / Khamidova Layla T. / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-4077>, SPIN-код: 9820-4643.

