

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-54-64

УДК: 616.831-006.484-089

Для цитирования: *Бывальцев В.А., Степанов И.А.* Применение флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиобластомы: метаанализ. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 54–64. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-54-64

For citation: *Byvaltsev V.A., Stepanov I.A.* Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade glioblastoma using 5-Aminolevulinic acid: a meta-analysis. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 54–64. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-54-64

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ С 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ХИРУРГИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ: МЕТААНАЛИЗ

В.А. Бывальцев^{1,2,3,4}, И.А. Степанов¹

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск, Россия¹

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: byval75vadim@yandex.ru¹

НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский», г. Иркутск, Россия²

664005 г. Иркутск, ул. Боткина, 10²

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», г. Иркутск, Россия³

664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1³

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», г. Иркутск, Россия⁴

664079, г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100⁴

Аннотация

Глиобластома (ГБМ) является высокозлокачественной первичной глиальной опухолью головного мозга, которая характеризуется устойчивостью к современным методам лечения. Использование флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛА-ФН) является современным методом интраоперационной навигации в хирургии ГБМ. Однако широкое применение флуоресцентной навигации приводит к развитию нежелательных явлений, что требует уточнения показаний к её использованию и строгого отбора пациентов. **Цель исследования** – определить клиническую эффективность, чувствительность и специфичность 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ. **Материал и методы.** Проведен метаанализ опубликованных с 2000 по 2017 г. клинических серий результатов хирургического лечения ГБМ, в которых использовалась 5-АЛА-ФН. **Результаты и обсуждение.** В метаанализ включены 25 зарубежных и 1 отечественное исследование. У 74,8 % пациентов (95 % ДИ: 67,4–83,5 %) удалось достигнуть максимальной степени резекции опухоли. 5-АЛА-ФН увеличивает длительность безрецидивного периода (ДБП) у пациентов с ГБМ в среднем на 8,14 мес (95 % ДИ: 4,36–12,02). Разница в общей выживаемости пациентов с ГБМ при лечении с использованием 5-АЛА-ФН и без нее составляет 4,35–6,17 мес (95 % ДИ: 0,9–13,23). Использование 5-АЛА-ФН обладает высокой специфичностью – 86,6–87,5 % (95 % ДИ: 81,6–91,7) и чувствительностью – 79,8–82,2 % (95 % ДИ: 73,5–91,07) в отношении ГБМ. **Заключение.** Проведенный метаанализ 26 клинических серий, в которых при микронейрохирургическом удалении ГБМ использовалась 5-АЛА-ФН, показал, что данная методика обладает высокой степенью чувствительности и специфичности. Более того, использование 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ даёт значительные преимущества пациентам в отношении увеличения ДБП и степени резекции опухоли.

Ключевые слова: глиобластома, 5-аминолевулиновая кислота, флуоресцентная навигация, клиническая эффективность, чувствительность, специфичность, метаанализ.

Глиобластома (ГБМ) является высокозлокачественной первичной глиальной опухолью головного мозга, которая характеризуется устойчивостью к современным хирургическим, химио- и радиотерапевтическим методам лечения [1–3]. Медиана выживаемости пациентов с ГБМ после выполнения максимально возможной микронейрохирургиче-

ской резекции, проведения курсов адъювантной химиотерапии темозоломидом и радиотерапии составляет не более 12–14 мес [4]. Степень резекции опухолевой ткани является важнейшим прогностическим фактором для пациентов с ГБМ [5]. Учитывая тот факт, что ГБМ характеризуется инфильтративным ростом без четкого отграничения

от окружающей мозговой ткани, тотальная резекция опухоли представляет собой сложную задачу для нейрохирурга [5, 6]. К настоящему времени для достижения максимальной степени резекции ГБМ разработаны многочисленные техники и методики: интраоперационная МРТ и МСКТ, ультразвукография, а также флуоресцентная навигация с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛА-ФН).

Использование 5-АЛА-ФН является современным методом интраоперационной навигации в хирургии ГБМ. При метаболизировании 5-АЛА в клетках ГБМ накапливается протопорфирин-IX, который и вызывает эффект флуоресценции при освещении опухолевой ткани в специальном синеволетовом световом спектре. Флуоресцирующая ткань ГБМ позволяет нейрохирургу четко визуализировать опухолевую ткань, её наиболее вероятные границы со здоровой тканью головного мозга и выполнить максимально радикальную резекцию [7]. Рандомизированные контролируемые исследования наглядно продемонстрировали достоверное увеличение медианы выживаемости у пациентов с ГБМ после микронеурхирургической резекции с применением 5-АЛА-ФН [8–10]. В настоящее время использование 5-АЛА-ФН в хирургии глиом высокой степени злокачественности одобрено во всем мире. Однако широкое применение флуоресцентной навигации приводит к развитию нежелательных явлений, что требует уточнения

показаний к её использованию и строгого отбора пациентов.

Цель данного метаанализа – определить клиническую эффективность 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ, а также оценить чувствительность и специфичность данной методики.

Материал и методы

Проанализированы опубликованные с 2000 по 2017 г. результаты хирургического лечения ГБМ с использованием 5-АЛА-ФН. Для оценки клинической эффективности применения 5-АЛА-ФН определены следующие критерии включения литературных источников в метаанализ:

- 1) опубликованные с 2000 по 2017 г. результаты зарубежных и отечественных исследований, в которых использовалась 5-АЛА-ФН при хирургическом лечении ГБМ;
- 2) в исследовании отмечена чувствительность и специфичность применения 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ;
- 3) в исследовании сообщается о тотальной резекции ГБМ при использовании 5-АЛА-ФН;
- 4) в исследовании указывается длительность безрецидивного периода (ДБП) и общая выживаемость пациентов с ГБМ.

Критериями исключения являлись:

- 1) исследования, посвященные применению 5-АЛА-ФН в хирургии других типов опухолей;

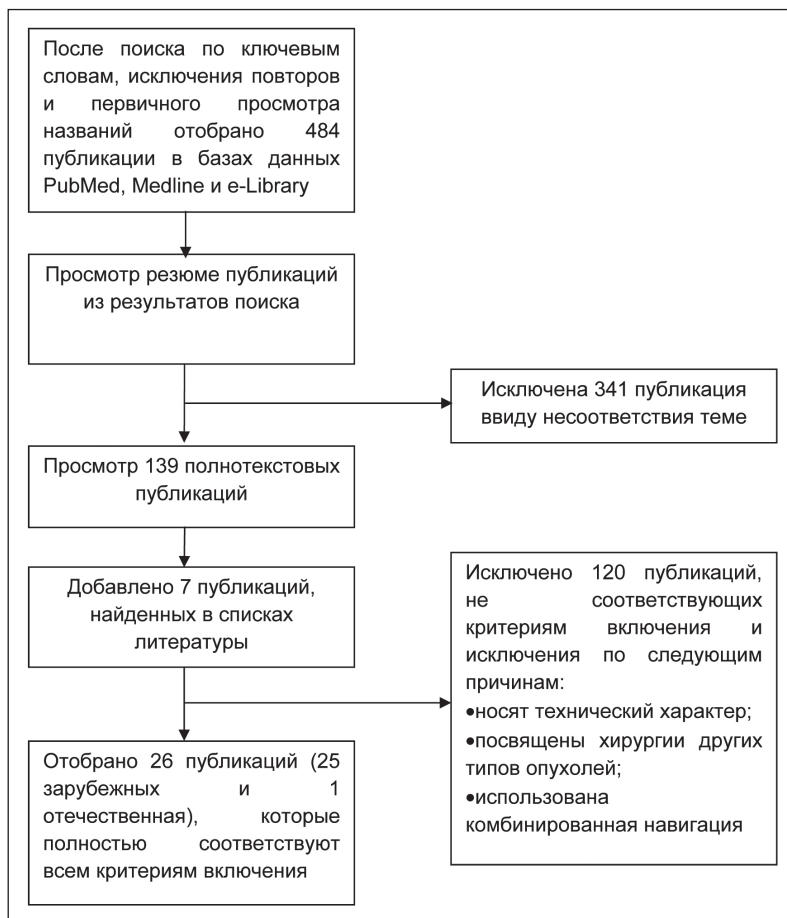


Рис. 1. Стратегия поиска и отбора данных для включения в метаанализ

- 2) исследования типа случай-контроль;
- 3) исследования, касающиеся технической составляющей 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ;
- 4) исследования, посвященные комбинированным методам навигации в хирургии ГБМ.

Этапы систематического поиска и отбора-фильтрации данных для метаанализа представлены на рис. 1. На первом этапе в базах данных Medline, Pubmed и e-Library проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов «fluorescence», «glioblastoma», «glioma», «5-aminolevulinic acid (5-ALA)», «neurosurgery» для англоязычных систем, «флуоресцентная навигация», «5-аминолевулиновая кислота» «глиобластома», «хирургия» – для системы e-Library и ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На третьем этапе просматривали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований. Информацию, полученную из статей для метаанализа заносили в таблицы и выполняли анализ. Таким образом, систематизирована информация об 1 отечественном и 25 зарубежных исследованиях. Для вычисления статистических показателей метаанализа и построения метаграф использовано программное обеспечение Microsoft Excel 2010. Полученные данные представлены в виде долей, их стандартных ошибок и 95 % доверительных интервалов (ДИ). Результаты взвешены с использованием модели случайных эффектов на основании расчета коэффициентов гетерогенности I^2 и Q . Порог значимости p был выбран равным 0,05.

Результаты

Значение 5-АЛА-ФН в достижении максимальной степени резекции ГБМ

В современной нейроонкологии под термином максимальная степень резекции опухоли принято понимать отсутствие контрастирования в ложе удаленной опухолевой ткани на Т1-взвешенных изображениях, полученных с помощью МРТ в первые 72 ч после оперативного вмешательства [11]. С другой стороны, некоторые авторы утверждают, что удаление 98 % и более от исходного объема опухоли представляет собой максимальную степень резекции [12, 13]. В настоящем метаанализе результаты включенных исследований согласуются с данным определением. У 74,8 % пациентов (95 % ДИ: 67,4–83,5 %) удалось достичь максимальной степени резекции опухоли (рис. 2).

Влияние 5-АЛА-ФН на ДБП

В любом клиническом исследовании ДБП принято рассматривать в качестве первичной конечной точки. В настоящем метаанализе приведены 3 исследования, сообщающих о ДБП у пациентов после микронеурохирургического удаления ГБМ с применением 5-АЛА-ФН. Несмотря на наличие достоверной неоднородности, анализ указанных наблюдений показал, что 5-АЛА-ФН увеличивает ДБП у пациентов с ГБМ в среднем на 8,14 мес (95 % ДИ: 4,36–12,02) (рис. 3).

Влияние 5-АЛА-ФН на общую выживаемость пациентов с ГБМ

Общая выживаемость пациентов с ГБМ не является корректной первичной конечной точкой в рандомизированных исследованиях, поскольку не позволяет контролировать эффективность различных методов лечения после рецидива ГБМ. В настоящем метаанализе представлены результаты

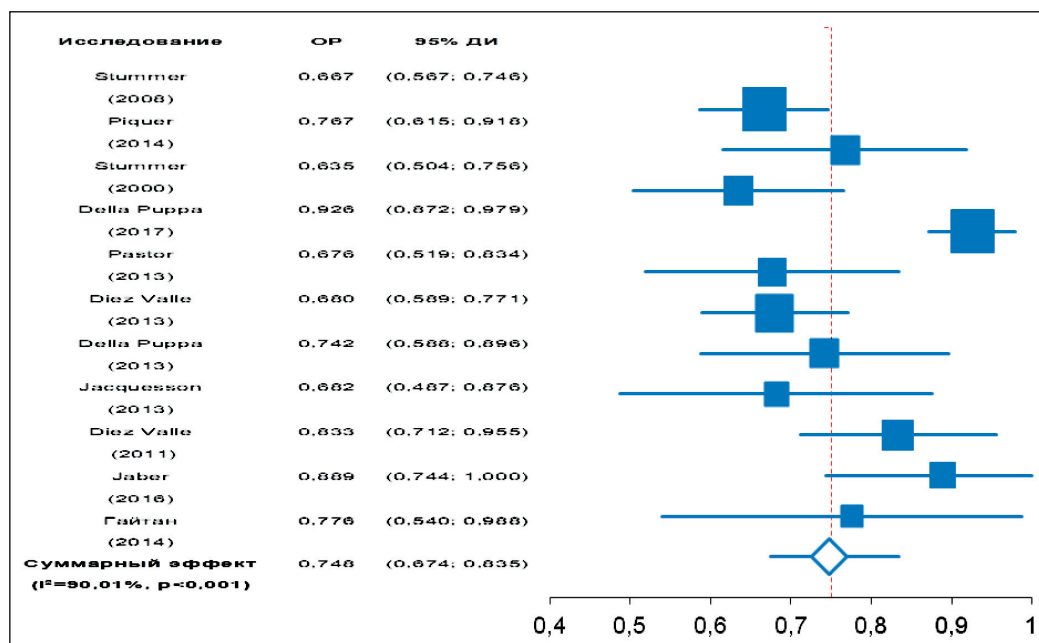


Рис. 2. Метаанализ применения 5-АЛА-ФН с целью достижения максимальной степени резекции ГБМ ($I^2=90,01$, $Q=50,86$)

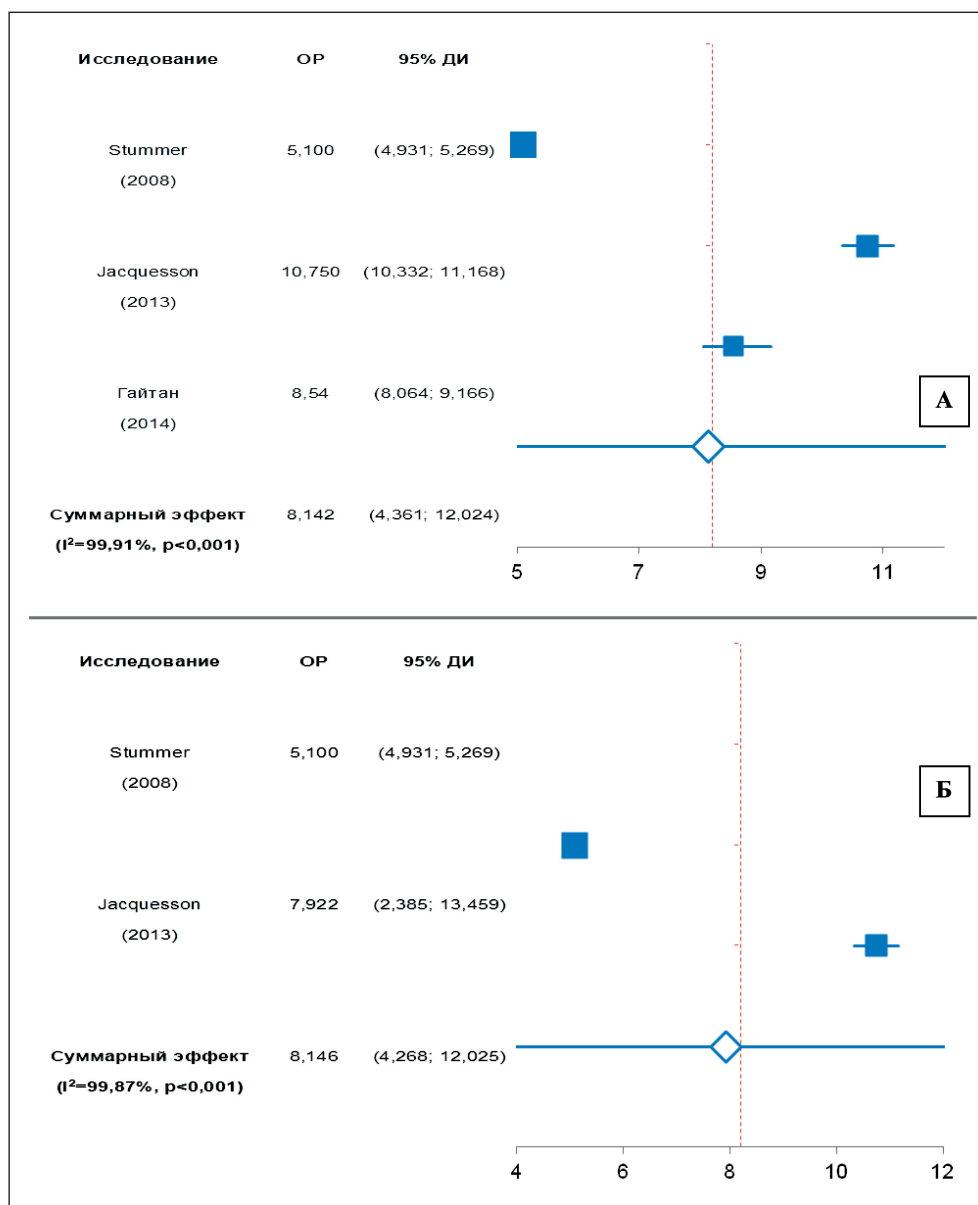


Рис. 3. Метаанализ влияния 5-АЛА-ФН на ДБП у пациентов с ГБМ: А – с включением исследования Гайтан и соавт. [27] ($I^2=99,91$, $Q=24,47$); Б – без включения данного исследования ввиду использования комбинированной ФН (с нейронавигацией) ($I^2=99,87$, $Q=20,83$)

трех исследований, в которых указывалась информация об общей выживаемости пациентов. При этом в исследовании Eljamel [13] при резекции ГБМ с использованием 5-АЛА-ФН также применялись методы фотодинамической терапии. По этой причине метаанализ влияния 5-АЛА-ФН на общую выживаемость пациентов с ГБМ выполнен с включением данного исследования и без него. В среднем разница в общей выживаемости пациентов с ГБМ при использовании 5-АЛА-ФН и без применения таковой составила 4,35–6,17 мес (95 % ДИ: 0,9–13,23) (рис. 4).

Специфичность методики 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ

Специфичность – это способность диагностического метода не давать ложноположительный

результат при отсутствии заболевания и определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых [15]. В данном метаанализе приведены результаты нескольких исследований, посвященных изучению специфичности и чувствительности 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ с патоморфологическим подтверждением диагноза. В двух клинических сериях представлены данные для других типов опухолей головного мозга, а потому метаанализ проведен как с включением данных исследований, так и без них. Специфичность методики 5-АЛА-ФН составила 86,6–87,5 % (95 % ДИ: 81,6–91,7) (рис. 5).

Чувствительность методики 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ

Чувствительность – это способность диагностического метода давать правильный результат и определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов [14]. Чувствительность методики 5-АЛА-ФН составила 79,8–82,2 % (95 % ДИ: 73,5–91,07) (рис. 6).

Обсуждение

Степень резекции ГБМ является независимым прогностическим фактором для ДБП и, как следствие, общей выживаемости пациентов [15]. Принято считать, что резекция 98 % и более от общего объема ГБМ достоверно увеличивает ДБП

у данной группы пациентов [16]. При выполнении микронейрохирургического удаления ГБМ без использования 5-АЛА-ФН максимально возможный объем резекции достигается в 25–36 % случаев [17]. Использование 5-АЛА-ФН позволяет достоверно достичь максимально возможной степени резекции у 64 % пациентов [18]. В настоящем метаанализе приведены результаты нескольких исследований, которые полностью согласуются с указанными данными. По результатам указанных клинических серий у 74,8 % пациентов (95 % ДИ: 67,4–83,5 %) достигнута максимальная степень резекции ГБМ [16–27]. Стоит отметить, что послеоперационное МРТ-исследование головного мозга

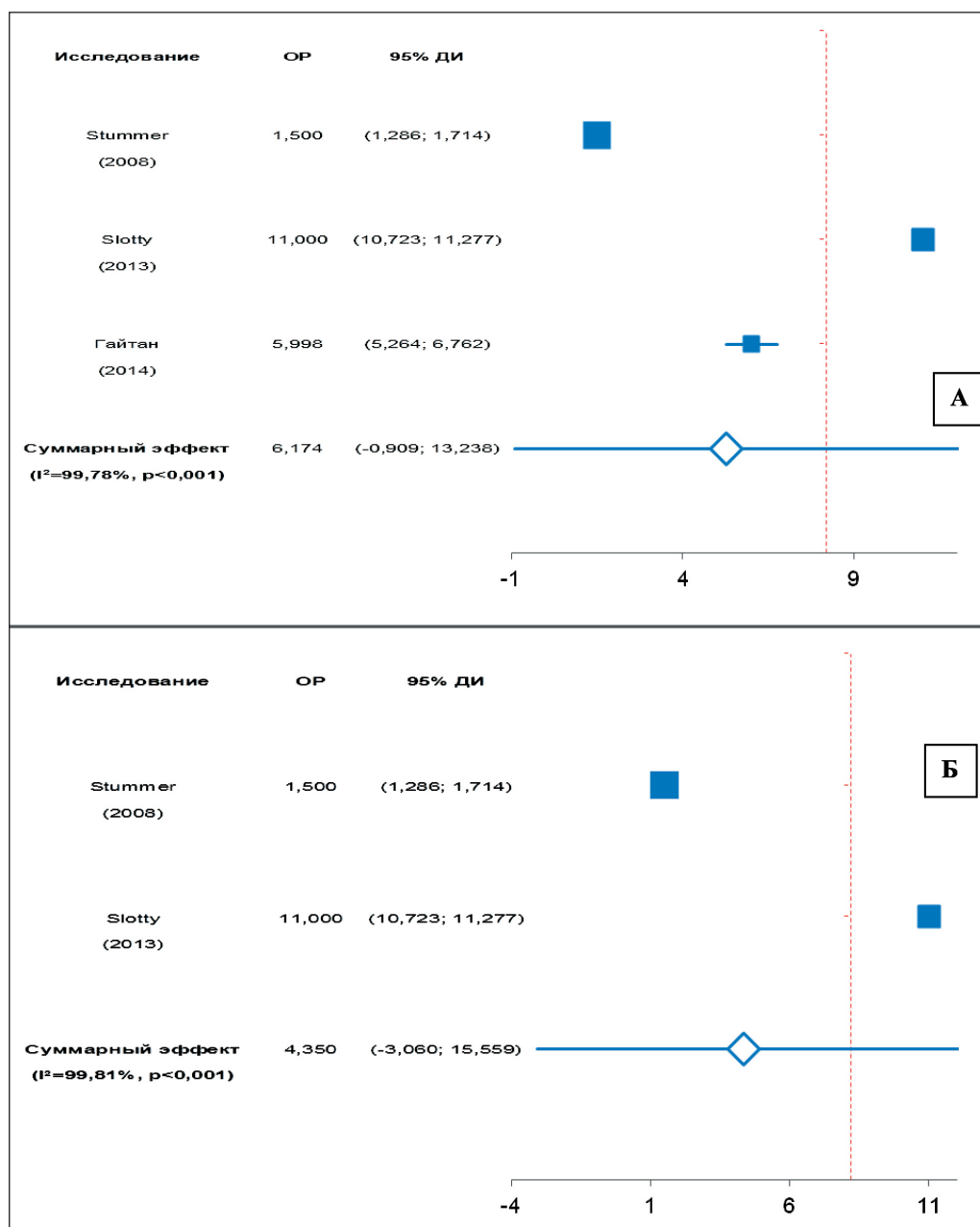


Рис. 4. Метаанализ влияния 5-АЛА-ФН на общую выживаемость пациентов с ГБМ: А – с включением исследования Гайтан и соавт. [27] (I²=99,78, Q=28,41); Б – без включения данного исследования ввиду использования комбинированной ФН (с нейронавигацией) (I²=98,81, Q=28,34)

в первые 72 ч после оперативного вмешательства, является малоинформативным методом в истинной оценке степени резекции ГБМ. Это связано с тем, что границы ГБМ, выявленные на МРТ-граммах головного мозга и интраоперационно при использовании 5-АЛА-ФН, не совпадают. Как правило, границы ГБМ при 5-АЛА-ФН распространяются на здоровую мозговую ткань в среднем на 10 мм. Тем не менее МРТ является стандартным методом исследования в послеоперационном периоде у пациентов с ГБМ.

Как известно, ДБП у пациентов с ГБМ представляет собой первичную конечную точку в рандомизированном клиническом исследовании, посвященном эффективности того или иного метода лечения. В настоящем метаанализе приведены результаты нескольких наблюдений, в которых сообщалось о ДБП у пациентов с ГБМ [19, 24, 27].

Несмотря на неоднородность данных наблюдений, среднее значение ДБП у пациентов после резекции ГБМ с использованием 5-АЛА-ФН составило 8,14 мес (95 % ДИ: 4,36–12,02). В двух исследованиях наглядно продемонстрировано значимое увеличение ДБП у пациентов с использованием 5-АЛА-ФН, по сравнению с обычным микрохирургическим удалением ГБМ [19, 24].

Как уже было отмечено ранее, в отличие от ДБП общая выживаемость пациентов не является корректной первичной конечной точкой в рандомизированных исследованиях, поскольку не позволяет контролировать эффективность различных методов лечения после рецидива ГБМ. Однако в настоящий метаанализ включены два исследования, в которых представлена информация об общей выживаемости в группе пациентов после резекции ГБМ с применением 5-АЛА-ФН и

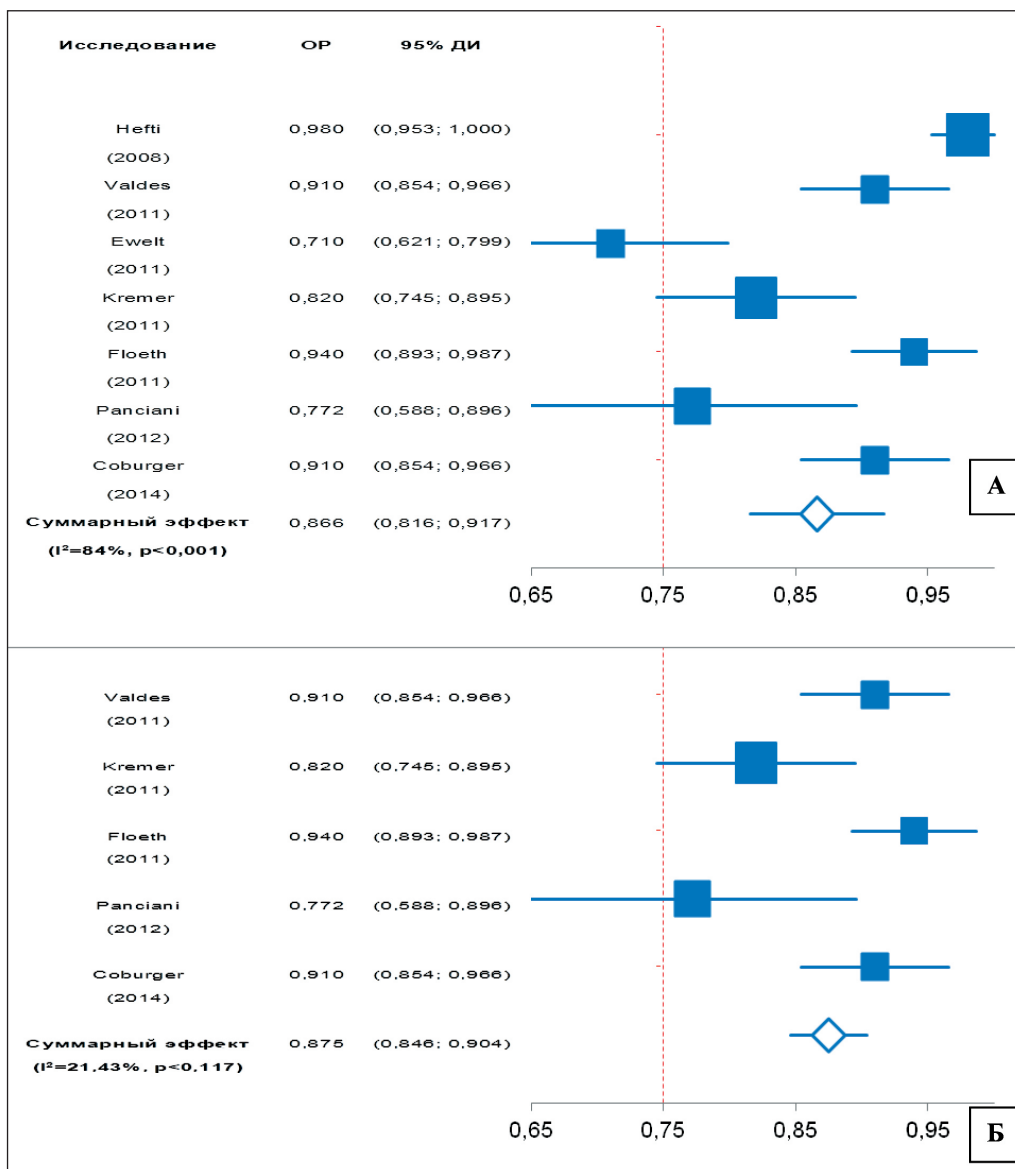


Рис. 5. Метаанализ специфичности методики 5-АЛА ФН в хирургии ГБМ: А – с включением исследований, в которых 5-АЛА-ФН применялась при резекции других типов опухолей головного мозга (I²=84, Q=47,76); Б – без включения данных исследований (I²=21,43, Q=7,16)

в группе без нее [19, 24]. При этом разница в общей выживаемости между указанными группами пациентов с ГБМ составила 4,35–6,17 мес (95 % ДИ: 0,9–13,23). Необходимо отметить тот факт, что при анализе указанных данных отмечаются широкий 95 % ДИ и высокая степень гетерогенности. Это обусловлено тем, что часть пациентов с ГБМ из указанных клинических серий подвергалась повторному оперативному лечению с применением 5-АЛА-ФН. Учитывая результаты данных иссле-

дований, а также отсутствие регистрации других методов лечения, не представляется возможным утверждать, что применение 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ дает значительное преимущество в общей выживаемости пациентов.

Данный метаанализ наглядно доказал, что использование 5-АЛА-ФН обладает высокой специфичностью 86,6–87,5 % (95 % ДИ: 81,6–91,7) и чувствительностью 79,8–82,2 % (95 % ДИ: 73,5–91,07) в отношении ГБМ [28–34]. Несмотря

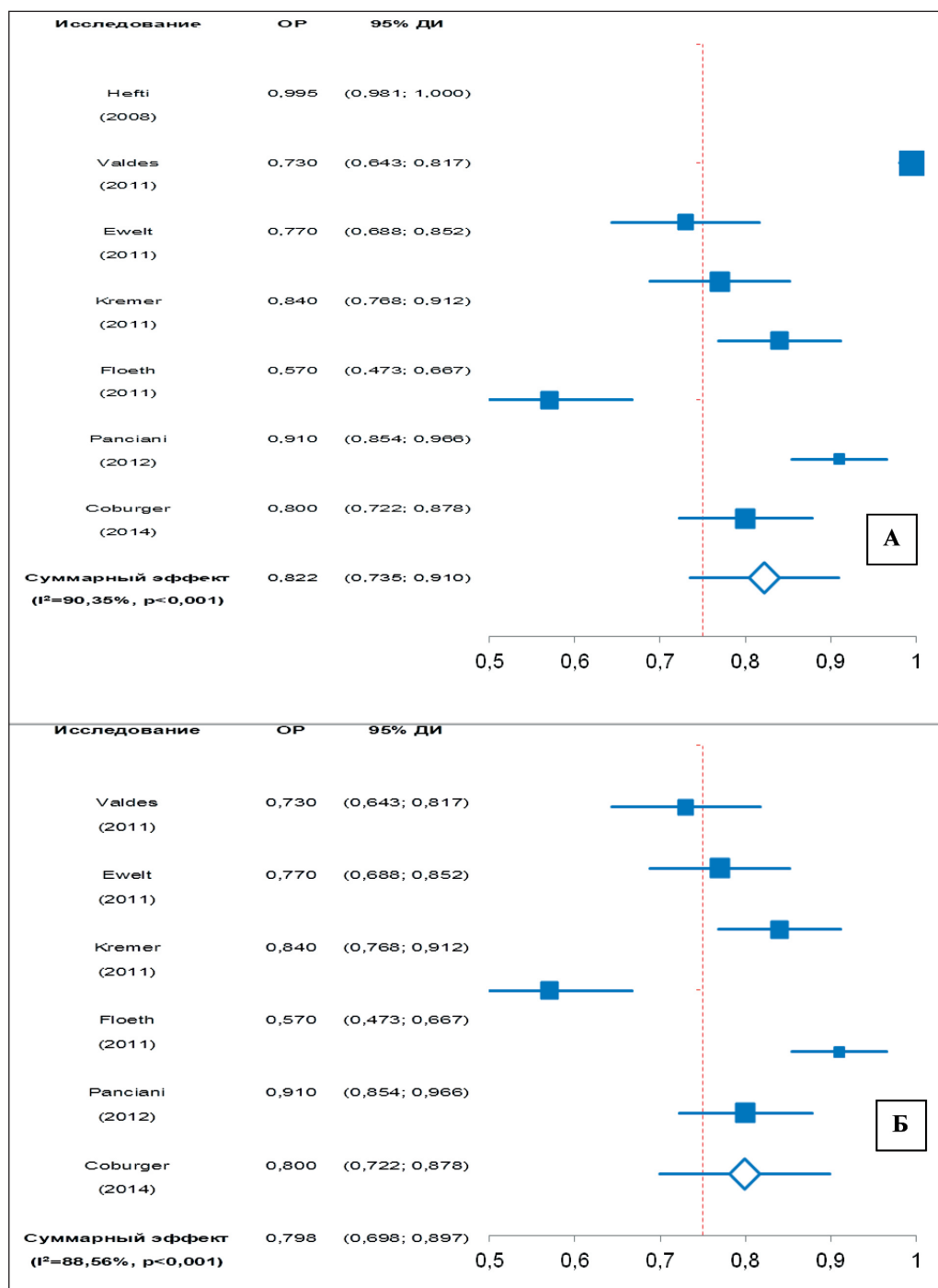


Рис. 6. Метаанализ чувствительности методики 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ: А – с включением исследований, в которых 5-АЛА-ФН применялась при резекции других типов опухолей головного мозга (I²=90,35, Q=63,25); Б – без включения данных исследований (I²=88,56, Q=64,16)

на включение в метаанализ двух клинических серий с применением 5-АЛА-ФН в хирургии не только ГБМ, но и других опухолей, показатели чувствительности и специфичности данного метода навигации остались по-прежнему высокими [29, 31]. Другие методы интраоперационной навигации (МРТ, МСКТ, ультрасонография, нейронавигация) существенно уступают по чувствительности и специфичности 5-АЛА-ФН.

По данным метаанализа Su et al. [35], чувствительность и специфичность 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ составляют соответственно 84 % и 91 %. Стоит отметить, что в указанный метаанализ включены исследования, где при резекции ГБМ применялась навигация с флуоресцеином. В нашем метаанализе указанные исследования исключены, так как механизмы флуоресценции клеток ГБМ при использовании 5-АЛА и флуоресцеина различны. В своем метаанализе Zhao et al. [36] показали, что чувствительность 5-АЛА-ФН составляет 87 %, специфичность – 89 %. Наиболее близким по критериям включения к нашему исследованию, является метаанализ Eljamel [37]. Автор пришел к заключению, что специфичность и чувствительность методики 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ составляют 88 % и 82,6 % соответственно. В целом, несмотря на различные подходы к выбору критериев включения в исследования, полученные нами результаты полностью согласуются с данными указанных метаанализов.

Безусловно, степень хирургической резекции представляет собой важнейший прогностический фактор в ДБП и общей выживаемости пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. На данный момент 5-АЛА-ФН является доступным и безопасным методом, позволяющим достигнуть

выполнения максимально возможной степени резекции опухоли. Тем не менее применение 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ с целью удаления максимального её объема не должно войти в противоречие с основным принципом нейрохирургии, сформулированным Н.Н. Бурденко: «операция в пределах физиологической дозволенности». А потому операции при ГБМ, расположенных вблизи речевых и двигательных зон коры больших полушарий головного мозга, должны выполняться в строгой комбинации с другими методами навигации, методами пробудительной нейрохирургии (awake brain surgery) и соответствующим нейрофизиологическим мониторингом.

Заключение

Проведенный метаанализ 26 клинических серий, в которых при микронеурхирургическом удалении ГБМ использовалась 5-АЛА-ФН, показал, что данная методика обладает высокой степенью чувствительности и специфичности. Более того, использование 5-АЛА-ФН в хирургии ГБМ даёт значительные преимущества пациентам в отношении увеличения ДБП (нельзя) и степени резекции опухоли. Безусловно, степень резекции опухоли является важным прогностическим фактором для пациентов с ГБМ, однако нельзя быть полностью уверенным в том, что именно применение 5-АЛА-ФН улучшает их общую выживаемость. Потому необходимо дальнейшее проведение рандомизированных контролируемых исследований с большей выборкой и соответствующим учетом проводимых курсов адьювантной химиотерапии и курсов лучевой терапии.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Яруллина А.И., Бельх Е.Г. Молекулярные аспекты ангиогенеза в глиобластомах. Вопросы онкологии. 2017; 63 (1): 19–27.
2. Belykh E., Martirosyan N.L., Yagmurlu K., Miller E.J., Eschbacher J.M., Izadyazdanabadi M., Bardanova L.A., Byvaltsev V.A., Nakaji P., Preul M.C. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions. *Front Surg*. 2016 Oct 17; 3: 55.
3. Golebiewska A., Bougnaud S., Stieber D., Brons N.H., Vallar L., Hertel F., Klink B., Schröck E., Bjerkvig R., Niclou S.P. Side population in human glioblastoma is non-tumorigenic and characterizes brain endothelial cells. *Brain*. 2013; 136 (5): 1462–1475.
4. Beier D., Schulz J.B., Beier C.P. Chemoresistance of glioblastoma cancer stem cells—much more complex than expected. *Mol Cancer*. 2011 Oct 11; 10: 128. doi: 10.1186/1476-4598-10-128.
5. Shirai K., Chakravarti A. Towards personalized therapy for patients with glioblastoma. Expert review of anticancer therapy. 2011; 11 (12): 1935–1944.
6. Raman F., Scribner E., Saut O., Wenger C., Colin T., Fathallah-Shaykh H.M. Computational Trials: Unraveling Motility Phenotypes, Progression Patterns, and Treatment Options for Glioblastoma Multiforme. *Castro MG, ed. PLoS One*. 2016 Jan 12; 11 (1): e0146617. doi: 10.1371/journal.pone.0146617.
7. Han K., Ren M., Wick W., Abrey L., Das A., Jin J., Reardon D.A. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials. *Neuro Oncol*. 2014 May; 16 (5): 696–706. doi: 10.1093/neuonc/not236.
8. Бывальцев В.А., Яруллина А.И., Степанов И.А., Шапков К.В. Резекция глиобластомы с применением комбинированной флуоресцентной навигации. *Сибирский медицинский журнал*. 2015; 138 (7): 128–132.
9. Teixidor P., Arráez M.Á., Villalba G., Garcia R., Tardáguila M., González J.J., Rimbau J., Vidal X., Montané E. Safety and Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid for High Grade Glioma in Usual Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. *Black KL, ed. PLoS One*. 2016 Feb 17; 11 (2): e0149244. doi: 10.1371/journal.pone.0149244.
10. Roberts D.W., Valdés P.A., Harris B.T., Hartov A., Fan X., Ji S., Leblond F., Tosteson T.D., Wilson B.C., Paulsen K.D. Glioblastoma Multiforme Treatment with Clinical Trials for Surgical Resection (Aminolevulinic Acid). *Neurosurg Clin N Am*. 2012 Jul; 23 (3): 371–7. doi: 10.1016/j.nec.2012.04.001
11. Piccirillo S.G., Dietz S., Madhu B., Griffiths J., Price S.J., Collins V.P., Watts C. Fluorescence-guided surgical sampling of glioblastoma identifies phenotypically distinct tumour-initiating cell populations in the tumour mass and margin. *Br J Cancer*. 2012 Jul 24; 107 (3): 462–8. doi: 10.1038/bjc.2012.271.
12. Chaichana K.L., Jusue-Torres I., Navarro-Ramirez R., Raza S.M., Pascual-Gallego M., Ibrahim A., Hernandez-Hermann M., Gomez L., Ye X., Weingart J.D., Olivi A., Blakeley J., Gallia G.L., Lim M., Brem H., Quinones-Hinojosa. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014 Jan; 16 (1): 113–22. doi: 10.1093/neuonc/not137.
13. Eljamel M.S. Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): Past, present and future. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2008 Mar; 5 (1): 29–35. doi: 10.1016/j.pdpdt.2008.01.006.
14. Kosinski A.S. A weighted generalized score statistic for comparison of predictive values of diagnostic tests. *Stat Med*. 2013 Mar 15; 32 (6): 964–77. doi: 10.1002/sim.5587.

15. Eljamel M.S., Goodman C., Moseley H. ALA and Photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: A single centre Phase III randomised controlled trial. *Lasers Medical Science*. 2008; 23: 361–367.
16. Kalpathy-Cramer J., Gerstner E.R., Emblem K.E., Andronesi O., Rosen B. Advanced Magnetic Resonance Imaging of the Physical Processes in Human Glioblastoma. *Cancer research*. 2014; 74 (17): 4622–4637.
17. Stummer W., Novotny A., Stepp H., Goetz C., Bise K., Reulen H.J. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2000; 93: 1003–1013.
18. Della Puppa A., Ciccarino P., Lombardi G., Rolma G., Cecchin D., Rossetto M. 5-Aminolevulinic acid fluorescence in high grade glioma surgery: Surgical outcome, intraoperative findings, and fluorescence patterns. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 232561. doi: 10.1155/2014/232561.
19. Piquer J., Llacer J.L., Rovira V., Riesgo P., Rodriguez R., Cremades A. Fluorescence-guided surgery and biopsy in gliomas with an endoscope system. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 207974. doi: 10.1155/2014/207974.
20. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J.; ALA-Glioma Study Group. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008; 7: 392–401.
21. Della Puppa A., Lombardi G., Rossetto M., Rustemi O., Berti F., Cecchin D., Gardiman M.P., Rolma G., Persano L., Zagonel V., Scienza R. Outcome of patients affected by newly diagnosed glioblastoma undergoing surgery assisted by 5-aminolevulinic acid guided resection followed by BCNU wafers implantation: a 3-year follow-up. *J Neurooncol*. 2017 Jan; 131 (2): 331–340. doi: 10.1007/s11060-016-2301-z.
22. Pastor J., Vega-Zelaya L., Pulido P. Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery. *Acta Neurochir*. 2013; 15: 2201–2213.
23. Díez Valle R., Slof J., Galván J., Arza C., Romariz C., Vidal C.; VISIONA study researchers. VISIONA study researchers. Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain (The VISIONA study). *Neurologia*. 2014 Apr; 29 (3): 131–8. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.004.
24. Della Puppa A., De Pellegrin S., d'Avella E., Giofrè G., Rossetto M., Gerardi A., Lombardi G., Manara R., Munari M., Saladini M., Scienza R. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jun; 155 (6): 965–72; discussion 972. doi: 10.1007/s00701-013-1660-x.
25. Jacquesson T., Ducray F., Maucourt-Boulch D., Armoiry X., Louis-Tisserand G., Mbaye M., Pelissou-Guyotat I., Guyotat J. Surgery of high-grade gliomas guided by fluorescence: A retrospective study of 22 patients. *Neurochirurgie*. 2013 Feb; 59 (1): 9–16. doi: 10.1016/j.neuchi.2012.07.002
26. Díez Valle R., Tejada Solis S., Idoate Gastearena M.A., García de Eulate R., Domínguez Echávarri P., Aristu Mendiros J. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: Volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol*. 2011 Mar; 102 (1): 105–13. doi: 10.1007/s11060-010-0296-4.
27. Jaber M., Wölfer J., Ewelt C., Holling M., Hasselblatt M., Niederstadt T., Zoubi T., Weckesser M., Stummer W. The Value of 5-Aminolevulinic Acid in Low-grade Gliomas and High-grade Gliomas Lacking Glioblastoma Imaging Features: An Analysis Based on Fluorescence, Magnetic Resonance Imaging, 18F-Fluoroethyl Tyrosine Positron Emission Tomography, and Tumor Molecular Factors. *Neurosurgery*. 2016 Mar; 78 (3): 401–11; discussion 411. doi: 10.1227/NEU.0000000000001020.
28. Sloty P.J., Siantidis B., Beez T., Steiger H.J., Sabel M. The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jun; 155 (6): 959–63. doi: 10.1007/s00701-013-1693-1.
29. Hefli M., von Campe G., Moschopoulos M., Siegner A., Looser H., Landolt H. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: A one-year experience at a single institution. *Swiss Med Wkly*. 2008 Mar 22; 138 (11–12): 180–5. doi: 2008/11/smw-12077.
30. Valdés P.A., Kim A., Leblond F., Conde O.M., Harris B.T., Paulsen K.D., Wilson B.C., Roberts D.W. Combined fluorescence and reflectance spectroscopy for in vivo quantification of cancer biomarkers in low- and high-grade glioma surgery. *J Biomed Opt*. 2011 Nov; 16 (11): 116007. doi: 10.1117/1.3646916.
31. Ewelt C., Floeth F.W., Felsberg J., Steiger H.J., Sabel M., Langen K.J., Stoffels G., Stummer W. Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: The value of Gd-DTPA enhance MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Sep; 113 (7): 541–7. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.03.008.
32. Kremer P., Fardanesh M., Ding R., Pritsch M., Zoubaa S., Frei E. Intraoperative fluorescence staining of malignant brain tumors using 5-aminofluorescein-labeled albumin. *Neurosurgery*. 2009 Mar; 64 (3 Suppl): ons53–60. doi: 10.1227/01.NEU.0000335787.17029.67.
33. Floeth F.W., Sabel M., Ewelt C., Stummer W., Felsberg J., Reif-berger G., Steiger H.J., Stoffels G., Coenen H.H., Langen K.J. Comparison of 18F-FET PET and 5-ALA fluorescence in cerebral gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Apr; 38 (4): 731–41. doi: 10.1007/s00259-010-1690-z.
34. Panciani P.P., Fontanella M., Schatlo B., Garbossa D., Agnoletti A., Ducati A., Lanotte M. Fluorescence and image guided resection in high grade glioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jan; 114 (1): 37–41. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.09.001.
35. Su X., Huang Q.F., Chen H.L., Chen J. Fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014 Dec; 11 (4): 451–8. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.08.001.
36. Zhao S., Wu J., Wang C., Liu H., Dong X., Shi C., Shi C., Liu Y., Teng L., Han D., Chen X., Yang G., Wang L., Shen C., Li H. Intraoperative Fluorescence-Guided Resection of High-Grade Malignant Gliomas Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrins: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*. 2013 May 28; 8 (5): e63682. doi: 10.1371/journal.pone.0063682.
37. Eljamel S. 5-ALA Fluorescence Image Guided Resection of Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis of the Literature. *Hamblin MR, ed. International J Mol Sci*. 2015; 16 (5): 10443–10456.

Поступила 14.05.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий курсом нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета; главный нейрохирург «ОАО РЖД»; руководитель центра нейрохирургии НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский»; заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии Иркутского научного центра хирургии и травматологии; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (г. Иркутск, Россия). E-mail: byval75vadim@yandex.ru. SPIN-код: 5996-6477.

Степанов Иван Андреевич, аспирант курса нейрохирургии, Иркутский государственный медицинский университет (г. Иркутск, Россия). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-код: 5485-6316.

INTRAOPERATIVE FLUORESCENCE-GUIDED RESECTION OF HIGH-GRADE GLIOBLASTOMA USING 5-AMINOLEVULINIC ACID: A META-ANALYSIS

V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4}, I.A. Stepanov¹

Irkutsk State Medical University, Ministry of Health, Irkutsk, Russia¹

1, Krasnogo Vosstaniya str., 664003-Irkutsk, Russia.

E-mail: byval75vadim@yandex.ru¹

Railway Clinical Hospital Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., Irkutsk, Russia²

10, Botkina str., 664082-Irkutsk, Russia²

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia³

1, Bortsov Revolutsii str., 664031-Irkutsk, Russia³

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia⁴

100, microdistrict Yubileiny, 664049-Irkutsk, Russia⁴

Abstract

Background. Glioblastoma (GBM) is a high-grade primary brain tumor characterized by resistance to modern treatment modalities. Intraoperative fluorescence-guided resection using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is one of the most innovative techniques to improve the local control rate in GBM surgery. Objective: to assess the diagnostic accuracy, sensitivity and specificity of 5-ALA fluorescence-guided resection (5-ALA-FGR) in patients with GBM. **Material and methods.** Surgical outcomes of 5-ALA-FGR in patients with GBM were studied in a meta-analysis of clinical series published from 2000 to 2017. **Results.** The meta-analysis included 26 studies. Gross total tumor resection was achieved in 74.8 % of patients (95 % CI: 67.4–83.5 %). The use of 5-ALA-FGR increased the disease-free survival time in patients with GBM by an average of 8.14 months (95 % CI: 4.36–12.02). The difference in the overall survival of GBM patients in favor of 5-ALA-FGR was 4.35–6.17 months (95 % CI: 0.9–13.23). The specificity and sensitivity of 5-ALA-FGR was high, being 86.6–87.5 % (95 % CI: 81.6–91.7) and 79.8–82.2 % (95 % CI: 73.5–91.07), respectively. **Conclusion.** The meta-analysis of 26 clinical series showed the high sensitivity and specificity of 5-ALA-FGR. Moreover, the use of 5-ALA-FGR in GBM was reported to increase the disease-free survival and the extent of surgical resection in patients with GBM.

Key words: glioblastoma, 5-aminolevulinic acid, fluorescent navigation, clinical efficacy, sensitivity, specificity, meta-analysis.

REFERENCES

- Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Yarullina A.I., Belyh E.G. Molecular aspects of angiogenesis in glioblastoma. *Problems in Oncology*. 2017; 63 (1): 19–27. [in Russian]
- Belykh E., Martirosyan N.L., Yagmurli K., Müller E.J., Eschbacher J.M., Izadyazdanabadi M., Bardonova L.A., Byvaltsev V.A., Nakaji P., Preul M.C. Intraoperative Fluorescence Imaging for Personalized Brain Tumor Resection: Current State and Future Directions. *Front Surg*. 2016 Oct 17; 3: 55.
- Golebiewska A., Bounaud S., Steber D., Brons N.H., Vallar L., Hertel F., Klink B., Schröck E., Bjerkgvig R., Niclou S.P. Side population in human glioblastoma is non-tumorigenic and characterizes brain endothelial cells. *Brain*. 2013; 136 (5): 1462–1475.
- Beier D., Schulz J.B., Beier C.P. Chemoresistance of glioblastoma cancer stem cells—much more complex than expected. *Mol Cancer*. 2011 Oct 11; 10: 128. doi: 10.1186/1476-4598-10-128.
- Shirai K., Chakravarti A. Towards personalized therapy for patients with glioblastoma. *Expert review of anticancer therapy*. 2011; 11 (12): 1935–1944.
- Raman F., Scribner E., Saut O., Wenger C., Colin T., Fathallah-Shaykh H.M. Computational Trials: Unraveling Motility Phenotypes, Progression Patterns, and Treatment Options for Glioblastoma Multiforme. *Castro MG, ed. PLoS One*. 2016 Jan 12; 11 (1): e0146617. doi: 10.1371/journal.pone.0146617.
- Han K., Ren M., Wick W., Abrey L., Das A., Jin J., Reardon D.A. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in glioblastoma: a literature-based meta-analysis from 91 trials. *Neuro Oncol*. 2014 May; 16 (5): 696–706. doi: 10.1093/neuonc/not236.
- Byvaltsev V.A., Yarullina A.I., Stepanov I.A., Shashkov K.V. Glioblastoma resection with combined fluorescent navigation. *Sib Med Journ*. 2015; 138 (7): 128–132. [in Russian].
- Teixidor P., Arráez M.Á., Villalba G., García R., Tardáguila M., González J.J., Rimbau J., Vidal X., Montané E. Safety and Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid for High Grade Glioma in Usual Clinical Practice: A Prospective Cohort Study. *Black KL, ed. PLoS One*. 2016 Feb 17; 11 (2): e0149244. doi: 10.1371/journal.pone.0149244.
- Roberts D.W., Valdés P.A., Harris B.T., Hartov A., Fan X., Ji S., Leblond F., Tosteson T.D., Wilson B.C., Paulsen K.D. Glioblastoma Multiforme Treatment with Clinical Trials for Surgical Resection (Aminolevulinic Acid). *Neurosurg Clin N Am*. 2012 Jul; 23 (3): 371–7. doi: 10.1016/j.nec.2012.04.001
- Piccirillo S.G., Dietz S., Madhu B., Griffiths J., Price S.J., Collins V.P., Watts C. Fluorescence-guided surgical sampling of glioblastoma identifies phenotypically distinct tumour-initiating cell populations in the tumour mass and margin. *Br J Cancer*. 2012 Jul 24; 107 (3): 462–8. doi: 10.1038/bjc.2012.271.
- Chaichana K.L., Jusue-Torres I., Navarro-Ramirez R., Raza S.M., Pascual-Gallego M., Ibrahim A., Hernandez-Hermann M., Gomez L., Ye X., Weingart J.D., Olivi A., Blakeley J., Gallia G.L., Lim M., Brem H., Quinones-Hinojosa. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014 Jan; 16 (1): 113–22. doi: 10.1093/neuonc/not137.
- Eljamel M.S. Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): Past, present and future. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2008 Mar; 5 (1): 29–35. doi: 10.1016/j.pdpdt.2008.01.006.
- Kosinski A.S. A weighted generalized score statistic for comparison of predictive values of diagnostic tests. *Stat Med*. 2013 Mar 15; 32 (6): 964–77. doi: 10.1002/sim.5587.
- Eljamel M.S., Goodman C., Moseley H. ALA and Photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: A single centre Phase III randomised controlled trial. *Lasers Medical Science*. 2008; 23: 361–367.
- Kalpathy-Cramer J., Gerstner E.R., Emblem K.E., Andronesi O., Rosen B. Advanced Magnetic Resonance Imaging of the Physical Processes in Human Glioblastoma. *Cancer research*. 2014; 74 (17): 4622–4637.

17. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen H.J. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2000; 93: 1003–1013.
18. Della Puppa A., Ciccarino P., Lombardi G., Rolma G., Cecchin D., Rossetto M. 5-Aminolevulinic acid fluorescence in high grade glioma surgery: Surgical outcome, intraoperative findings, and fluorescence patterns. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 232561. doi: 10.1155/2014/232561.
19. Piquer J., Llacer J.L., Rovira V., Riesgo P., Rodriguez R., Cremades A. Fluorescence-guided surgery and biopsy in gliomas with an exoscope system. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 207974. doi: 10.1155/2014/207974.
20. Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J.; ALA-Glioma Study Group. ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: A randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008; 7: 392–401.
21. Della Puppa A., Lombardi G., Rossetto M., Rustemi O., Berti F., Cecchin D., Gardiman M.P., Rolma G., Persano L., Zagonel V., Scienza R. Outcome of patients affected by newly diagnosed glioblastoma undergoing surgery assisted by 5-aminolevulinic acid guided resection followed by BCNU wafers implantation: a 3-year follow-up. *J Neurooncol*. 2017 Jan; 131 (2): 331–340. doi: 10.1007/s11060-016-2301-z.
22. Pastor J., Vega-Zelaya L., Pulido P. Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery. *Acta Neurochir*. 2013; 15: 2201–2213.
23. Díez Valle R., Sfof J., Galván J., Arza C., Romariz C., Vidal C.; VISIONA study researchers. Observational, retrospective study of the effectiveness of 5-aminolevulinic acid in malignant glioma surgery in Spain (The VISIONA study). *Neurologia*. 2014 Apr; 29 (3): 131–8. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.004.
24. Della Puppa A., De Pellegrin S., d'Avella E., Gioffrè G., Rossetto M., Gerardi A., Lombardi G., Manara R., Munari M., Saladini M., Scienza R. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jun; 155 (6): 965–72; discussion 972. doi: 10.1007/s00701-013-1660-x.
25. Jacquesson T., Ducray F., Maucourt-Boulch D., Armoiry X., Louis-Tisserand G., Mbaye M., Pelissou-Guyotat I., Guyotat J. Surgery of high-grade gliomas guided by fluorescence: A retrospective study of 22 patients. *Neurochirurgie*. 2013 Feb; 59 (1): 9–16. doi: 10.1016/j.neuchi.2012.07.002
26. Díez Valle R., Tejada Solis S., Idoate Gastarena M.A., García de Eulate R., Domínguez Echávarri P., Aristu Mendiroz J. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: Volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol*. 2011 Mar; 102 (1): 105–13. doi: 10.1007/s11060-010-0296-4.
27. Jaber M., Wölfer J., Ewelt C., Holling M., Hasselblatt M., Niederstadt T., Zoubi T., Weckesser M., Stummer W. The Value of 5-Aminolevulinic Acid in Low-grade Gliomas and High-grade Gliomas Lacking Glioblastoma Imaging Features: An Analysis Based on Fluorescence, Magnetic Resonance Imaging, 18F-Fluoroethyl Tyrosine Positron Emission Tomography, and Tumor Molecular Factors. *Neurosurgery*. 2016 Mar; 78 (3): 401–11; discussion 411. doi: 10.1227/NEU.0000000000001020.
28. Sloty P.J., Stantidis B., Beez T., Steiger H.J., Sabel M. The impact of improved treatment strategies on overall survival in glioblastoma patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jun; 155 (6): 959–63. doi: 10.1007/s00701-013-1693-1.
29. Hefti M., von Campe G., Moschopulos M., Siegner A., Looser H., Landolt H. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: A one-year experience at a single institution. *Swiss Med Wkly*. 2008 Mar 22; 138 (11–12): 180–5. doi: 2008/11/smw-12077.
30. Valdés P.A., Kim A., Leblond F., Conde O.M., Harris B.T., Paulsen K.D., Wilson B.C., Roberts D.W. Combined fluorescence and reflectance spectroscopy for in vivo quantification of cancer biomarkers in low- and high-grade glioma surgery. *J Biomed Opt*. 2011 Nov; 16 (11): 116007. doi: 10.1117/1.3646916.
31. Ewelt C., Floeth F.W., Felsberg J., Steiger H.J., Sabel M., Langen K.J., Stoffels G., Stummer W. Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: The value of Gd-DTPA enhance MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Sep; 113 (7): 541–7. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.03.008.
32. Kremer P., Fardanesh M., Ding R., Pritsch M., Zoubaa S., Frei E. Intraoperative fluorescence staining of malignant brain tumors using 5-aminofluorescein-labeled albumin. *Neurosurgery*. 2009 Mar; 64 (3 Suppl): ons53–60. doi: 10.1227/01.NEU.0000335787.17029.67.
33. Floeth F.W., Sabel M., Ewelt C., Stummer W., Felsberg J., Reif-emberger G., Steiger H.J., Stoffels G., Coenen H.H., Langen K.J. Comparison of 18F-FET PET and 5-ALA fluorescence in cerebral gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Apr; 38 (4): 731–41. doi: 10.1007/s00259-010-1690-z.
34. Panciani P.P., Fontanella M., Schatlo B., Garbossa D., Agnoletti A., Ducati A., Lanotte M. Fluorescence and image guided resection in high grade glioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jan; 114 (1): 37–41. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.09.001.
35. Su X., Huang Q.F., Chen H.L., Chen J. Fluorescence-guided resection of high-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014 Dec; 11 (4): 451–8. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.08.001.
36. Zhao S., Wu J., Wang C., Liu H., Dong X., Shi C., Shi C., Liu Y., Teng L., Han D., Chen X., Yang G., Wang L., Shen C., Li H. Intraoperative Fluorescence-Guided Resection of High-Grade Malignant Gliomas Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Porphyrins: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One*. 2013 May 28; 8 (5): e63682. doi: 10.1371/journal.pone.0063682.
37. Eljamel S. 5-ALA Fluorescence Image Guided Resection of Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis of the Literature. *Hamblin MR, ed. International J Mol Sci*. 2015; 16 (5): 10443–10456.

Received 14.05.17
Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Byvaltsev Vadim A., MD, DSc, Head of neurosurgery course, Irkutsk State Medical University; Chief Neurosurgeon, Head of Neurosurgery Center, Railway Clinical Hospital, Irkutsk; Head of Neurosurgery Department, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology; Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (Irkutsk, Russia). E-mail: byval75vadim@yandex.ru. SPIN-code: 5996-6477.

Stepanov Ivan A., post-graduate of the course of neurosurgery, Irkutsk State Medical University (Irkutsk, Russia). E-mail: edmoilers@mail.ru. SPIN-code: 5485-6316.