

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
БРОЈ:61206-1386/2-2013
ДАТУМ:26.03.2013. год.
Б Е О Г Р А Д

УНИВЕРЗИТЕТУ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Поштовани чланови Већа,

Поступајући по закључку и налогу XX седнице Већа научних области Универзитета у Београду одржане 26.03.2013. год достављамо вам на поновно разматрање предмет за следећег кандидата:

др Никола Репац, назив теме „Упоредна анализа клиничко-радиолошке презентације, хистолошког налаза и оперативног исхода тумора можданог стабла“. Предлог је враћен са захтевом да се образложење допуни научним доприносом предложене теме истраживања.

Узимајући у обзир овај закључак достављамо Вам у прилогу образложење допуњено научним доприносом предложене теме истраживања.

Срдачно,

ДЕКАН
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Проф. др Небојша Лалић

UPOREDNA ANALIZA KLINIČKO-RADIOLOŠKE PREZENTACIJE, HISTOLOŠKOG NALAZA I OPERATIVNOG ISHODA TUMORA MOŽDANOG STABLA

UVOD

Tumori moždanog stabla se mogu šematski razvrstati prema različitim kriterijumima ^{1,2,8,9}:

- a) prema primarnom ishodištu
- b) iz pojedinih segmenata moždanog stabla (mezencefalon, pons, gornji segment medule oblongate, medulo-spinalni spoj, cerebelarni pedunkulusi),
- c) prema tipu rasta i modelu širenja (difuzni, cirkumskriptni, egzofitični),
- d) prema histopatološkoj prirodi (glijalni-neglijalni, benigni-maligni),
- e) prema kliničkim karakteristikama (brzina kliničke progresije, neurološka prezentacija),
- f) prema dijagnostičkoj vizualizaciji, i
- g) prema hirurško-tehničkim performansama (pristupačnost, pogodnost za hiruršku intervenciju)

Procena svakog pojedinačnog tumora moždanog stabla prema navedenim kriterijumima ima odlučujući klinički značaj. Na osnovu takve procene moguće je bilo uočiti dosta dobru korelaciju pojedinih morfoloških subtipova tumora sa njihovim biološkim karakteristikama i pogodnostima za hirurško lečenje. Na osnovu toga su definisane brojne specifične subgrupe tumora moždanog stabla sa različitim hirurškim implikacijama ^{3,5}. Klasifikovanje u tumorske subgrupe predstavlja osnov za definitivnu hiruršku procenu i specifikaciju apsolutnih i relativnih (diskutabilnih) indikacija za hirurško lečenje ^{4,5,7}. Moguće je dosta dobro razlikovati subgrupe tumora kod kojih je hirurška resekcija izvodljiva i donosi značajnu korist bolesniku od onih kod kojih hirurški pokušaji nemaju opravdanje. Takođe, definisanje morfološko-kliničkog tipa tumora određuje i izbor optimalnog termina za operaciju, izbor najbezbednijeg i najkraćeg hirurškog pristupa i racionalnu odluku o stepenu radikalnosti prilikom odstranjivanja tumorske mase. Svakako da se mogu videti i tumori koji izmiču klasifikacijskim shemama, kao i prelazne forme između dva definisana tipa. Takođe, neki tumori tokom svoje evolucije menjaju konfiguracije te mogu preći iz jednog morfološkog tipa u drugi. Otuda je neophodno da se svaki tumor moždanog stabla procenjuje individualno. Prema morfološkim osobenostima, glijalni tumori moždanog stabla se razlikuju od drugih, ređih, neoplastičnih i ekspanzivnih lezija. Stoga se razmatranja u ovom tekstu odnose na gliome moždanog stabla, a morfološke karakteristike ostalih tumorskih formacija se opisuju u odgovarajućim odeljcima ^{6,10}.

Morfološki subtipovi tumora moždanog stabla su definisani na osnovu slike dobijene neurovizualizacionim metodama (CT, NMR) i intraoperativnog uvida. Mogu zahvatati jedan ili dva segmenta moždanog stabla, ali je prevalentna lokalizacija pons, zatim medula oblongata, ređe mezencefalonu ^{4,5,6}. Potencijalna pogodnost tumora za hiruršku resekciju procenjuje se na osnovu NMR slike, dok je dodatno angiografsko ispitivanje nepotrebno. Na pijalnoj površini moždanog stabla i podu IV komore, tumori se prezentuju raznoliko i mogu se sistematizovati u 3 grupe sa značajno različitim hirurškim implikacijama ^{1,2}. Prvu, najpovoljniju grupu, predstavljaju lezije koje imaju jasan egzofitični deo tumora. U drugoj grupi su lezije koje prouzrokuju evidentno izbočenje (bulging) na površini moždanog stabla ili podu IV komore. Treću grupu čine intrinzične fokalne lezije, koje uzrokuju ili samo diskretnu prominenciju, ili uopšte ne pokazuju

mas efekat na površini stabla, odnosno poda komore. Na osnovu potpune anatomske procene koja povezuje preciznu lokalizaciju tumora i model njegovog rasta, tumori moždanog stabla su podeljeni u subgrupe: fokalni intrinzični tumori tektuma mezencefalona, egzofitični tumori mezencefalona, dorzalnih egzofitični tumori poreklom iz poda četvrte komore, latrelanih egzofitičnih tumori ponsa i medule oblongate, fokalni intrinzični tumor ponsa, cervikomedularni tumori i difuzni tumori moždanog stabla sa epicentrom u ponsu ^{2,9}.

Egzofitična komponenta lezije sama po sebi određuje hirurški ulazni put u leziju odnosno moždano stablo. Izbočene lezije se najlakše i najbezbednije dosežu kroz najtanje i patomorfološki izmenjeno polje moždanog stabla iznad lezije. Najviše teškoća zadaju i najvećim rizikom od postoperativnog morbiditeta su opterećene lezije bez jasne prezentacije na površini moždanog stabla. operacije ovakvih lezija nose veliki rizik od povređivanja normalnih susednih struktura moždanog stabla, kao što su jedra i korenovi kranijalnih živaca, jedra retikularne formacije i vlakna nervnih puteva. Hirurške povrede moždanog stabla su moguće duž ulaznog puta od površine stabla do površine intrinzične lezije, tokom retrakcije nervnog tkiva u pravcu vitalnih funkcionalnih struktura i prilikom odstranjivanja same lezije. Ove povrede su glavni uzrok smrti ili teške postoperativne invalidnosti ^{5,9}.

U cilju smanjenja ili eliminacije ovog rizika kod operacija dubokih intrinzičnih lezija, neophodna je identifikacija mesta na površini moždanog stabla kroz koje je moguće ući u moždano stablo sa najmanjim rizikom od povrede važnih nervnih struktura ("safe entry zones"). Neke relativno bezbedne zone za inciziju moždanog stabla su identifikovane na osnovu znanja anatomske činjenice i kliničkih konsekvenci kao i na bazi morfometrijskih i neurofizioloških studija. Odabiranje pogodnih slučajeva kod kojih će se izvesti incizija moždanog stabla postalo je moguće tek sa uvođenjem triplanarne NMR koja otkriva preciznu lokalizaciju lezije unutar moždanog stabla. Saopštena hirurška iskustva su ohrabrujuća, ali su po broju slučajeva vrlo skromna. Stoga incizije moždanog stabla u cilju dosezanja intrinzičnih lezija još uvek nisu rutinska i standardna procedura, već i dalje predstavljaju jedan od najvećih izazova u aktuelnoj neurohirurgiji. Kao relativno bezbedna polja kroz koje je moguće ući u moždano stablo identifikovane su: dorzalna površina mezencefaloma (tektum), lemniskalni trougao na bočnoj strani mezencefalona, dorzalna površina srednjeg cerebelarnog pedunkulusa, lateralna površina ponsa, zone na podu IV komore ispod i iznad facijalnog kolikulusa i zadnji sulcus medijanus medule oblongate ⁹.

RADNA HIPOTEZA

Naša radna hipoteza je da su kliničko radiološka prezentacija i histološki tip tumora moždanog stabla prediktori kvaliteta života operisanih bolesnika.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati prediktore preživljavanja u odnosu na radiološku prezentaciju, histološki tip i metodu lečenja.
2. Ispitati prediktore kvaliteta života bolesnika.

MATERIJAL I METODE

Materijal

Klinička studija odvija se u Institutu za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Studija je delom retrospektivnog delom prospektivnog karaktera. Osnovni materijal je personalna serija mentora i kandidata **60** operisanih pacijenata sa tumorom moždanog stabla u Insitutu za neurohirurgiju KCS u priodu od 1.01.1996 do 31.12.2012 godine.

Metodologija

U studiju su uključeni pacijenti sa histološki verifikovanim primarnim tumorom moždanog stabla. Na osnovu analize podataka dobijenih prilikom uzimanja anamneze izdvojene su oblasti po grupama: generalije, inicijalni simptomi, inicijalni znaci, neuroradiološke karakteristike (CT i MR mozga), lokalizacija, vrsta lečenja, histološki tip tumora, period praćenja, stanje bolesnika vrednovano vrednostima Karnofski indeksa na početku i na kraju praćenja. Tumori bi inicijalno bili klasifikovani prema lokalizaciji unutar pojedinih delova moždanog stabla.

Upitnik na osnovu koga bi se izvršila sistematizacija podataka koji se koriste u analizi sačinjava sledeće celine:

- ime i prezime pacijenta, pol, starost, broj istorije bolesti
- inicijalne simptome
- inicijalne znake
- neuroradiološke karakteristike (CT i MR nalaz)
- lokalizacija
- histološki tip tumora
- vrste lečenja (stepen hirurške radikalnosti, radio i hemioterapija)
- period praćenja
- Karnofski index na početku i na kraju praćenja
- SF-36 upitnik

Komparativna analiza bila bi zasnovana na utvrđivanju razlike u kliničkoj prezentaciji u zavisnosti od lokalizacije tumora, radikalnosti hirurške resekcije, dužini i kvalitetu preživljavanja, korišćenju intraoperativniog monitoringa, prisutnosti odloženog neurološkog deficitameta i periodu preživljavanja., upoređivanjem sa do sada publikovanim modelažima u do sada publikovanim časopisima in extenso.

Statistička analiza

U studiji će biti korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike. Od deskriptivne statistike, koristile bi se: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere disperzije (standardna devijacija, varijansa i raspon od minialne do maksimalne vrednosti) i distribucija frekvencija obeležja posmatranja i procentualni prikaz istih. U analizičkoj statistici biće primenjeni parametarski i neparametarski testovi razlike, kao i testovi povezanosti. Parametarski testovi primeniće se za ispitivanje razlike i interakcija obeležja posmatranja kod kojih je ispunjen

uslov za izvođenje parametarskog testa, obeležja posmatranja kod kojih je modifikacijom izvornih podataka ispunjen uslov za izvođenje testa, kao i obeležja posmatranja kod kojih je transformacijom podataka zadovoljen uslov za izvođenje parametarskih testova. Parametarski testovi planirani u ovoj studiji su: t-test i ANOVA ponovljenih merenja. Neparametarski testovi primenjuju su na obeležja posmatranja kod kojih nisu zadovoljeni uslovi za izvođenje analognih parametarskih testova kao i na obeležja posmatranja koja se prirodno analiziraju ovim testovima. Neparametarski testovi planirani u ovoj studiji su: Hi-kvadrat test i Mann-Whitney U i Kruskal Wallis test.

Pored parametarskih i neparametarskih testova, koristiće se i metode odnosa (analize povezanosti). U tu svrhu planirani su linearna korelacija i linearna regresija, Kaplan-Mayerova kriva preživljavanja.

Rezultati će biti prikazani tabelarno i grafički pomoću odgovarajućih metoda u koje spadaju: histogram (poligon frekvencija), bar chart (štapčasti dijagram), pie chart (pitasti dijagram) i dijagram rasturanja (scatter diagram). Podaci će biti obrađeni uz računarsku podršku SPSS 12.0 softverskog paketa.

PROCENA KANDIDATA O POTENCIJALNOM NAUČNOM DOPRINOSU

Studija treba da pruži odgovor na kompleksno pitanje lečenja bolesnika sa tumorom moždanog stabla uopšte i ukaže na specifičnosti operativne tehnike u odnosu na anatomske osobenosti pojedinih delova moždanog stabla. Ovo istraživanje ima za cilj da definiše patohistološke osobenosti, kliničku prezentaciju i očekivani prirodni tok tumora u zavisnosti od segmenta moždanog stabla. Bilo bi veoma važno da se na osnovu rezultata rada ustanovi bezbedna i efikasna operativna tehnika u cilju eliminacije naknadnog neurološkog deficita. Dosadašnje metode intraoperativnog praćenja (intraoperativni monitoring) ne mogu sa sigurnošću da ukažu na prisustvo neurološkog deficita ili na mogućnost da takav deficit nastane nakon operacije. Primena direktne elektrostimulacije pod četvrte komore jasno locira funkcionalne anatomske strukture i uz kontinuirani Dopler monitoring srčanog rada podiže nivo bezbednosti, čime se smanjuje vreme potrebno za izvođenje operacije a i ukupno trajanje operacije.

LITERATURA

1. Dellaretti M, Reyns N, Touzet G, Dubois F, Gusmão S, Pereira JL, Blond S. Stereotactic biopsy for brainstem tumors: comparison of transcerebellar with transfrontal approach. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012;90(2):79-83. Epub 2012 Jan 27.
2. Dunkel I, Souweid M. Pontine glioma. *J Neurosurg Pediatrics* 3:257–258, 2009
3. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 2006; 7: 241–48
4. Jansen MHA, van Vuurden DG, Vandertop WP, Kaspers GJL. Diffuse intrinsic pontine gliomas: A systematic update on clinical trials and biology. *Cancer Treatment Reviews* 38 (2012) 27–35
5. Laigle-Donadey F, Doz F, Delattre JY. Brainstem tumors. *Handb Clin Neurol.* 2012;105:585-605.
6. Leonardos A, Greene PE, Weimer LH, Khandji AG, Mazzoni P. Hemifacial spasm associated with intraparenchymal brain stem tumor. *Mov Disord.* 2011 Nov;26(13):2325-6

7. Khatua S, Moore K, Vats TS, Kestle JRW. Diffuse intrinsic pontine glioma—current status and future strategies Childs Nerv Syst (2011) 27:1391–1397
8. Oka H, Utsuki S, Tanizaki Y, Hagiwara H, Miyajima Y, Sato K, Kusumi M, Kijima C, Fujii K. Clinicopathological features of human brainstem gliomas. Brain Tumor Pathol. 2012 Apr 8 (Ahead to print)
9. Reyes-Botero G, Mokhtari K, Martin-Duverneuil N, Delattre JY, Laigle-Donadey F. Adult brainstem gliomas. Oncologist. 2012;17(3):388-97
10. Thakar S, Mohan D, Furtado SV, Ghosal N, Hegde AS. An anaplastic ependymoma presenting as an intrinsic brainstem glioma. Neurol India. 2012 Jan-Feb;60(1):131-2