



А.Ю. Дмитриев^{1,2}, В.Г. Дашьян^{1,2}, А.В. Природов^{1,3}, Л.Т. Хамидова¹, К.И. Саидова¹

Резекция диффузных глиом, накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, и церебральных метастазов под контролем интраоперационной сонографии или флуоресценции с 5-аминолевулиновой кислотой: протокол рандомизированного клинического исследования не меньшей эффективности

¹ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва

²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

A.Yu. Dmitriev^{1,2}, V.G. Dashyan^{1,2}, A.V. Prirodov^{1,3}, L.T. Khamidova¹, K.I. Saidova¹

Intraoperative Sonographically Guided Versus 5-Aminolevulinic Acid Fluorescence Guided Resection of Diffuse Contrast-Enhancing Gliomas and Brain Metastases: Protocol of Randomized, Noninferiority Trial

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, the Russian Federation

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. Для интраоперационной оценки радикальности резекции глиом, накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, и церебральных метастазов обычно применяют флуоресценцию с 5-аминолевулиновой кислотой. Сонографию используют реже из-за снижения ее специфичности в процессе удаления опухоли и неудобства переключения взгляда с операционного поля на монитор ультразвукового аппарата. Вместе с тем преимуществом ультразвукового исследования (УЗИ) перед флуоресценцией является возможность обнаружить опухоль, прикрытую нормальной мозговой тканью. В настоящий момент нет опубликованных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность флуоресценции и УЗИ при интраоперационной оценке радикальности удаления опухолей головного мозга.

Материал и методы. Нами запланировано рандомизированное одноцентровое исследование на неуступающую эффективность со слепой оценкой исходов у 134 больных с двумя группами и распределением участников 1:1. Первичный исход — радикальность резекции глиомы или метастаза (да или нет). Гипотеза исследования: интраоперационная сонография не хуже флуоресценции позволяет интраоперационно оценить радикальность резекции внутримозговых опухолей. Выполнена блоковая стратифицированная рандомизация, стратифицирующая переменная — расположение опухоли рядом с двигательной или речевой зоной головного мозга. Под рандомизацию попадают больные с одиночными супратенториальными глиомами, накапливающими контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, или метастазами в возрасте 18–79 лет и индексом по шкале Карновского 60–100 %. В основной группе для интраоперационной оценки радикаль-

Introduction. Fluorescence with 5-aminolevulinic acid is usually used for intraoperative assessment of the extent of contrast-enhancing glioma and cerebral metastases resection. Sonography is less frequently used due to its reduced specificity during tumor removal and the inconvenience of shifting focus from the surgical field to the ultrasound monitor. However, the advantage of ultrasound over fluorescence is the ability to detect tumors hidden within normal brain tissue. Currently, there are no published randomized trials comparing the effectiveness of fluorescence and ultrasound in the intraoperative assessment of the extent of brain tumor removal.

Materials and methods. We have planned a randomized single-center, blinded outcome study in 134 patients with two arms and a participant distribution of 1:1. The primary outcome is the extent of glioma or metastasis resection (yes or no). The hypothesis of the trial is that intraoperative sonography is not inferior to fluorescence in intraoperatively assessing the extent of intracranial tumor resections. Block stratified randomization has been performed, with the stratifying variable as the location of the tumor near the motor or speech area of the brain. Patients with single supratentorial contrast-enhancing gliomas or metastases aged 18–79 years with a Karnofsky performance status index of 60–100 % are eligible for randomization. In the study group, sonography will be used for intraoperative assessment of the extent of tumor resection, while in the control group, fluorescence with 5-aminolevulinic acid will be used. Intraoperative magnetic resonance imaging is not planned.

ности удаления опухоли будет использована сонография, в контрольной — флуоресценция с 5-аминолевулиновой кислотой. Выполнять интраоперационную магнитно-резонансную томографию не запланировано.

Выводы. При подтверждении первичной гипотезы интраоперационная сонография может стать достойной альтернативой флуоресцентной хирургии с 5-аминолевулиновой кислотой. Исследование зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov под номером NCT05475522 (SONOFLUO).

Ключевые слова: глиома высокой степени злокачественности; метастаз; сонография; УЗИ; флуоресценция; 5-аминолевулиновая кислота; радикальность резекции

Для цитирования: Дмитриев А.Ю., Дашьян В.Г., Природов А.В., Хамидова Л.Т., Саидова К.И. Резекция диффузных глиом, накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии, и церебральных метастазов под контролем интраоперационной сонографии или флуоресценции с 5-аминолевулиновой кислотой: протокол рандомизированного клинического исследования не меньшей эффективности. Вопросы онкологии. 2023;69(5):844–849. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-844-849

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

Введение

Большую часть диффузных глиом, накапливающих контрастный препарат при магнитно-резонансной томографии (МРТ), составляют глиомы высокой степени злокачественности. К ним относят астроцитомы grade 3–4, олигодендроглиомы grade 3 с мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы и глиобластомы без данной мутации [1, 2]. Скорость роста таких опухолей достигает 9 мм в месяц [3]. Церебральные метастазы встречаются в 10 раз чаще, чем первичные злокачественные внутримозговые опухоли. Наиболее частые источники метастазирования в головной мозг: рак кожи (40–60 %), легкого (20–45 %) и молочной железы (5–30 %) [4].

Для интраоперационной оценки радикальности резекции внутримозговых опухолей обычно применяют флуоресценцию с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) и сонографию [5, 6]. В ходе рандомизированного исследования установлено, что применение метаболической навигации с 5-АЛК повышает радикальность резекции глиом высокой степени злокачественности с 36 % до 65 % [7]. Механизм флуоресценции обусловлен, преимущественно, повышенным захватом 5-АЛК опухолевыми клетками и ингибированием в них фермента феррохелатазы [8]. Чувствительность и специфичность метода в обнаружении глиом высокой степени злокачественности достигает 90 % [9].

Интраоперационная сонография обладает схожей чувствительностью в обнаружении внутримозговых опухолей (88 %), но более низкой специфичностью (42 %), что может быть обусловлено УЗ-артефактами, возникающими в процессе резекции новообразований [10]. Другими недостатками УЗИ являются его меньшая разрешающая способность, визуализация лишь

Conclusion. If the primary hypothesis is confirmed, intraoperative sonography may become a worthy alternative to fluorescent-guided surgery based on 5-aminolevulinic acid. The trial is registered with the ClinicalTrials.gov registry as NCT05475522 (SONOFLUO).

Keywords: high-grade glioma; metastasis; sonography; ultrasound; fluorescence, 5-aminolevulinic acid; extent of resection

For citation: Dmitriev AYu, Dashyan VG, Prirodov AV, Khamidova LT, Saidova KI. Intraoperative sonographically guided versus 5-aminolevulinic acid fluorescence guided resection of diffuse contrast-enhancing gliomas and brain metastases: protocol of randomized, noninferiority trial. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):844–849 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-844-849

части мозга, зависимость от оператора и необходимость переключения взгляда между микроскопом и экраном УЗ-монитора, что делает процесс удаления опухоли менее удобным для хирурга [11]. Из-за указанных недостатков интраоперационное УЗИ реже используют в хирургии внутримозговых опухолей, чем флуоресценцию, хотя при сонографии можно обнаружить опухоль, прикрытую неизменной мозговой тканью [12].

В настоящий момент не опубликованы рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность флуоресценции и сонографии при удалении глиом, накапливающих контрастный препарат при МРТ, и метастазов головного мозга.

Цель исследования. Сравнить радикальность резекции диффузных глиом головного мозга, накапливающих контрастный препарат при МРТ, и церебральных метастазов при применении флуоресценции с 5-АЛК и интраоперационной сонографии. Гипотеза исследования предполагает, что применение интраоперационной сонографии при удалении диффузных глиом, накапливающих контрастный препарат при МРТ, и церебральных метастазов позволяет достичь не меньшей радикальности их резекции, чем применение флуоресценции с 5-АЛК. Для подтверждения гипотезы выбран дизайн рандомизированного одноцентрового исследования на неуступающую эффективность со слепой оценкой исходов у 134 больных с двумя группами и распределением участников 1:1.

Материал и методы

Участники. Клиническое исследование запланировано 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).

Критерии включения. Критерии включения участников в исследование:

- наличие одной впервые выявленной диффузной глиомы супратенториальной локализации, накапливающей контрастный препарат при МРТ;
- один или несколько церебральных метастазов;
- отсутствие предшествующей резекции, радиохирургии или радиотерапии глиомы или церебральных метастазов;
- отсутствие химио- и иммунотерапии 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 опухоли на подкорковые ядра, мозолистое тело или ствол мозга;
- предшествующая резекция или радиотерапия головного мозга;
- предполагаемая супратотальная резекция опухоли;
- аллергия на 5-АЛК или порфирин;
- печеночная или почечная недостаточность;
- порфирия;
- беременность;
- грудное вскармливание.

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. Резекция опухолей головного мозга у всех пациентов будет выполнена с соблюдением принципов микрохирургии. При локализации новообразования около двигательной зоны планируется проведение нейрофизиологического мониторинга. При расположении опухоли рядом с речевой зоной возможно интраоперационное пробуждение больного с электростимуляцией речевых центров и проводящих путей. Радикальность резекции у пациентов основной группы интраоперационно будет оценена при помощи УЗИ, а в контрольной группе — флуоресценции с 5-АЛК. Интраоперационная МРТ применяться не будет.

Сонографию у участников основной группы запланировано выполнять в В-режиме с использованием линейного и конвексного датчиков. Для обнаружения сосудов возможно применение режима цветного доплеровского картирования или энергетической доплерографии. Способ и периодичность УЗ-сканирований будет определять оперирующий хирург совместно с врачом ультразвуковой диагностики в зависимости от размеров, расположения опухоли и личных предпочтений.

Хирург и врач ультразвуковой диагностики на момент начала операции будут знать, в какую группу распределен больной. Это даст возможность выполнять УЗИ в динамике и облегчит дифференцировку остаточной опухоли от артефактов.

Исходы. Первичный исход:

- Радикальная резекция (да или нет). Под радикальной резекцией подразумевают полное удаление солидного компонента опухоли, о чем свидетельствует отсутствие накопления контрастного препарата при МРТ в режиме T1, выполненной в первые 48 часов после операции (удаление 100 % опухоли). Неполное удаление опухоли означает наличие остаточной опухоли любого объема (удаление менее 100 % опухоли) [13].

Вторичные исходы:

- Радикальность резекции (%), рассчитанная по формуле: предоперационный объем опухоли – послеоперационный объем опухоли / предоперационный объем опухоли × 100 % [14]. Большее значение означает более радикальную резекцию. Объем опухоли планируется измерять при МРТ с контрастированием в режиме T1 до и в первые 48 часов после операции.

– Двигательная функция будет оценена по шкале Medical Research Council (1976) [15] до операции и в первые 10 дней после нее. Силу мышц оценивают в баллах, от 0 до 5, меньшее значение свидетельствует о более грубой мышечной дисфункции. Будет выполнен анализ парезов после хирургического вмешательства и динамика мышечной силы до и после операции.

– Речевая функция. Ее оценка запланирована по шкале Hendrix P. (2017) [16] до и в первые 10 дней после операции. Эта шкала подразумевает оценку речи от 0 до 3 баллов, большее значение соответствует более грубой афазии. Планируется выявление речевых нарушений после операции и оценка динамики речи до и после удаления опухоли.

– Способность к самообслуживанию. Будет оценена в процентах по шкале Карновского (1948) [17] до

Таблица 1. Процедуры исследования
Table 1. Protocol schedule

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: при выполнении МРТ до госпитализации в институт повторное исследование проводиться не будет

и в первые 10 дней после операции. Градация состояния пациента по данной шкале варьирует от 0 до 100 %, меньшее значение означает более грубую инвалидизацию (0 — смерть). Планируется учитывать, как абсолютное значение после хирургического вмешательства, так и динамику в ходе лечения.

– Церебральные осложнения. Сюда будут включены все мозговые осложнения с момента поступления больного в отделение реанимации после операции до выписки из стационара (до 365 дней). Они включают в себя внутрисрединные гематомы, ишемию мозга и гнойно-воспалительные осложнения.

Процедуры исследования. График выполнения процедур исследования представлен в табл. 1.

Размер выборки. Для расчета размера выборки использовали первичную гипотезу. По данным W. Stummer с соавт. (2006) применение флуоресценции с 5-АЛК увеличило количество радикальных резекций глиом с 36 % (47/131) до 65 % (90/139). Относительный риск составил 1,8, 95 % доверительный интервал [1,39; 2,34] [7]. Таким образом, за границу M1 приняты значения 1,39. Было предположено, что предполагаемая эффективность сонографии должна в увеличении частоты радикальных резекций глиом должна составить хотя бы 50 % от флуоресценции. Поэтому граница M2 составила 1,18. Согласно систематическому обзору S. Mahboob с соавт. (2016) количество радикальных резекций глиом, накапливающих контрастный препарат, под контролем интраоперационной сонографии составило 72 %, 95 % доверительный интервал [64 %; 80 %] [18]. Одностороннее значение $\alpha = 0,025$, $\beta = 0,2$, количество участников, нарушивших протокол, 5 %. В результате, суммарный размер выборки составил 134 пациента, по 67 в каждой группе.

Набор участников. В отделении неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского каждый год оперируют около 50 больных с глиомами высокой степени злокачественности и метастазами головного мозга. Учитывая тот факт, что часть больных с такими опухолями будут участвовать в других параллельно проводимых исследованиях, для достижения нужной выборки исследование будет проводиться в течение 5 лет.

Процедура рандомизации. Случайная последовательность реализована при помощи компьютерной программы «Randomizer» (<https://github.com/dmalex777/Ramdomizer>) с применением стратифицированной блочной рандомизации и симметричным распределением по группам (1:1). Переменной стратификации является расположение опухоли (в значимой зоне или нет). Предполагается, что опухоль расположена в значимой зоне при расстоянии 1 см и менее от ее края до корковых центров движения, речи или одноименных проводящих путей [19].

Маскировка. Рентгенологу, описывающему послеоперационную МРТ, и неврологу, оценивающему клиническое состояние пациента до и после операции, не будет сообщено о распределении больных. Им также будет рекомендовано не уточнять данную информацию до написания заключения из медицинской карты пациента. Пациент, лечащий врач, хирург, врач ультразвуковой диагностики и главный исследователь будут знать об этом, но им будет рекомендовано не разглашать данную информацию. Экстренная размаскировка не запланирована.

Наблюдение за участниками. Наблюдение за участниками исследования будет проводиться лишь на протяжении их госпитализации (включая повторную госпитализацию при возникновении церебральных осложнений). В случае отзыва больным своего информированного согласия, предусмотрена возможность анализа уже собранной информации при согласии участника на это.

Статистические методы анализа первичных и вторичных исходов. Данные будут описаны при помощи ме-

дианы, минимального и максимального значения признака или процентилей. Запланированные методы статистического анализа: Манна – Уитни, хи-квадрат, точный критерий Фишера, отношение шансов вместе с 95 % доверительным интервалом и поправкой Холдейна – Энскомба, корреляционный анализ Спирмена и регрессионный анализ. Подгрупповые анализы будут выполнены при помощи тестов взаимодействия. Ковариационный анализ и тест Мантеля – Хензеля будут использованы для поправки с учетом ковариат. Статистический анализ будет выполнен главным исследователем.

Статистические методы дополнительных анализов.

Подгрупповые анализы будут проведены по следующим переменным: возраст, мышечная сила и речь при поступлении, оценка по шкале Карновского, размер опухоли, ее расположение и степень поперечной дислокации головного мозга. При выявлении различий между группами по данным признакам запланирована корректировка первичного и вторичных исходов по локализации опухоли и наличию очаговых неврологических нарушений перед операцией.

Статистический анализ при нарушении протокола исследования и методы анализа отсутствующих данных. Статистический анализ будет проведен по типу «intention-to-treat». В случае случайного отсутствия данных будет использован метод множественной приписки.

Промежуточный анализ данных. Проблемно-плановая комиссия института будет следить за ходом исследования. Промежуточный анализ данных главным исследователем запланирован после набора 50 % участников. Досрочная остановка исследования по причине превосходства не предусмотрена. Остановка исследования из-за тщетности возможна при показателе условной мощности менее 15 %.

Анализ чувствительности. При нарушении протокола более 5 % участников будет выполнен анализ чувствительности по влиянию отклонений от протокола на исход. В случае отсутствия более 10 % данных первичных или вторичных исходов запланирован анализ чувствительности по влиянию отсутствующих данных на результат. При дисбалансе по базовым характеристикам будет проведен анализ чувствительности с их корректировкой.

Побочные эффекты. Будут проанализированы следующие побочные эффекты: летальность, нарастание парезов, нарушений речи, снижение способности к самообслуживанию, геморрагические, ишемические, гнойно-воспалительные мозговые осложнения и продолжительность госпитализации. Эти осложнения можно будет выявить при послеоперационном неврологическом осмотре, МРТ, компьютерной томографии и люмбальной пункции.

Обсуждение

Термин «глиомы, накапливающие контрастный препарат при МРТ» более предпочтительный для отбора пациентов в наше исследование. Контрастирование новообразования можно сразу обнаружить при предоперационной МРТ, тогда как оценить степень злокачественности опухоли возможно лишь при гистологическом исследовании. Выполнение экспресс-биопсии не поможет при назначении участников в группы, т. к. 5-АЛК следует принимать за несколько часов до начала операции.

В исследовании запланирован анализ двух нозологий: глиом головного мозга, накаплива-

ющих контрастный препарат при МРТ, и церебральных метастазов. С одной стороны, эти опухоли имеют разное происхождение, но, с другой, обладают схожими признаками при пред- и интраоперационной визуализации. Из-за высокой плотности клеток обе нозологии имеют гиперэхогенную плотность при УЗИ [20] и обычно хорошо флуоресцируют при приеме 5-АЛК [21]. Эти схожие ключевые для данного исследования особенности дают возможность объединить данные нозологии вместе, ускорив набор участников.

Глиомы высокой степени злокачественности и метастазы хорошо накапливают контрастный препарат при МРТ и формируют выраженный перифокальный вазогенный отек. Несмотря на ряд отличительных признаков (локализация, форма, плотность и гетерогенность контуров) в некоторых случаях не представляется возможным отличить при МРТ глиому от метастаза. При отсутствии онкологического анамнеза солитарный метастаз головного мозга можно принять за глиобластому. Возможна и обратная ситуация, когда у пациента с внецеребральным раком развивается глиома, которую принимают за метастаз. По этой причине разделение опухолей может увеличить количество «перебежчиков», снижая статистическую мощность исследования.

Большинство больных после удаления глиомы и метастазов головного мозга после операции получают радио-, химио- и иммунотерапию [4, 22]. Такое лечение может имитировать псевдопрогрессию или псевдоответ опухоли при МРТ, что бывает невозможно отличить от истинного роста опухоли или стабилизации заболевания. Позитронно-эмиссионную томографию с ¹¹C-метионином или ¹⁸F-фторэтилтирозином выполняют не всем больным с подозрением на продолженный рост опухоли. Поэтому включение таких пациентов с глиомами головного мозга может снизить силу исследования.

Несколько другая ситуация обстоит с церебральными метастазами. Мы не планируем включать участников с ранее проведенной резекцией или облучением метастазов головного мозга. Предшествующая резекция основного очага, вне мозговых метастазов и облучение других органов (не головного мозга) не может снизить специфичность МРТ при оценке церебральных новообразований. Это возможно при проведении химиотерапии метастазов, которая обычно не отличается от терапии основного очага [4]. Однако мы посчитали ее влияние менее значимым и решили не отказываться от таких пациентов для ускорения набора нужного количества участников.

Заключение

Подтверждение первичной гипотезы позволит более широко внедрить интраоперационную сонографию для интраоперационной оценки радикальности резекции глиомы, накапливающих контрастный препарат при МРТ, и церебральных метастазов. Это может быть наиболее востребовано при невозможности проведения флуоресцентной диагностики с 5-АЛК: при отсутствии необходимого оборудования, наличии порфирии или гиперчувствительности к 5-АЛК или порфируину у больного.

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 скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (протокол № 3-22 от 29.03.2022).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The trial was approved by the ethics committee of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Protocol № 3-22 dated 29.03.2022.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The trial was performed without external funding.

Работа не была ранее опубликована в других изданиях.

The manuscript has not been previously published.

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;

Саидова К.И. — редактирование статьи.

Authors' contributions

Dmitriev A.Yu. — participated in developing the research design, reviewing publications of the topic of the article, article writing.

Dashyan V.G. — contributed to the development of the research design, performed article editing.

Prirodov A.V. — performed article editing.

Khamidova L.T. — performed article editing.

Saidova K.I. — performed article editing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
2. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3541>.

3. Silbergeld DL, Chicoine MR. Isolation and characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J Neurosurg.* 1997;86(3):525-531. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.3.0525>.
4. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2021;32(11):1332-47. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.016>.
5. Потапов А.А., Горайнов С.А., Охлопков В.А., и др. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга. *Вопросы нейрохирургии.* 2015;79(5):91-101 [Potapov AA, Goriainov SA, Okhlopov VA, et al. Clinical guidelines for the use of intraoperative fluorescence diagnosis in brain tumor. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2015;79(5):91-101 (In Russ., In Eng.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro201579591-101>.
6. 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. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>.
7. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):392-401. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70665-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70665-9).
8. Ma R, Watts C. Selective 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in gliomas. *Acta Neurochir.* 2016;158(10):1935-1941. <https://doi.org/10.1007/s00701-016-2897-y>.
9. Hadjipanayis CG, Widhalm G, Stummer W. What is the surgical benefit of utilizing 5-aminolevulinic acid for fluorescence-guided surgery of malignant gliomas? *Neurosurgery.* 2015;77(5):663-73. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000929>.
10. Rygh OM, Selbekk T, Torp SH, et al. Comparison of navigated 3D ultrasound findings with histopathology in subsequent phases of glioblastoma resection. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(10):1033-1042. <https://doi.org/10.1007/s00701-008-0017-3>.
11. Policicchio D, Doda A, Sgaramella E, et al. Ultrasound-guided brain surgery: echographic visibility of different pathologies and surgical applications in neurosurgical routine. *Acta Neurochir.* 2018;160(6):1175-1185. <https://doi.org/10.1007/s00701-018-3532-x>.
12. Prada F, Perin A, Martegani A, et al. Intraoperative contrast-enhanced ultrasound for brain tumor surgery. *Neurosurgery.* 2014;74(5):542-552. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000301>.
13. Wu JS, Gong X, Song YY, 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. *Neurosurgery.* 2014;61(Suppl_1):145-54. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000372>.
14. Sanai N, Polley M, McDermott M, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3-8. <https://doi.org/10.3171/2011.2.jns10998>.
15. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system (Memorandum No. 45). London: H.M.S.O. 1976:1-64.
16. 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. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.041>.
17. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;634-56. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(194811\)1:4%3C634::AID-CNCR2820010410%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(194811)1:4%3C634::AID-CNCR2820010410%3E3.0.CO;2-L).
18. Mahboob S, McPhillips R, Qiu Z. Intraoperative ultrasound-guided resection of gliomas: a meta-analysis and review of the literature. *World Neurosurg.* 2016;92:255-63. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.05.007>.
19. 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):287-96. <https://doi.org/10.3171/2012.10.JNS12895>.
20. Selbekk T, Jakola AS, Solheim O, et al. Ultrasound imaging in neurosurgery: approaches to minimize surgically induced image artifacts for improved resection control. *Acta Neurochir.* 2013;155(6):973-80. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1647-7>.
21. Lau D, Hervey-Jumper SL, Chang S. A prospective Phase II clinical trial of 5-aminolevulinic acid to assess the correlation of intraoperative fluorescence intensity and degree of histologic cellularity during resection of high-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2016;124(5):1300-9. <https://doi.org/10.3171/2015.5.JNS1577>.
22. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7).

Сведения об авторах

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

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

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

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

Саидова Камила Имомалиевна / Saidova Kamila Imomalievna / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8719-4085>.