



Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski fakultet
Doktorske akademske studije
Klinička medicina

DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ I POUZDANOST STEREOTAKSIČNE BIOPSIJE U TRETMANU PACIJENATA SA TUMORIMA MOZGA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:
Prof. dr Petar Vuleković

Kandidat:
Asist. dr Bojan Jelača

Novi Sad, 2018. godine

Mojoj porodici...

DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Bojan Jelača
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje):MN	Prof. dr Petar Vuleković, redovni profesor
Naslov rada: NR	Dijagnostički značaj i pouzdanost stereotaksične biopsije u tretmanu pacijenata sa tumorima mozga
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	Srpski / Engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2018.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski Fakultet u Novom Sadu 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8 / IX + 134 stranice / 20 slika / 18 grafikona / 31 tabela / 137 referenci / 2 priloga)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Neurohirurgija / Neuroonkologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	stereotaksične metode; biopsija; moždane neoplazme; hirurške dijagnostičke metode; magnetna rezonanca; faktori rizika; magnetno rezonantna spektroskopija; histološke metode
UDK	616.831-006-076-091.8 616.831-006:537.635
Čuva se:ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Implementacija brojnih neuroradioloških modaliteta je značajno uticala na način i efikasnost sprovođenja dijagnostike tumora mozga. Na osnovu neinvazivno dobijenih podataka može se postaviti diferencijalna dijagnoza, ali do sada nije potvrđena nijedna neuroradiološka metoda koja može samostalno i konačno da postavi definitivnu patohistološku (PH) dijagnozu. Stereotaksična biopsija je neurohirurška procedura kojom se, bez bitnog narušavanja integriteta i funkcije moždanog tkiva, može obezbediti reprezentativni uzorak intrakranijalne tumorske promene radi sprovođenja PH i drugih specifičnih analiza, u cilju postavljanja tačne dijagnoze i potom primene adekvatnog lečenja.</p> <p>Cilj: Cilj ove studije je da se utvrdi mogućnost uzorkovanja reprezentativnog tkiva za postavljanje PH dijagnoze uz pomoć stereotaksične biopsije kod pacijenata sa tumorom mozga, kao i da se utvrdi vrsta i učestalost eventualnih komplikacija same procedure i postojanje korelacije između PH nalaza dobijenog stereotaksičnom biopsijom i rezultata sprovedenih neuroradioloških ispitivanja.</p> <p>Materijal i metode: Sprovedeno istraživanje je bilo kliničko, prospektivno, a uzorak je činilo ukupno 50 pacijenata koji su bili hospitalizovani na Klinici za neurohirurgiju KCV zbog dijagnostikovane tumorske promene mozga i</p>

postavljene indikacije za stereotaksičnu biopsiju, u periodu od septembra 2016. godine do januara 2018. godine.

Svi pacijenti koji su uključeni u studiju su u sklopu sprovedene dijagnostičke obrade imali načinjen magnetno rezonantni (MRI) pregled glave na osnovu kojeg su se određivale morfološke karakteristike tumora i vršila procena prirode tumorske promene mozga, a kod ukupno 25 pacijenata je dodatno načinjena MR spektroskopija (MRS) dijagnostikovane tumorske promene sa ciljem određivanja biohemijskog profila i dodatne procene i karakterizacije tkiva. Nakon sprovedene detaljne onkološke obrade i adekvatne pripreme, se sprovodila kompjuterizovanom tomografijom (CT) navođena stereotaksična biopsija sa ramom u cilju uzorkovanja adekvatnog tkiva za PH analizu. U toku istraživanja procena uspešnosti uzorkovanja reprezentativnog tkiva se vršila pregledom biopata od strane patologa, a nakon procedure se kliničkim pregledom i kontrolnim CT pregledom glave utvrđivao stepen komplikacija.

Rezultati: Dobijeni rezultati su pokazali da su fokalni neurološki deficit i moždani sindrom bili najčešći klinički simptomi i znaci kod pacijenata kod kojih je indikovana stereotaksična biopsija tumora mozga. Prema MRI nalazu najzastupljenije su bile difuzne tumorske promene sa 36% udela u uzorku, zatim solitarne sa 34% i multifokalne sa 20%, a potom multicentrične tumorske promene koje su predstavljale 10% uzorka. Takođe, na osnovu MRI i MRS nalaza je oko 80% tumora procenjeno kao najverovatnije glijalnog porekla. U 95,9% slučajeva je postavljena precizna PH dijagnoza. Nepromenjeno stanje svesti i neurološki nalaz su imali 92% pacijenata nakon biopsije, a kod 3 pacijenta (6%) je došlo do razvoja prolaznog neurološkog deficita, dok je jedan pacijent (2%) razvio trajan neurološki deficit. Ukupan morbiditet vezan za proceduru je stoga 2%, a nije zabeležen ni jedan smrtni slučaj (mortalitet 0%) tokom sprovođenja studije.

Zaključak: Stereotaksična biopsija je dokazana i veoma pouzdana procedura sa malim brojem komplikacija i niskom stopom morbiditeta i mortaliteta, kojom se omogućava dobijanje reprezentativnog uzorka tumorskog tkiva za postavljanje sigurne patohistološke dijagnoze. Intraoperativna PH analiza dela uzorka tkiva dodatno poboljšava uspešnost pri uzorkovanju i postavljanju definitivne PH dijagnoze. Savremene neuroradiološke metode imaju visoku specifičnost u razlikovanju biološke prirode tumorskih promena, ali se ne mogu koristiti nezavisno od PH analize uzorka tkiva

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP

22.09.2016. godine

Datum odbrane: DO

Članovi komisije:
(ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO

predsednik:

član:

član:

član:

član:

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. Thesis
Author: AU	Bojan Jelača
Mentor: MN	Prof. dr Petar Vuleković
Title: TI	Diagnostic value and reliability of stereotactic biopsy in treatment of patients with brain tumors
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English / Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Province of Vojvodina
Publication year: PY	2018.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Physical description: PD	8 chapters / IX + 134 pages / 20 pictures / 18 graphics/ 31 tables / 137 references / 2 appendices
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Neurosurgery / Neurooncology
Subject, Key words: SKW	Stereotactic Techniques; Biopsy; Brain Neoplasms; Diagnostic Techniques, Surgical; Magnetic Resonance Imaging; Risk Factors; Magnetic Resonance Spectroscopy; Histological Techniques
UC	616.831-006- 076-091.8 616.831-006:537.635
Holding data: HD	University of Novi Sad Library of the Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	

Abstract: AB

Introduction: The implementation of numerous neuroradiological techniques has significantly influenced the way and the efficiency in which the diagnosis of brain tumor is established. Based on non-invasive imaging data, a differential diagnosis can be made, but no neuroradiological method has been established so far, which can finally make a definitive diagnosis. Stereotactic biopsy is a neurosurgical procedure that can provide a representative sample of any intracranial tumor in order to perform histopathological and other specific examinations, and to set the exact diagnosis and then apply adequate treatment, but without significantly impairing the integrity and function of brain tissue.

Objective: The aim of this study is to determine the diagnostic value of stereotactic biopsy and ability of providing the representative tissue in order to establish a pathohistological diagnosis in patients with brain tumors. Also, the aim is to determine the type and frequency of possible complications of the procedure itself and the correlation between the pathohistological findings obtained and the results of the conducted neuroradiological examinations.

Materials and methods: This research was clinical, prospective and included a total of 50 patients who were hospitalized at the Clinical Center of Vojvodina, from September 2016 to January 2018, due to diagnosed brain tumor for which the stereotactic biopsy is indicated. In all patients magnetic resonance (MRI) examination of the head was used to determine morphological characteristics and assess the nature of the brain tumor tissue, and in a total of 25 patients MR spectroscopy was additionally made with the goal of determining the biochemical profile and additional tissue assessment and characterization. After detailed oncological assessment, completed laboratory and radiological diagnostics, a CT guided frame-based stereotactic biopsy was performed for the purpose of sampling tumor tissue for pathohistological analysis.

During the research, the success rate of biopsy in providing the representative tissue and establishing the diagnosis was performed by a pathologist, and after the procedure, a clinical and a control head CT examination was used to review the rate of complications.

Results: The results obtained showed that focal neurological deficit and psychoorganic syndrome were the most common clinical symptoms and signs in this study. According to MRI, the most common were diffuse brain tumors with 36% of the sample, then solitary with 34% and multifocal with 20%, followed by multicentric tumors representing 10% of the study sample. Also, based on MRI and MRS findings, approximately 80% of tumors are estimated to be most likely of glial origin. In 95.9% of cases, a complete pathohistological (PH) diagnosis was established. The unchanged neurological status was observed in 92% of patients after biopsy, and 3 patients (6%) developed a transient neurological deficit, while only one patient (2%) developed a permanent neurological deficit. The total morbidity associated with the procedure is therefore 2%, and no deaths (mortality 0%) related to the procedure during the study is recorded.

Conclusion: Stereotactic biopsy is highly reliable procedure with a small number of complications and a low morbidity and mortality rate, which allows us to acquire the representative sample of brain tumor tissue and to establish a pathohistological diagnosis. Intraoperative PH analysis of acquired tissue samples further enhances the sampling performance and the setting of definitive PH diagnosis. Modern neuroradiological modalities have a high specificity in distinguishing the biological nature of brain tumors, but they still can not be used independently of the pathohistological analysis of the tissue sample.

Accepted on Scientific Board on: AS 22.09.2016.

Defended: DE

Thesis Defend Board: DB

president:

member:

member:

member:

member:

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Istorijat i rani razvoj stereotaksične neurohirurgije	2
1.2. Počeci humane stereotaksične neurohirurgije	5
1.3. Stereotaksična neurohirurgija u Srbiji	9
1.4. Definicija Stereotaksične i funkcionalne hirurgije	9
1.5. Moderna stereotaksična neurohirurgija	10
1.5.1. Stereotaksične metode sa ramom – Frame-based Stereotaxy	10
1.5.2. Stereotaksične metode bez rama - Frameless Stereotaxy	13
1.5.3. Principi intraoperativnog navođenja (Intraoperative image-guided surgery)	14
1.5.4. Telestereotaksična medicina, virtuelna realnost i robotika u neurohirurgiji	15
1.6. Stereotaksična biopsija intrakranijalnih lezija	16
1.6.1. Indikacije za stereotaksičnu biopsiju intrakranijalnih lezija	17
1.6.2. Specifičnosti patohistološke analize uzorka dobijenog stereotaksičnom biopsijom	21
1.6.3. Komplikacije stereotaksične biopsije	23
1.7. Intrakranijalni tumori	25
1.7.1. Epidemiološke karakteristike intrakranijalnih tumora	25
1.7.2. Etiologija intrakranijalnih tumora	25
1.7.3. Podela intrakranijalnih tumora	26

1.7.4. Klinička slika intrakranijalnih tumora	27
1.7.4.1. Procena kvaliteta života	28
1.7.5. Dijagnostika intrakranijalnih tumora	29
1.7.5.1. Diffusion weighted imaging	31
1.7.5.2. Diffusion-tensor imaging	31
1.7.5.3. Perfusion weighted MR imaging	32
1.7.5.4. MR spektroskopija	32
1.7.6. Lečenje intrakranijalnih tumora	34
1.7.6.1. Medikamentno lečenje	34
1.7.6.2. Operativno lečenje	35
1.7.6.3. Adjuvantno lečenje	36
2. Ciljevi i hipoteze istraživanja	37
<hr/>	
2.1. Ciljevi istraživanja	37
2.2. Hipoteze istraživanja	37
3. Materijal i metode	38
<hr/>	
3.1. Program istraživanja	38
3.2. Uključivanje u studiju i inicijalna dijagnostika	40
3.2.1. Klinički pregled	40
3.2.2. Dopunske dijagnostičke procedure i preoperativna priprema	41
3.2.3. Nalazi pregleda magnetne rezonance glave i MR spektroskopije tumorske promene	42
3.3. Indikacije za stereotaksičnu biopsiju prilikom istraživanja	45
3.4. Tehnički aspekti izvođenja stereotaksične biopsije tokom istraživanja	46
3.5. Postoperativno kliničko praćenje i dijagnostičke procedure	53
3.6. Statistička obrada podataka	55

4. Rezultati	56
4.1. Deskripcija uzorka	56
4.2. Dužina trajanja bolesti	57
4.3. Klinička slika i prezentacija bolesti	58
4.4. Komorbiditet i faktori rizika	63
4.5. Nalazi sprovedenih neuroradioloških procedura	65
4.6. Rezultati patohistološke analize uzorkovanog tkiva	72
4.7. Analize odnosa PH nalaza i nalaza MRI i MRS pregleda	77
4.8. Analize različitih anamnestičkih, neuroradioloških i patohistoloških rezultata	81
4.9. Postoperativne komplikacije	85
5. Diskusija	90
6. Zaključak	104
7. Literatura	106
8. Lista skraćenica i prilozi	119
8.1. Lista skraćenica	119
8.2. Prilozi	121
Prilog 1. Informacija za pacijenta	121
Prilog 2. Informacija za zastupnika pacijenta	128

1

Uvod

U savremenoj medicini se zahteva lečenje koje podrazumeva sklad između stanja pacijenta i prirode bolesti, stoga adekvatna, odnosno što bolja moguća procena pomenutih činilaca ima veoma važnu ulogu. Dobro uočiti, jasno i sveobuhvatno sagledati dostupne podatke, kao i posredno analizirati dodatne karakteristike, samo su neki od koraka koji vode dobrom zaključivanju i utvrđivanju tačne prirode bolesti. Taj proces u svakodnevnom radu može da bude vrlo jasan i da zahteva kratak vremenski period, ali može i da zahteva dosta planiranja, procene i preuzimanja rizika, a da se lečenje pacijenta ni ne započne.

U poslednjih nekoliko decenija medicina i neurohirurgija su dobili zaista mnogo ubrzanim tehnološkim i informatičkim razvojem. Savremeni neuroradiološki modaliteti su postali dostupniji i sve više se primenjuju. Detekcija različitih i često asimptomatskih intrakranijalnih lezija je umnogome olakšana, a postavljanje diferencijalne dijagnoze ubrzano. I pored mogućnosti određivanja ne samo morfoloških, nego i neurofizioloških, neurobioloških i drugih karakteristika lezija uz pomoć savremenih neuroradioloških procedura, neizostavna je direktna patohistološka analiza uzorka same lezije. S početka dvadesetprvog veka se sve češće koriste molekularna i genetska analiza uzorka, što dovodi do razvoja naučno i stručno dokazanih protokola lečenja za određene grupe pacijenata.

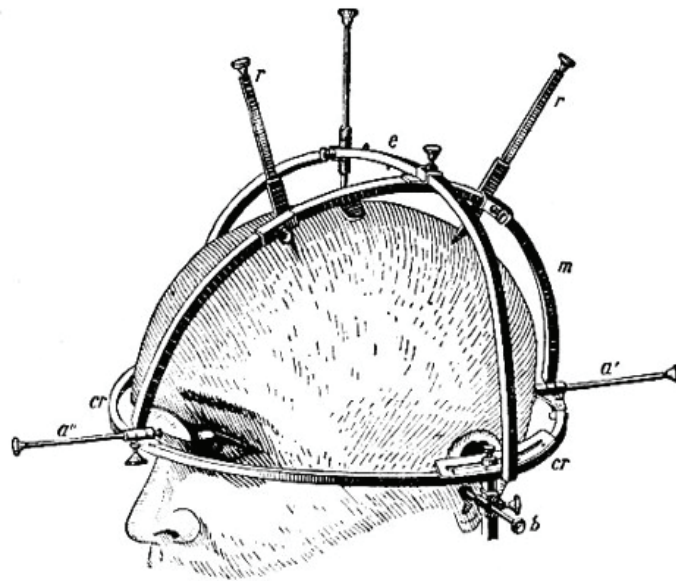
Opšte je poznato, da koliko sama priroda lezije može da uzrokuje morbiditet i mortalitet kod pacijenata, toliko je presudna i njena intrakranijalna lokalizacija. Sa aspekta mikroneurohirurgije ista promena može da bude relativno dostupna

resekciji, ali i da bude u elokventnoj moždanoj regiji gde bi svaka hirurška manipulacija potencijalno značajno uvećavala morbiditet. Iz pomenutog, kao i iz osnovnog kliničkog postulata "primum non nocere" proizilazi potreba za minimalno invazivnim, a sigurnim i potvrđenim procedurama, koje omogućavaju postavljanje definitivne dijagnoze i adekvatno lečenje pacijenata.

Stereotaksična hirurgija ili stereotaksija je minimalno invazivna hirurška intervencija koja koristi trodimenzionalni koordinatni sistem za lokalizaciju unapred određenih ciljeva unutar lobanje da bi na njima obavili neke procedure kao što su: evakuacija, biopsija lezija, ablacija, stimulacija, implantacija ili radiohirurgija. Stereotaksična biopsija kod različitih tumora mozga je jedna od prvih minimalno invazivnih metoda usvojenih uopšte u neurohirurgiji, a zbog svoje neprevaziđene preciznosti je opstala i nakon usvajanja i primene savremenih tehnoloških dostignuća.

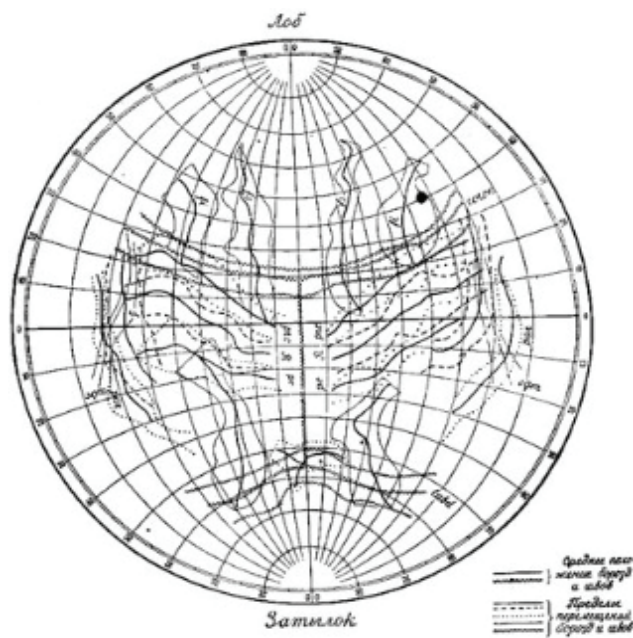
1.1. Istorijat i rani razvoj stereotaksične neurohirurgije

Pioniri među neurohirurzima s kraja devetnaestog i početkom dvadesetog veka su radili u uslovima bez imidžing metoda, oslanjajući se isključivo na znanje anatomije i stečeno kliničko iskustvo da bi planirali i sprovedi bilo kakvu hiruršku proceduru. Kako u to doba nije postojao brz protok i razmena informacija, slična istraživanja su se odvijala odvojeno na različitim mestima u istom vremenskom okviru. Iz hronološke perspektive, prva upotreba aparata sa ciljem da se lokalizuje određena intrakranijalna struktura kod čoveka se dogodila 1889. godine u Moskvi (1). Tadašnji profesor anatomije Dmitrij Zernov je osmislio aparat koji može da se pričvrsti na glavu pacijenta i podesi tako da pokazuje topografske tačke od interesa uz pomoć anatomskog atlasa. Zernov je prvi put upotrebio svoj "encephalometer" da bi identifikovao i drenirao absces iz interparijetalnog sulkusa, a Nikolaj Altukhov je u naredne dve godine još u nekoliko navrata klinički koristio i unapredio metodu profesora Zernova (2, 3). Mora se napomenuti da ovaj princip nije bio zasnovan na Kartezijanskom koordinatnom sistemu i da nije bio upotrebljavan za lokalizaciju dubokih moždanih struktura.



Slika 1.1 Zernov "encephalometer"

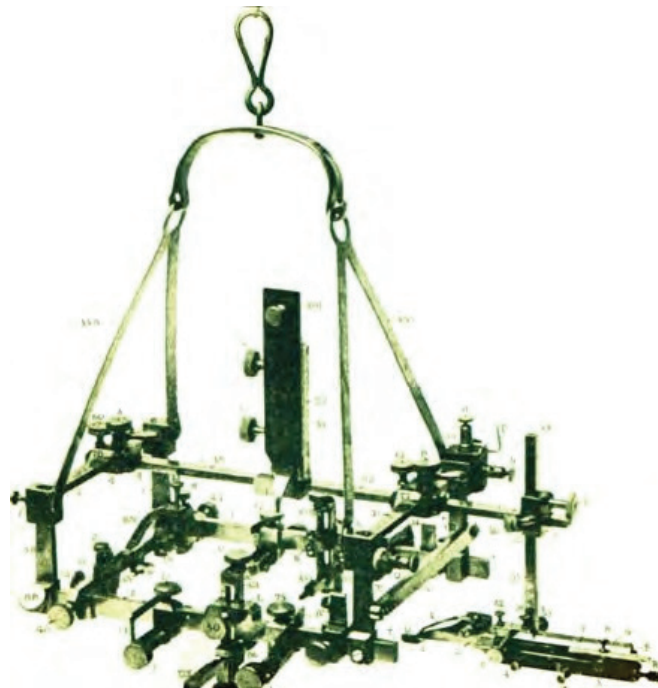
Izvor: Preuzeto iz (1).



Slika 1.2 Topografska mapa projekcije kortikalnih struktura prema Altukhovu

Izvor: Preuzeto iz (3).

Stereotaksična hirurgija, sa osnovama kakve danas poznajemo, je zapravo počela početkom dvadesetog veka kada su Ser Viktor Horsli (Victor Horsley) i Robert Klark (Robert Henry Clarke) opisali svoj izum i metodu koja im je omogućila precizno određivanje subkortikalnih moždanih struktura (4). Kao osnova za razvoj stereotaksične hirurgije je poslužio Kartezijanski koordinatni sistem, izum francuskog filozofa i matematičara Renea Dekarta (René Descartes), u kojem svaka tačka u prostoru može biti precizno lokalizovana tako da se označi vrednostima svake od ose koje određuju koordinate (5). U svom radu neurohirurg i neurofiziolog Ser Horsli i matematičar i hirurg dr Klark, su opisali detaljno svoj aparat zasnovan na pomenutom koordinatnom sistemu i topografski atlas koji je u skladu sa istim, te način izvođenja same procedure koja je podrazumevala električnu leziju nukleusa dentatusa eksperimentalne životinje (6). Nakon toga su patentirali svoj izum i za upotrebu na ljudima, ali se dalja saradnja pomenuta dva začetnika stereotaksije i naučnika nije nastavila (7).



Slika 1.3 Originalni Horsli-Klark izum - aparat

Izvor: Preuzeto iz (4).

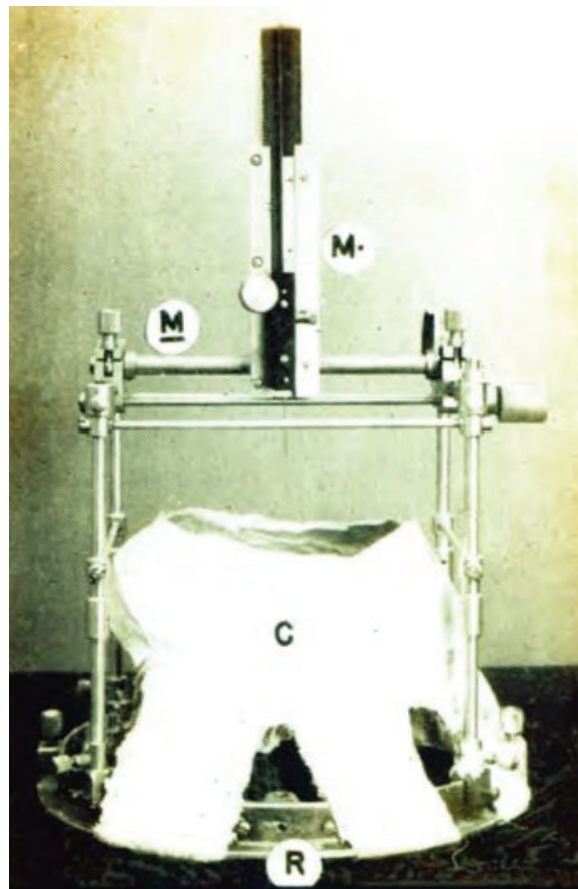
1.2. Počeci humane stereotaksične neurohirurgije

Od tada je prošlo skoro četiri decenije, kada je razvijen i upotrebljen prvi stereotaksični sistem koji funkcioniše u skladu sa neposredno načinjenom dostupnom dijagnostičkom procedurom, od koje dobija informacije o intrakranijalnoj lokalizaciji od interesa. U to vreme je razvoj rentgenologije, odnosno uvođenje ventrikulografije, omogućio sticanje neposrednih informacija o intrakranijalnim odnosima i eventualnim lezijama.

Neurolog i neurofiziolog Ernest Špigl (Ernest Adolf Spiegel) i u to doba njegov student, a budući neurohirurg Henri Viciš (Henry Wycis) su 1947. godine prilagodili originalni Horsli-Klark aparat za upotrebu na pacijentima i nazvali ga "stereoencephalotome" (8). Njihov princip je bio da navode instrument ka određenoj moždanoj strukturi na osnovu informacija o lokalizaciji dobijenih uz pomoć preoperativne ventrikulografije. Ventrikulografija je omogućavala da se prikažu određene intracerebralne topografske tačke, najčešće oko treće moždane komore, a potom u odnosu na njih da se izmere vrednosti sve tri koordinate u Kartezijanskom sistemu. Lokalizacija i odnos specifičnih struktura su potom detaljno opisani u njihovom stereotaksičnom atlasu, a samu nauku su nazivali stereoencefalotometrija (9).

Već pomenuti Horsli-Klark aparat je bio pričvršćivan za glavu pacijenta i osiguran metalnim obručom koga je držao gipsani model glave pravljen za svakog pacijenta individualno. Obruč je bio usklađen i poravnat u aksijalnoj ravni sa otvorom spoljašnjeg slušnog kanala (slično kasnije opisanoj Frankfurtskoj ili Rotonovoj ravni baze lobanje), tako da su se rentgenski snimci mogli precizno snimiti i sa istom preciznošću ponavljati. Koristili su prednju komisuru (lat. commissura anterior cerebri) i pinealnu žlezdu (lat. glandula pinealis) kao dve referentne tačke u odnosu na koje je izrađen stereotaksični atlas (9, 10). Prema opisu sama procedura je bila veoma složena i dugo je trajala, što još više govori o uspešnosti i preciznosti u to doba. Prvo se izrađivao gipsani model glave, potom se naredni dan uređaj fiksirao za glavu pacijenta i radila se ventrikulografija, a na osnovu dobijenog pneumoencefalograma su se određivale tačke od interesa i izračunavale koordinate. Prema navodima pacijent obično nije bio u stanju da nastavi proceduru, nakon obavljenog prvog dela. Posle dan ili dva odmora, pacijentu se ponovo vraćao ceo aparat na glavu sa

istom preciznošću i u lokalnoj anesteziji se nastavljalo sa hirurškom procedurom. Treba napomenuti da se stereotaksija tada razvijala sa ciljem da se sprovede ablativne procedure, a jedan od glavih razloga za razvoj je bio da se unapredi tada popularna psihohirurška procedura - prefrontalna lobotomija (11). Razvojem farmacije za ovu svrhu su se vrlo brzo počeli koristiti specifični lekovi, a stereotaksija se zatim počela postepeno koristiti za lečenje kinetskih poremećaja i terapiju bola.



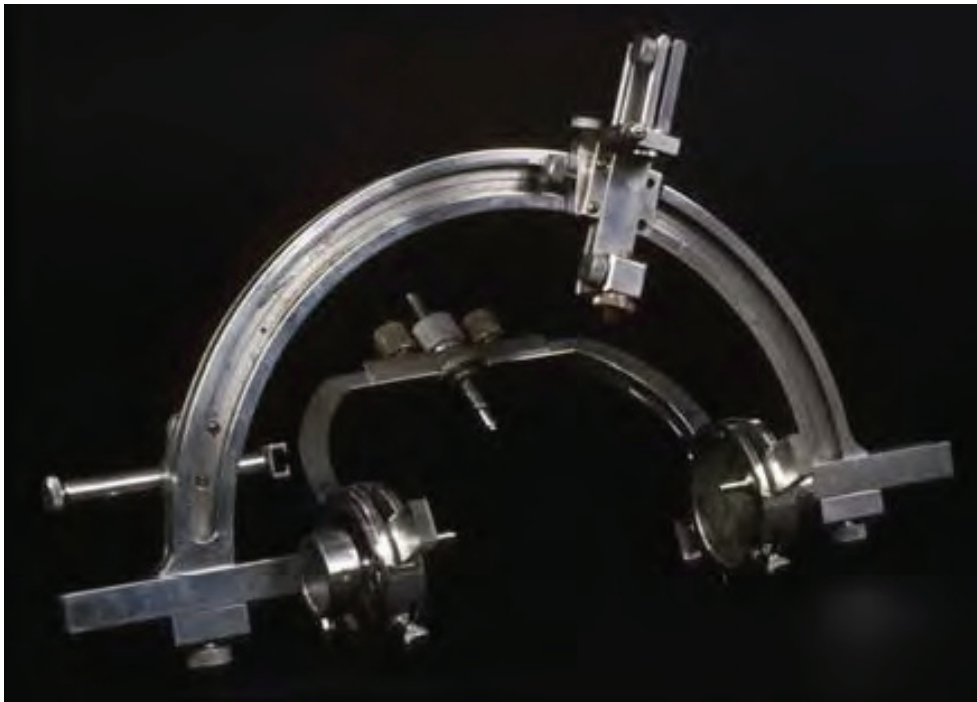
Slika 1.4 Prvi Špigl-Vicis aparat - "stereoencephalotome"

Izvor: Preuzeto iz (8).

U godinama koje slede mnogi naučnici i neurohirurzi su posetili ova dva uspešna pionira humane stereotaksične hirurgije i tako neposrednim učenjem brzo proširili ideju o novom polju u neurohirurgiji i medicini. Pošto tada nije

bio dostupan gotov aparat, odnosno ram za stereotaksiju svako od njih je morao samostalno da razvija sopstveni koncept, što je obogatilo i ubrzalo razvoj.

Bilo bi teško spomenuti sve one koji su doprineli razvoju ovog polja medicine, a ipak je važno istaći neke čiji izumi i metode se i danas primenjuju. Jedan od najznačajnijih, i među osnivačima stereotaksične neurohirurgije je bio švedski neurohirurg Lars Leksell (Lars Leksell). I zaista su neki njegovi principi i metode ne samo opstali dugo vremena, nego se i danas širom sveta najčešće primenjuju - u dobu savremene medicine, kako ga mi nazivamo. Kada je sredinom 1945. godine doktorirao iz oblasti neurofiziologije, bio je vrlo zainteresovan za rad Špigela i Vicisa koje je potom i posetio u Filadelfiji (Sjedinjene Američke Države). Po povratku u Evropu započeo je intenzivan razvoj sopstvenog stereotaksičnog aparata i već 1949. godine je objavio rad o novom stereotaksičnom sistemu zasnovanom na principu "centar luka" (12).



Slika 1.5 Leksellov prvi stereotaksični ram

Izvor: Preuzeto iz (12).

Ovaj instrument je koristio potpuno novi koncept, a sastoji se od fiksacionog uređaja koji se pričvrsti na lobanju pacijenta i pokretnog luka koji se potom nadogradi na uređaj za fiksiranje, oko kojeg može i da se rotira. Lars Leksell se vodio idejom da njegov instrument treba da bude praktičan u svakodnevnoj upotrebi i lak za rukovanje, a da pri tome zadrži veoma visok stepen preciznosti. On je konstantno radio na usavršavanju svog rama, a metodologija izvedbe same procedure je ostala i do danas.

Prva klinička upotreba Leksellovog stereotaksičnog aparata je bila u slučaju cističnog kraniofaringeoma i tada je aspiracionom tehnikom evakuisao cistu, a potom ubrizgao radioaktivni fosfor perileziono (13). Da bi kompenzovao rasipanje X-zraka prilikom pneumoencefalografskog snimanja osmislio je dijagram, po spiralnom principu, prema kojem je preoperativno vršio snimanje i potom mogao što preciznije da odredi željene koordinate kod subkortikalnih struktura.

Leksell i njegovi saradnici su zaslužni za mnogo inovacija u to doba, kao što su prva upotreba ultrazvučnog aparata u neurohirurškoj dijagnostici 1955. godine, a potom i razvoj prvog Gama noža u godinama koje slede. Sa aspekta unapređenja biopsija različitih intrakranijalnih lezija važno je spomenuti i Leksellovog učenika, Erika-Olafa Baklunda (Eric-Olaf Backlund) koji je među prvima modifikovao i prilagodio stereotaksični aparat i upotrebljavao različite igle za biopsiju.

Sva dotadašnja istraživanja i radovi istaknutih naučnika su doveli do toga da se funkcionalna neurohirurgija i stereotaksija brzo razvijaju i fuzionišu. Naziv svetskog udruženja za stereotaksičnu i funkcionalnu neurohirurgiju ("World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery") je usvojen na šestom internacionalnom simpozijumu održanom 1973. godine u Tokiju. Tom prilikom je i diskutovano o terminima "stereotaxic" ili "stereotactic". Horsli i Klark su svoju metodu nazivali stereotaksičnom, a složenica potiče od grčkih reči "stereo" koja ima značenje trodimenzionalan i "taxus" koja znači dogovoriti ili urediti. Odlučeno je da je termin "stereotactic", koji sadrži latinsku reč "tactus" što znači dodirnuti, adekvatniji pošto stereotaksična hirurgija uključuje uvođenje instrumenta prema cilju (14). Uprkos tome do danas su u svakodnevnoj upotrebi ostala oba termina.

1.3. Stereotaksična neurohirurgija u Srbiji

Nakon usavršavanja u Lionu sredinom XX veka, prof. dr Ilija Nagulić je doneo jedan od prvih stereotaksičnih aparata u Klinički centar u Beogradu. U godinama koje slede se usavršavao u Sjedinjenim Američkim Državama, a potom i sprovodio istraživanja i publikovao prve radove iz ove oblasti u našoj zemlji. Nakon toga bliska saradnja samog Lekselovog učenika Olafa-Erika Baklunda sa prof. dr Mirjanom Nagulić i beogradskom Klinikom za neurohirurgiju je 1.09.1979. godine rezultirala prvom modernom stereotaksičnom operacijom u oblasti lečenja parkinsonizma u našoj zemlji.

Početak izvođenja stereotaksičnih biopsija na Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu je povezan sa uspešnom saradnjom sa neurohirurškom klinikom u Dortmundu. Zahvaljujući ličnom kontaktu prof. dr Đorđe Jajića sa dr Karl-Diter Lerhom nabavljena je oprema i prva stereotaksična biopsija tumora mozga je načinjena 1988. godine.

1.4. Definicija Stereotaksične i funkcionalne hirurgije

Svojim razvojem je stereotaksična i funkcionalna neurohirurgija postavila osnove za mnoge neurohirurške procedure i doprinela razvoju drugih grana medicine. Stoga je zaista teško dati pragmatičnu definiciju, a prema konsenzusu radne grupe pomenutog društva savremena definicija glasi:

Stereotaksična i funkcionalna stereotaksična hirurgija je grana neurohirurgije koja koristi savremene morfološke i funkcionalne neuroradiološke modalitete da identifikuje i lokalizuje željene strukture nervnog sistema da bi potom na njima obavili određenu proceduru (kao što su: neuroablacija, neurostimulacija, neuromodulacija, neurotransplantacija, biopsija lezija) uz pomoć specifičnog instrumentarijuma i tehnike, a sve sa ciljem da se poboljšaju ili uklone bilo kakvi neurološki simptomi ili poremećaji i da se unapredi funkcija kako strukturalno normalnog, tako i patološki izmenjenog dela nervnog sistema (15).

U kliničkoj praksi stereotaksična i funkcionalna neurohirurgija obuhvata oblasti poremećaja kinetike, terapije bola, tretman epilepsije, psihoafektivnih

poremećaja, neoplastičnih procesa nervnog sistema i tretman sa ciljem unapređenja ili povratka funkcije kod degenerativnih oboljenja.

1.5. Moderna stereotaksična neurohirurgija

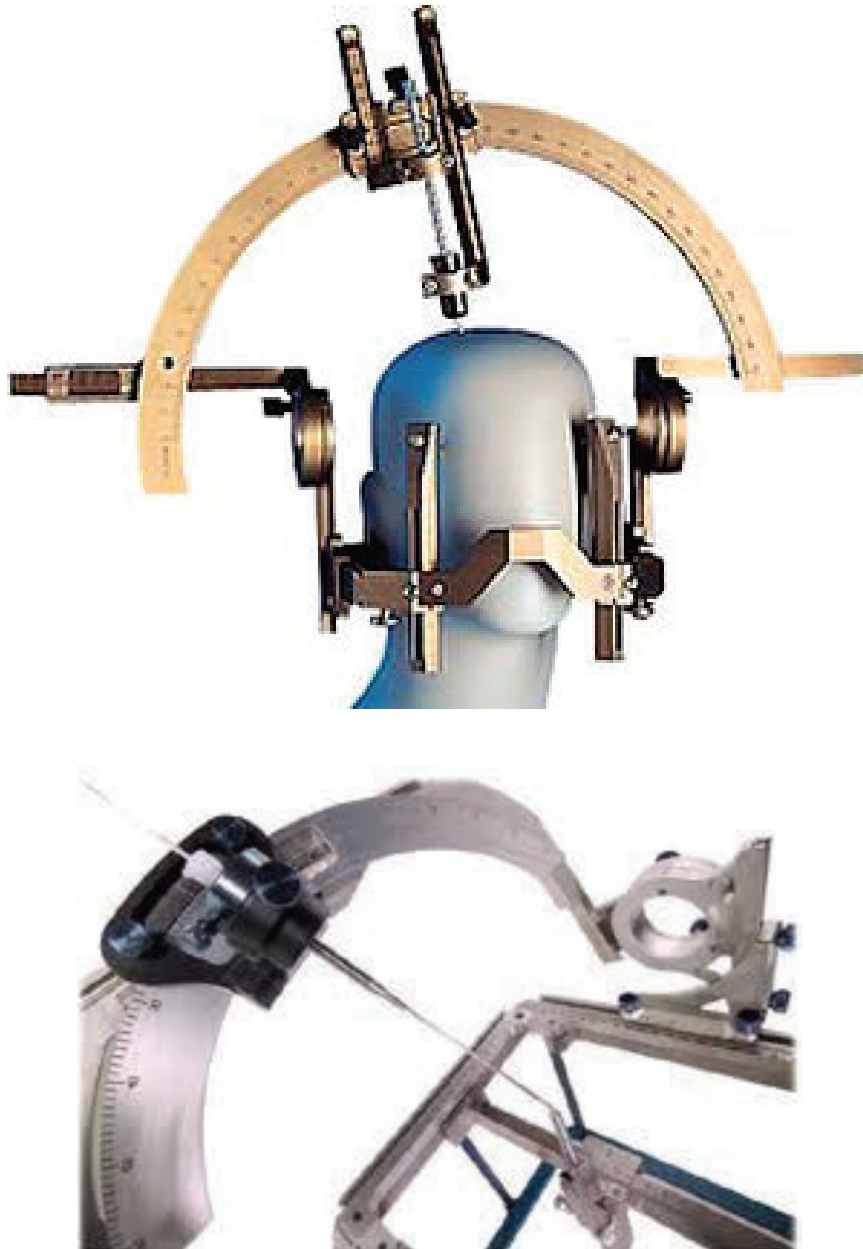
Nakon razvoja različitih stereotaksičnih ramova bilo je malo suštinskog napretka u ovom polju sve do uvođenja kompjuterizovane tomografije (CT) i magnetne rezonance (MRI) (16, 17). Mogućnost stereotaksične hirurgije zasnovane na neposredno načinjenim imidžing metodama je označila početak savremene "image guided surgery". Ova tehnologija omogućava direktnu vizualizaciju i uvid u specifične morfološke karakteristike, bez upotrebe atlasa. Podaci koje daju CT i MRI u odnosu na referentne tačke koordinatnog sistema stereotaksičnog rama omogućavaju preciznost na visokom nivou.

1.5.1. Stereotaksične metode sa ramom – Frame-based Stereotaxy

Navođenje uz pomoć stereotaksičnog rama može biti zasnovano na različitim geometrijskim principima, a Gildenberg je opisao četiri osnovne vrste (18):

1. Ortogonalni sistem (još se naziva i translacioni sistem) u čijoj osnovi je ram sa klizajućim pločama koje se potom mogu pomerati u željenom pravcu, ali u dve dimenzije, a instrument se uvodi ka željenoj tački uvek pod pravim uglom.
2. "Burr-hole" sistem ima ograničenu primenu zbog unapred određenih pristupnih tačaka na glavi i stoga se više upotrebljavao samo za usmeravanje ka željenom cilju.
3. "Interlocking arcs" sistem kod koga postoji jedan obruč kao osnovni ram i tri zasebna luka koja su povezana tako da daju neograničenu mogućnost upotrebe ulaznih tačaka. Nedostatak ovog sistema je što zahteva kompjutersku kalibraciju.

4. "Target centered arcs" sistem kod koga nosilac instrumenta, odnosno usmerivač na luku uvek pokazuje u centar sistema, a željena tačka se dovodi u taj centar pomoću podešavanja luka u sve tri ravni.

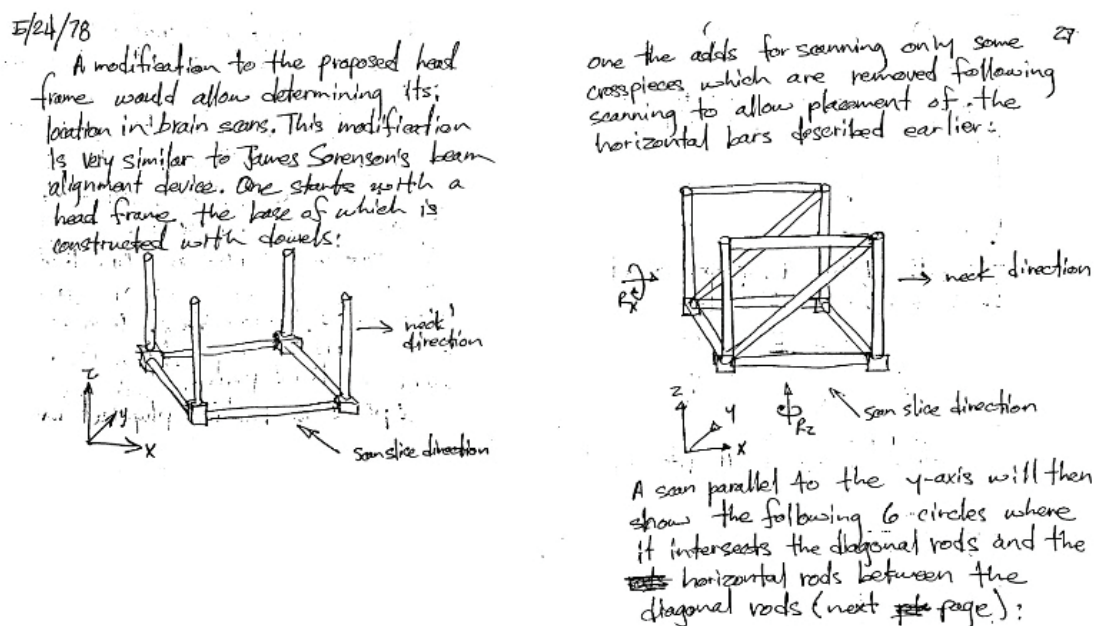


Slika 1.6 Moderan stereotaktični ram i baza za proveru preciznosti rama

Izvor: Preuzeto sa: <http://www.medicalexpo.com/prod/elekt/product-70692-424423.html>.

Važno je istaći da na posljednjem principu funkcionise najveći broj stereotaksičnih ramova koji se danas koriste, među kojima su najpoznatiji Lekselov stereotastični ram i Cosman-Roberts-Wells (CRW) sistem. Jedna od bitnih razlika je mogućnost provjere preciznosti sistema pre početka rada na pacijentu uz pomoć fantomske baze koju poseduje CRW ram.

Ram je oblika kvadrata ili pravougaonika čije ivice predstavljaju x i y osu, a sa bočne strane rama se pričvrste parne ploče koje sadrže dijagonalni obeleživač tako da se stvara oblik slova N. Nakon što se načini CT ili MRI snimanje, kojim se zapravo dobija niz dvodimenzijalnih slika, na odabranoj slici se određuje centar koordinatnog sistema, a potom u odnosu na njega i precizne koordinate željenog mesta - cilja. Zasluge za ovaj genijalni matematički koncept koji se naziva "N-localizer" idu tada studentu treće godine medicine Rasu Braunu (Russell A. Brown) (19). On je još 1978 godine postavio osnove moderne neuronavigacije.



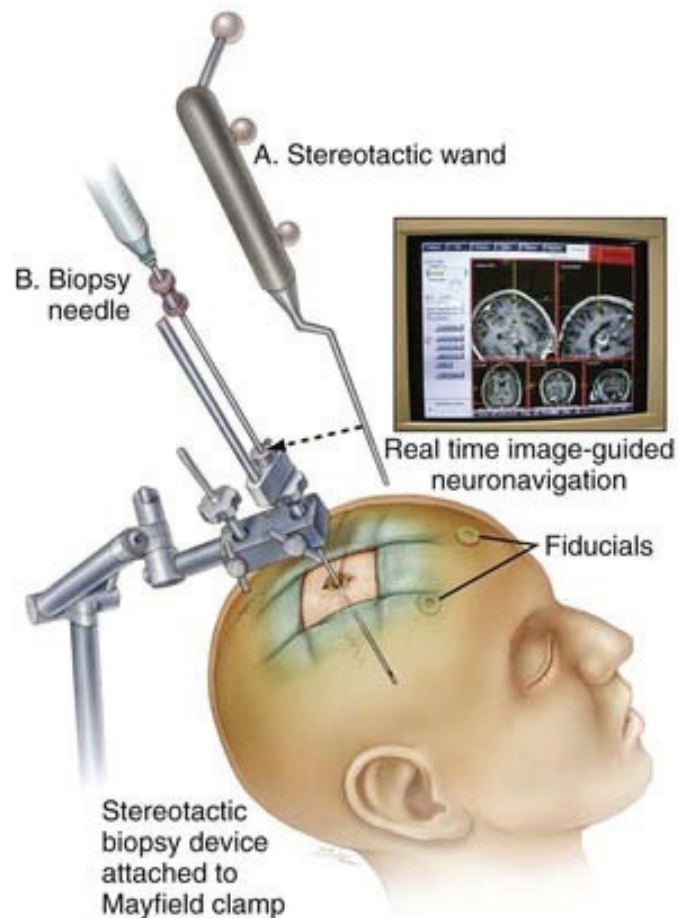
Slika 1.7 N-lokalajzer prema originalnoj skici R. Brauna

Izvor: Preuzeto iz (19).

1.5.2. Stereotaksične metode bez rama - Frameless Stereotaxy

U neurohirurgiji je značajan napredak bio vezan za mogućnosti korišćenja boljih neuroradioloških modaliteta, a potom sa progresivnim softverskim razvojem dostupna postaje i tehnologija koja na neki od načina kontroliše ili olakšava izvođenje različitih procedura. I kod stereotaksičnih metoda sa ramom i bez rama željene koordinate se dovode u odnos tj. određuju se u odnosu na poznate - referentne tačke. Umesto da se postavi ram, u ovom slučaju tehnologija omogućava korišćenje ili unapred određenih fiducialnih tačaka (eng. fiducial markers) ili naknadnu registraciju uz pomoć karakterističnih topografskih tačaka. Princip je isti, umesto da se koordinate određuju u odnosu na stereotaksični ram, sada se koriste referentne tačke, a softver omogućava operateru slobodno planiranje tačke hirurškog pristupa i odnosa sa željenim mestom. Jedna od značajnijih prednosti jeste mogućnost boljeg planiranja i neposrednog procenjivanja same putanje instrumenta u odnosu na moždane strukture.

Na početku korišćenja ovakve vrste neuronavigacionih sistema preciznost je bila u nekoliko milimetara i upotrebljavali su se uglavnom za preoperativno planiranje tj. navođenje prilikom kraniotomije kod neurohirurških operacija. U poslednjoj deceniji preciznost lokalizacije intrakranijalnih struktura je na submilimetrarskom nivou, a sve češće se koriste prilikom biopsija i procedura neuromodulacije (21, 22). Prema određenim autorima *frameless* tehnika je efikasnija za pristup površnim i većim intrakranijalnim strukturama, dok je *frame-based* preciznija kada je potreban pristup duboko položenim, manjim moždanim strukturama ili lezijama (23).



Slika 1.8 Frameless stereotaksični sistem za biopsiju intrakranijalnih lezija
Izvor: Preuzeto iz (42).

1.5.3. Principi intraoperativnog navođenja (Intraoperative image-guided surgery)

Različite inovacije u stereotaksičnim procedurama sa ramom ili bez rama se implementiraju sa ciljem da se pokuša neposredna kontrola i verifikacija pozicije instrumenata. Prilikom izvođenja svake procedure dolazi uvek do pomeranja moždanih struktura u određenoj meri (eng. brain shift), i to najčešće kao posledica i najmanje manipulacije hirurškim instrumentima, odnosno usled isticanja moždane tečnosti prilikom hirurškog pristupa. Ovakve korekcije može da omogući pre svega jednostavnija i neposredna (eng. real time) upotreba i kontrola ultrazvučnim i endoskopskim tehnikama, ali i komplikovanija, daleko skuplja i tehnološki zahtevnija intraoperativna upotreba CT ili MRI aparata (24).

Prilikom intraoperativno CT ili MRI navođenih procedura se direktno (eng. real time navigation), snimanjem kontroliše kako manipulacija hirurškim instrumentima, tako i preciznost, odnosno mogućnost nastanka komplikacija. Aktuelno je neophodna oprema za ovakve procedure relativno nepristupačna većini neurohirurških centara i nije u svakodnevnoj upotrebi.

1.5.4. Telestereotaksična medicina, virtuelna realnost i robotika u neurohirurgiji

Još jedan od vrlo zanimljivih i aktuelno perspektivnih delova ove oblasti je telestereotaksična medicina gde su pokušani, a i izvedeni u određenom obimu projekti, kod kojih je sa udaljenog mesta posredstvom različitih vidova komunikacije tokom same operacije izvršena konsultacija ili neki vid asistencije i upravljanja instrumentarijumom (25). Zbog limitirajućih faktora sa aspekta komunikacija i troškova ovo polje se uglavno razvija putem sporadičnih projekata, a za sada je posebno korisno prilikom telekonsultovanja udaljenih centara i eksperta iz određenih oblasti (26). Vrlo obećavajuće deluje polje upotrebe virtuelne realnosti, na primer prilikom obavljanja udaljenih dijagnostičkih procedura, gde bi dva lekara sa različitog mesta na trodimenzionalnom (3D) simulatoru mogla zajedno da analiziraju informacije i planiraju najbolju moguću intervenciju za pacijenta (27). Kako tehnologija bude dostupnija virtuelna realnost i 3D simulatori će verovatno najveću ulogu imati u edukaciji lekara i budućih hirurga.

Novina je i razvoj robotike u neurohirurgiji, gde delom ili u potpunosti robotizovani sistemi izvršavaju procedure koje imaju relativno ustaljen algoritam postupaka. Za procedure kao što su biopsije intrakranijalnih lezija, aspiracije različitih cista, plasiranja katetera za drenažu ili elektroda prilikom neuromodulacije postoji razvijena tehnologija, ali postoji još mnogo faktora koje je potrebno uskladiti i definisati pre započinjanja praktične svakodnevne upotrebe (28).

1.6. Stereotaksična biopsija intrakranijalnih lezija

Pre uvođenja stereotaksičnih tehnika, biopsije intrakranijalnih lezija su se izvodile nakon kraniotomije ili aspiracionom tehnikom "slobodnom rukom" nakon angiografije ili ventrikulografije. Izveštaji o upotrebi stereotaksičnih metoda radi uzorkovanja tkiva su se prvi put pojavili u drugoj polovini dvadesetog veka, a sa razvojem i učestalijom upotrebom CT aparata objavljene su i prve serije pacijenata sa duboko položenim intrakranijalnim tumorima, kod kojih je uspešno načinjena biopsija (29). Stereotaksična biopsija različitih intrakranijalnih lezija je postala standardna procedura tokom poslednjih nekoliko decenija.

Stereotaksična biopsija je neurohirurška procedura kojom se obezbeđuje reprezentativni uzorak patološke intrakranijalne lezije, radi sprovođenja patohistoloških i drugih specifičnih analiza u cilju postavljanja tačne dijagnoze i potom primene adekvatnog lečenja, ali bez bitnog narušavanja integriteta i funkcije moždanog tkiva.

Implementacija brojnih neuroradioloških tehnika je značajno uticala na način sprovođenja i efikasnost dijagnostike intrakranijalnih lezija. Na osnovu neinvazivno dobijenih podataka može se postaviti diferencijalna dijagnoza, ali do sada nije potvrđena nijedna neuroradiološka metoda koja može samostalno i konačno da postavi definitivnu dijagnozu. Potreba za tim nije samo zbog planiranja operativnog lečenja, već zato što se u velikom broju slučajeva lečenje nakon završetka dijagnostike nastavlja neoperativno – drugim modalitetima. Stoga se jedino bezbednim i preciznim uzorkovanjem tkiva kod određenih intrakranijalnih lezija može usmeriti tretman pacijenta. U ranijem periodu je neslaganje između dijagnoze postavljene analizom dostupnih radioloških podataka i intraoperativno, ili putem stereotaksičnih procedura, postavljene dijagnoze bilo izraženije (30). Savremeni neuroradiološki modaliteti su značajno precizniji, ali se u XXI veku nameće i potreba za dodatnim molekularnim i genetskim informacijama koje se mogu dobiti samo analizom uzorka tkiva (31).

1.6.1. Indikacije za stereotaksičnu biopsiju intrakranijalnih lezija

Kada se utvrdi potreba za uzorkovanjem tkiva da bi se uskladilo dalje lečenje pacijenta treba odlučiti da li biopsiju raditi uz pomoć kraniotomije, stereotaksične tehnike ili endoskopskom procedurom. Stereotaksična biopsija se najčešće koristi kod pacijenata kod kojih intrakranijalna lezija nije pogodna za hiruršku resekciju ili kod pacijenata čije opšte stanje i komorbiditet predstavljaju visok rizik za operativno lečenje. U serijama sa velikim brojem pacijenata je stereotaksična biopsija izvođena zbog neoplastičnih intrakranijalnih lezija (23, 32). U ostale indikacije spadaju različiti infektivni i inflamatorni procesi, kao i određene degenerativne ili demijelinizacione lezije.

Sa aspekta intrakranijalne lokalizacije, lezije elokventnih regija, bazalnih ganglija, talamusa, korpusa kalozuma i moždanog stabla su mikrohrurški vrlo nepristupačne. Postoji nekoliko metoda klasifikacija lokalizacije intrakranijalnih lezija u odnosu na pomenute strukture, a za neoplastične procese se često upotrebljava funkcionalno-topografska klasifikacija po autoru Savaja (Sawaya) i saradnicima (33).

Tabela 1.1 Klasifikacija tumorskih promena mozga prema njihovoj funkcionalnoj lokalizaciji

Sawaya gradus I: neelokventna regija	Sawaya gradus II: u blizini elokventne regije	Sawaya gradus III: elokventna regija
Frontopolarna regija mozga	Blizina motorne i senzorne regije	Motorni i senzorni korteks
Temporopolarna regija mozga	Blizina kalkarine fisure	Centar za vid
Parijetalna regija sa desne str.	Blizina centara za govor	Centri za govor
Okcipitalna regija sa desne str.	Korpus kalozum	Kapsula interna
Hemisfere cerebeluma	Blizina nukleusa dentatusa Blizina moždanog stabla	Bazalne ganglije Talamus i hipotalamus Moždano stablo Nukleus dentatus

Izvor: (33).

U odnosu na mogućnost značajne mikrohrurške resekcije intraaksijalnih tumora mozga, koja podrazumeva resekciju više od 98% tumorskog tkiva, potrebno je načiniti jasniju distinkciju između pojma operabilnosti i inoperabilnosti. I pored pomenute dileme, najvažniji domen ipak ostaje ishod lečenja, u smislu ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez znakova progresije bolesti. Stoga je 2015. godine predložena više klinička klasifikacija po autorki

Fraidlein (Friedlein) i saradnicima, koja je relativno jednostavnija i usklađena sa očekivanim ishodom bolesti (34).

Tabela 1.2 Klasifikacija tumorskih promena mozga u odnosu na procenu mogućnosti mikrohirurške resekcije

Friedlein gradus A	Friedlein gradus B
Tumor nije u elokventnoj regiji mozga	Tumor je u elokventnoj regiji mozga
Tumor nije blizu elokventne regije mozga	Tumor je u blizini elokventne regije mozga
Tumor je u potpunosti mikrohirurški resektabilan	Nije moguće načiniti potpunu mikrohiruršku resekciju tumora

Izvor: (34).

Kod tumora u elokventnoj ili blizu elokventne regije, kada bilo kakva manipulacija može potencijalno značajno da uvećava morbiditet, se stoga najčešće inicijalno načini stereotaksična biopsija, a potom odredi dalja vrsta tretmana na osnovu dobijene patohistološke dijagnoze i drugih dostupnih karakteristika.

Stereotaksičnom tehnikom može bezbedno da se načini biopsija lezije u bilo kojoj intrakranijalnoj lokalizaciji, ali neke od njih nose značajno veći rizik za nastanak komplikacija. To su: pinealna regija, moždano stablo i zadnja lobanjska jama, kao i baza lobanje.

Pinealna regija gde zaista širok spektar mogućih patoloških procesa zahteva patohistološku analizu uzorka jer dalji modalitet lečenja može značajno da se razlikuje u odnosu na rezultat analize. Čak i stereotaksični pristup prilikom biopsije u ovoj regiji nosi značajno veći rizik od hemoragije nego inače, i to usled prisustva brojnih venskih krvnih sudova i najčešće dobre vaskularizacije samih lezija (35). Važno je istaći da kod tumora u pinealnoj regiji postoji mogućnost endoskopske procedure radi same biopsije, a i eventualno korekcije opstruktivnog hidrocefalusa u istom aktu.

Regija moždanog stabla je vrlo kompleksna i lečenje neoplastičnih procesa je zahtevno, a kompletna hirurška resekcija se najčešće potencijalno izvodi kod vaskularnih malformacija. I u pedijatrijskoj i adultnoj populaciji se stereotaksična biopsija tumora moždanog stabla pokazala kao vrlo pouzdana i minimalno invazivna. Neki od autora smatraju da je zbog blizine struktura baze

lobanje preciznije izvođenje uz pomoć MRI navođenja, ali i uz pomoć CT aparata se postiže jednaka preciznost i bezbednost (36). Najčešće se koristi frontalni-prekoronarni pristup i trajektorija koja može biti ipsilateralna ili kontrolateralna od lezije, a ređe parijeto-okcipitalni-transtentorijalni ili infratentorijalni-transcerebelarni pristup.

Baza lobanje zbog blizine brojnih krvnih sudova i kranijalnih nerava takođe zahteva delikatno planiranje i lečenje lezija lokalizovanih u blizini. Razvojem različitih pristupa i minimalno invazivne endoskopske neurohirurgije se danas stereotaksična biopsija za lezije baze lobanje vrlo retko upotrebljava.

Još su 1963. godine autori Batzdorf i Malamud definisali patološke i radiološke kriterijume u svrhu distinkcije brojnih (eng. multifocal) i višestrukih (eng. multicentric) tumora mozga (37). Navodi se da multifokalni tumori mozga nastaju rastom, odnosno širenjem kroz poznate anatomske strukture kao što su moždani putevi, diseminacijom lokalnim putevima likvora ili samo ekstenzijom u blisku satelitsku formaciju. Nasuprot tome, multicentrični tumori mozga su jasno odvojene lezije, lokalizovane u različitim moždanim režnjevima ili hemisferama bez evidentnog puta širenja. U skorije sprovedenim multicentričnim analizama dobijen je podatak da zastupljenost multifokalnih primarnih moždanih tumora u vreme postavljanja dijagnoze iznosi i do 30%, a zastupljenost multicentričnih od 2 do 16,2% (38). Kod pomenutih tumora se najčešće zbog nemogućnosti potpune resekcije tumora i eventualne ekstenzivnosti potrebne procedure skoro uvek inicijalno načini stereotaksična biopsija (39). Suprotno tome, kod multiplih intraaksijalnih tumora kao posledice postojanja do tada nedijagnostikovanog, a najverovatnije drugog neoplastičnog procesa u organizmu, nije indikovana stereotaksična biopsija, jer se patohistološka dijagnoza najčešće utvrdi kompletnom dijagnostikom potencijalnog primarnog procesa.

Kada je reč o veličini same intrakranijalne lezije, u literaturi se ne nalaze precizni podaci o dijmetru lezije kao faktoru da se izvede ili ne izvede stereotaksična biopsija iste. Smatra se da su manje lezije koje su površno lokalizovane pogodnije za biopsiju ili značajnu resekciju putem kraniotomije. Manje lezije je lakše locirati upotrebom stereotaksične tehnologije u slučaju duboke lokalizacije u moždanom parenhimu, čime se značajno smanjuje hirurški morbiditet. Stereotaksična biopsija najčešće nije indikovana kada je lezija većeg dijametra, a

samim tim i verovatno sa prisutnim značajnim kompresivnim efektom na lokalne strukture, zato što i potencijalno minimalna postproceduralna hemoragija ili progresija edema mogu da uzrokuju neurološko pogoršanje.

U odnosu na neke od karakteristika lezije koje se mogu relativno jasno proceniti na osnovu načinjenih neuroradioloških pregleda, stereotaksična biopsija nije indikovana kod sumnje na vaskularnu leziju zbog mogućnosti nastanka postproceduralne hemoragije. Intraaksijalne lezije koje su nalik neoplastičnim, a imaju nekarakterističan izgled na neuroradiološkim pregledima su takođe jedna od indikacija za stereotaksičnu biopsiju. To su najčešće različite vrste infekcija, a u slučaju postojanja abscesa mozga u toku same procedure se može i drenirati sadržaj. Takođe stereotaksična biopsija je indikovana kod sumnje na procese koji imaju karakterističan izgled, odnosno neuroradiološke karakteristike, kao što su limfomi ili tumori germinativnih ćelija, a koji se uspešnije leče nehirurškim metodama.

Opšte stanje i komorbiditet pacijenta mogu da uzrokuju veoma veliki rizik za opštu anesteziju, a potom eventualnu kraniotomiju i dugotrajnu neurohiruršku operaciju. Stoga je kod takvih pacijenta indikovana biopsija u svrhu usmeravanja daljeg onkološkog lečenja. Takođe, treba uzeti u obzir i da značajno loše stanje pacijenta ili starija životna dob može da predstavlja kontraindikaciju za stereotaksičnu proceduru, jer nakon dobijanja patohistološke dijagnoze pacijent neće biti zdravstveno sposoban da sprovede bilo kakvo dalje onkološko lečenje.

Tabela 1.3 Prikaz indikacija i kontraindikacija za stereotaksičnu biopsiju u odnosu na različite karakteristike pacijenta i lezije

	Indikacije	Kontraindikacije
Lokalizacija	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hirurški nepristupačne lezije ▪ Duboko položene lezije ▪ Elokventna regija mozga 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Površne lezije ▪ Blizina većih vaskularnih elemenata
Broj lezija	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Multifokalne lezije ▪ Multicentrične lezije 	
Veličina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Veoma male lezije 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Veoma velike lezije
Diferencijala dijagnoza	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infekcija ▪ Limfom ▪ Tumor porekla germinativnih ćelija ▪ Inflamatorni proces 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gliomatoza ▪ Vaskularna patologija ▪ Multiple lezije kao posledica druge/sistemske neoplastične bolesti
Status pacijenta	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Loš opšti i neurološki status za planiranu eventualnu mikrohkiruršku resekciju ▪ Starija životna dob 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terminalna faza bolesti ▪ Koagulopatije

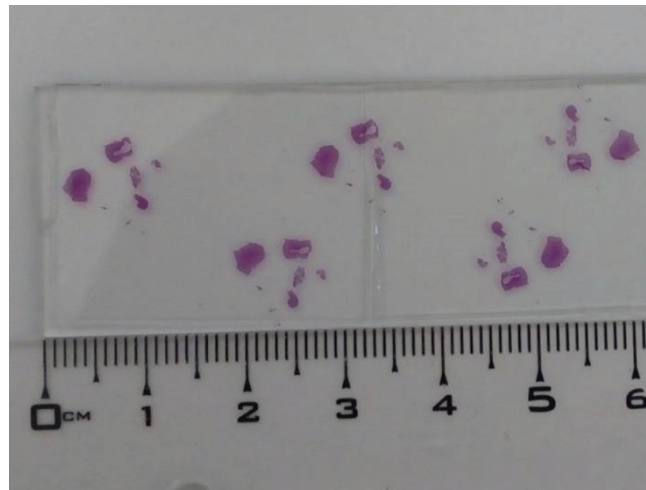
Izvor: (40).

1.6.2. Specifičnosti patohistološke analize uzorka dobijenog stereotaksičnom biopsijom

Uspešnost biopsije intrakranijalnih tumora najviše zavisi od mogućnosti neurohirurga da uzorkuje reprezentativno tkivo za patohistološku analizu i sposobnosti patologa da adekvatno pripremi i sprovede pregled bioptata (41). Osnovna poteškoća je što se može uzorkovati samo mala količina bioptata i što je svaki od njih zapremine svega nekoliko kubnih milimetara. Takođe, u najvećem broju centara operater nikada nema neposrednu informaciju, odnosno vizualizaciju da se vrši uzorkovanje sa najkarakterističnijeg mesta tumorskog procesa. Stoga je saradnja neurohirurga i neuropatologa, u smislu detaljne i zajedničke analize svih dostupnih podataka o slučaju od presudne važnosti.

Neuropatolog prilikom "ex tempore" (lat. smesta) analize može prvo da pregleda ćelijski razmaz uzorka, a osnovna prednost ove tehnike je to što je veoma brza za izvođenje. Nedostatak je to što ne pokazuje strukturne odnose sa okolnim tkivom i nekada čvršće uzorke nije moguće adekvatno pripremiti. Analiza smrznutog uzorka (eng. frozen section analysis) je standardna i uz pomoć savremenih aparata može dati pouzdanije podatke, ali zahteva duže vreme za pripremu bioptata za pregled. Ex tempore analize u vrlo visokom procentu, i oko 90%, mogu precizno postaviti patohistološku dijagnozu, ali se

rade prevashodno zbog sigurnosti i da se potvrdi da je uzorkovano adekvatno, reprezentativno tkivo za dalje patohistološke analize. Ako tkivo koje je do tada uzorkovano nije reprezentativno, odlučuje se o ponovnom uzorkovanju što može dovesti i do veće šanse za razvoj komplikacija.



Slika 1.9 Ex tempore uzorak za "frozen section" analizu

Izvor: Autor.

Dodatno uzeto tkivo se fiksira rastvorom formalina i ostavlja za dalje imunohistohemijske, molekularne ili genetske analize. Kod tumorskih promena sprovodi se najčešće imunohistohemijsko ispitivanje (bojenje) na specifične antigene kao što su glijalni fibrilarni protein (GFAP) i/ili antigen epitelne membrane (EMA).

Prilikom stereotaksične biopsije može da se postavi patohistološka dijagnoza na osnovu analize uzorka i u preko 95% slučajeva (20, 23, 32, 40, 42). Kada se analizira uzorak na osnovu koga nije moguće postaviti adekvatnu patohistološku dijagnozu najčešće se uočava samo nekrotično tkivo ili nedefinisan inflamatorni proces (43). Pored nemogućnosti postavljanja dijagnoze, moguće je da dođe i do postavljanja neadekvatne dijagnoze. Ovakvu vrstu greške je najčešće vrlo teško utvrditi, a to je primećeno kod pacijenata kod kojih je nakon stereotaksične biopsije bila indikovana kraniotomija i hirurška resekcija lezije. Tada se patohistološki analizira više uzetih uzorka tkiva sa najkarakterističnijih mesta lezija i rezultati mogu biti pouzdaniji.

Pojam uspešnosti pri dijagnostici (eng. diagnostic yield) označava mogućnost postavljanja dijagnoze na osnovu sprovedenih analiza, odnosno u ovom slučaju uzorkovanja i analize tkiva (44). Sa drugog aspekta, dijagnostička preciznost (eng. diagnostic accuracy) kao mogućnost postavljanja specifične dijagnoze i provere tačnog stepena izmenjenosti tumorskog tkiva na većem uzorku, najčešće se ne može ni odrediti. Da bi se pokušala unaprediti dijagnostička preciznost u skorije vreme se stereotaksična biopsija počela navoditi i magnetno rezonantno spektroskopijom (MRS), pozitronskom emisionom tomografijom (PET) i drugim savremenim neuroradiološkim modalitetima (45). Važno je napomenuti da se za sada, sam tretman pacijenata i nakon CT navođene stereotaksične biopsije intrakranijalnih lezija, mogao adekvatno usmeriti na osnovu dobijenih rezultata patohistoloških analiza uzorka (46).

1.6.3. Komplikacije stereotaksične biopsije

Iako je stereotaksična biopsija dokazana, pouzdana i efikasna minimalno-invazivna procedura uvek postoje određeni rizici koje treba uskladiti sa stanjem pacijenta i doprinosom same procedure u daljem lečenju. U dostupnim velikim serijama stopa morbiditeta iznosi do 18%, a mortalitet i preko 3% (43, 47, 48, 49). Od početka XX veka za prvih desetak godina je sprovedeno preko 12 000 stereotaksičnih procedura uopšte, sa ukupnom stopom morbiditeta od 4,7%, a mortaliteta od 0,9% (49).

Najčešća potencijalna komplikacija je intracerebralna hemoragija koja nastaje kao posledica oštećenja fragilnih i izmenjenih krvnih sudova same lezije ili oštećenja moždanog krvnog suda koji se nalazi na trajektoriji igle za biopsiju. Na načinjenom kontrolnom CT pregledu glave nakon biopsije se često uočava manja količina intralezionne ili perilezionne hemoragije, ali ona sama ne uzrokuje pogoršanje kliničkog statusa pacijenta. U jednoj od većih pojedinačnih serija u kojoj su analizirane komplikacije *frame-based* stereotaksične biopsije na uzorku od 622 pacijenta prijavljena incidenca simptomske hemoragije je 4,8%; prolaznog neurološkog deficita 2,9%; trajnog neurološkog deficita 1,5%; a ukupni morbiditet je 6,9% i mortalitet 1,3% (48). Isti autor navodi i da prilikom biopsije lezija lokalizovanih duboko u moždanom parenhimu postoje veće šanse za nastanak komplikacija. Minimizacija broja uzetih bioptata (kao i trajektorija igle za uzorkovanje) takođe može smanjiti mogućnost nastanka

hemoragije, mada jasna korelacija između samog broja bioptata i nastanka potencijalne hemoragije ne postoji.

Druga najčešća komplikacija je pogoršanje neurološkog statusa, odnosno nastanak novog neurološkog deficita, čiji je uzrok najverovatnije direktna trauma moždanog tkiva nastala usled manipulacije iglom ili pojavom edema na mestu uzorkovanja.

Tabela 1.4 Prikaz publikovanih stopa morbiditeta i mortaliteta nakon stereotaksične biopsije intrakranijalnih lezija

Autor	Godina	Seriya	Morbiditet (%)	Mortalitet (%)
Ostertag i sar.	1980	302	3,30	2,30
Edner	1981	345	2,90	0,90
Sedan i sar.	1984	318	4,70	0,60
Lunsford i sar.	1984	102	5,90	0,00
Mundinger	1985	815	3,00	0,60
Apuzzo i sar.	1987	500	1,00	0,20
Kelly	1991	547	2,90	0,30
Bernstein i sar.	1994	300	4,70	1,70
Regis i sar.	1996	370	7,30	1,70
Kulkarni i sar.	1998	102	12,70	2,00
Sawin i sar.	1998	225	4,90	0,40
Yu i sar.	2000	550	7,80	0,00
Kreth i sar.	2001	345	3,10	0,00
Kim i sar.	2003	300	3,90	0,60
McGirt i sar.	2005	270	13,00	1,00
Smith i sar.	2005	139	5,00	0,00
Kongkham i sar.	2007	622	6,90	1,30
Chen i sar.	2009	299	7,36	1,34
Ersahin i sar.	2011	290	5,10	0,80

Izvor: (48).

Dok je kod prisustva značajne intrakranijalne postproceduralne hemoragije koja uzorkuje pogoršanje stanja svesti i/ili neurološki deficit indikovana kraniotomija i operativno lečenje, kod novonastalog neurološkog deficita koji nije u vezi sa hemoragijom najčešće je indikovana dalja observacija i konzervativni tretman.

1.7. Intrakranijalni tumori

Klasifikacija tumora centralnog nervnog sistema (CNS) je duže vreme primarno zasnovana na patohistološkim karakteristikama tkiva, ali u proteklih nekoliko decenija došlo je do značajnog napredka na polju razumevanja genetske i molekularne patogeneze tumorskih ćelija. Stoga, određene vrste tumora koje u prošlosti nisu bile dostupne hirurškom lečenju, niti ciljanom onkološkom lečenju, sada se potencijalno mogu tretirati novorazvijenim radiohirurškim i adjuvantnim hemioterapijskim ili imunoterapijskim metodama.

1.7.1. Epidemiološke karakteristike intrakranijalnih tumora

Intrakranijalni tumori se globalno javljaju sa godišnjom incidencom od 46 slučajeva na 100 000 stanovnika, od čega su oko 50% sekundarni odnosno metatstatski tumori (50). Prema dostupnim podacima u Srbiji godišnja incidenca tumora mozga i centralnog nervnog sistema iznosi 11,5 pacijenata na 100 000 stanovnika, što bi činilo oko 1000 novootkrivenih slučajeva godišnje (50, 51). Prema istom autoru, Republika Srbija je na trećem mestu u Evropi po incidenci tumora CNS-a. Intrakranijalni tumori se najčešće javljaju između četvrte i sedme decenije života (51).

Postoji više od 80 vrsta intrakranijalnih tumora, od kojih su meningeomi, neurinomi i adenomi hipofize najčešći dobroćudni tumori. Navedeni tumori generalno sporo rastu, a simptomatologiju ispoljavaju usled kompresivnog efekta (52). Glijalni tumori mozga su najčešći zloćudni i čine oko 70% svih primarnih tumora mozga, a glioblastom kao jedan od najmalignijih čini oko 30% pomenutih (53).

1.7.2. Etiologija intrakranijalnih tumora

Primarni moždani tumori nastaju nakupljanjem mutacija u genetskom materijalu moždanih ćelija. Takve ćelije imaju veću autonomiju od zdravih, a karakteriše ih nekontrolisan rast, invazija susednih ćelija i migracija ka udaljenim strukturama. Potencijalni faktori rizika za nastanak i razvoj primarnih moždanih

tumora su: ekspozicija visokim dozama jonizujućeg zračenja, retke mutacije određenih gena i pozitivna porodična anamneza (54). Izloženost visokim dozama jonizujućeg zračenja je za sada jedini identifikovan faktor rizika na koji se može preventivno delovati.

1.7.3. Podela intrakranijalnih tumora

Prema četvrtoj klasifikaciji tumora centralnog nervnog sistema Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) iz 2007. godine, a i dopunjenom izdanju iz 2016. godine postoji sedam osnovnih grupa tumorskih promena CNS-a (55):

- Tumori neuroepitelijalnog tkiva
- Tumori kranijalnih i perifernih nerava
- Tumori meningi
- Limfomi i hematopoetske neoplazme
- Tumori porekla germinativnih ćelija
- Tumori selarne regije
- Metastatski tumori

Od davno postoje velike razlike u kliničkom toku bolesti i odgovoru na primenjenu terapiju i unutar istog patohistološkog gradusa tumora. Jedna od dilema zbog koje je revidirana klasifikacija SZO iz 2007. godine je bila kako upotrebiti i dopunske kriterijume za preciznije dijagnostikovanje i klasifikaciju tumora mozga.

Radna grupa SZO je 2016. godine napravila reviziju i dopunila četvrto izdanje klasifikacije tumora CNS-a, a najveće promene su u određivanju difuznih glioma, meduloblastoma i drugih embrionalnih tumora (56). Takođe se uz patohistološku dijagnozu integriše nova karakteristika tumora nakon molekularne analize (57). Kod primarnih moždanih malignih tumora posebno je bitno prisustvo genetske mutacije – izocitrat dehidrogenaza mutacije (IDH1/2 mutation) i 1p/19q hromozomske kodelecije. Tako potpuno nova dijagnoza glioblastoma multiforme u odnosu na prisustvo IDH1 mutacije bi glasila: Glioblastoma, IDH mutant ili wild type.

1.7.4. Klinička slika intrakranijalnih tumora

Navodi se da su simptomi tumora mozga kombinacija poremećaja opšteg stanja i neurološkog statusa pacijenta. Najčešće kliničke manifestacije nastaju kao posledica kompresije i infiltracije okolnog tkiva mozga, kao i razvojem edema i posledičnim porastom intrakranijalnog pritiska, te kompresijom tumorskog tkiva na lokalne vaskularne strukture.

Najčešće ispoljeni simptomi kod primarnih moždanih tumora su (58):

- Progresivni neurološki deficit (68%) (od čega motorna slabost u 45%)
- Glavobolja (54%)
- Epi simptomatologija (26%)

Različitoost prema vrsti i vremenu nastanka ispoljenih simptoma objašnjava se takođe i sa funkcijama određenih struktura mozga koje mogu biti zahvaćene. Tako u odnosu na lokalizaciju mogu nastati neki od tipičnih sindroma ili kombinacija ispoljenih simptoma (59):

- Frontalna regija: promene u ličnosti – akutni ili hronični moždani sindrom, motorna disfazija, epi simptomatologija, hemipareza.
- Parijetalna regija: poremećaj senzibiliteta, senzorna apraksija, Gerstmanov sindrom, poremećaj koordinacije određenih pokreta.
- Temporalna regija: senzorna disfazija, poteškoće pri pamćenju, epi simptomatologija, promene u ličnosti.
- Okcipitalna regija: defekti vidnog polja, vidne halucinacije.
- Regija cerebeluma: u zavisnosti da li je dominantno oštećenje vermisa cerebeluma ili neke od hemisfera može postojati kombinacija različitih simptoma: gubitak koordinacije, teškoće u hodanju, govoru, povraćanje, nistagmus, ukočen vrat.
- Regija moždanog stabla: zbog prisustva velikog broja jedara različitih kranijalnih nerava najčešće dolazi do slabosti istih u kombinaciji sa oštećenjem drugih motornih ili senzitivnih puteva.

Značajna razlika postoji i u ispoljavanju simptoma supratentorijalnih u odnosu na infratentorijalne tumore, jer kod infratentorijalnih tumora skoro nikada neće

doći do epi simptomatologije, a daleko se češće manifestuju simptomi koji su posledica razvoja hidrocefalusa (60).

1.7.4.1. Procena kvaliteta života

Svi pomenuti simptomi i znaci mogu biti ispoljeni u različitoj meri, a stoga i njihov uticaj na svakodnevni život pacijenta može biti veoma različit. Numeričko prikazivanje poremećaja kvaliteta života ili performans status je vrlo bitno jer omogućava objektivni pristup lečenju pacijenta. Pored toga performans status predstavlja značajan, nezavistan, prognostički faktor. Pacijenti koji imaju lošiji performans status najčešće imaju i lošiju prognozu bolesti, ali i lošije tolerišu primenjenu terapiju u odnosu na pacijente sa boljim performans statusom.

Za odrađivanje performans statusa onkoloških bolesnika najčešće su u upotrebi dve skale, Karnofski performans status (KPS) skor i ECOG (eng. Eastern Cooperative Oncology Group) skor (61, 62).

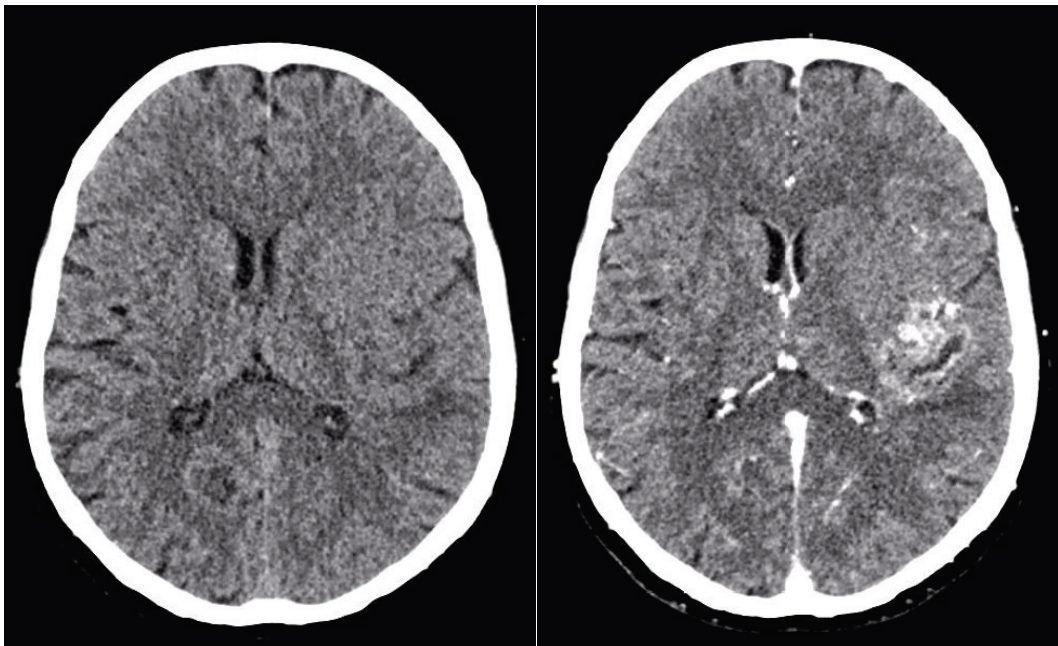
Tabela 1.5 Karnofsky Performance status skor

Skor	Opis stanja pacijenta
100	Bez simptoma i znakova bolesti
90	Minorni znaci i simptomi, sposoban za uobičajne životne aktivnosti
80	Sposoban za uobičajene životne aktivnosti ali uz napor
70	Može da se brine o sebi ali ne i da se bavi uobičajenim životnim aktivnostima
60	Uglavnom može da se brine o sebi ali zahteva povremenu pomoć
50	Zahteva stalnu pomoć i povremenu medicinsku negu
40	Nesposoban da se stara o sebi, zahteva posebnu negu i pomoć
30	Veoma teško stanje koje zahteva hospitalizaciju u odgovarajućoj ustanovi
20	Stanje koje zahteva intenzivno lečenje i negu
10	Moribudan pacijent, smrtni ishod se može očekivati

Izvor: (59).

1.7.5. Dijagnostika intrakranijalnih tumora

Savremena neuroradiologija omogućava primenu različitih modaliteta u dijagnostici i proceni brojnih karakteristika intrakranijalnih lezija. CT pregled glave je, zbog dostupnosti i relativno česte i brze upotrebe, metoda kojom se najčešće postavlja inicijalna, odnosno diferencijalna dijagnoza postojanja intrakranijalnog tumora. Takođe je metoda koja može da omogući dopunske informacije kada se tumor nalazi u blizini baze lobanje ili ima kalcifikacije, odnosno hemoragičnu komponentu. Ipak samostalno nema dovoljnu senzitivnost i specifičnost da bi prikazao sve odnose i karakteristike tumorske promene potrebne za planiranje lečenja.



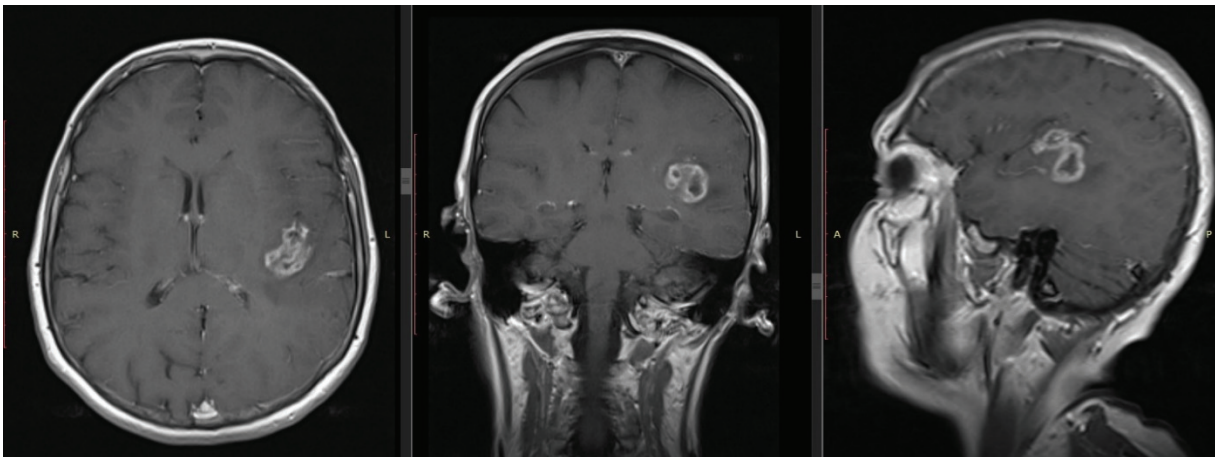
Slika 1.10 CT pregled glave i nalaz tumora mozga (nativno i sa kontrastom)

Izvor: Autor.

Tokom prethodnih nekoliko decenija pregled magnetnom rezonancom je postao "zlatni standard" u preciznoj dijagnostici, omogućavajući uvid u niz morfoloških karakteristika kao što su tačna lokalizacija i kompresivni efekat tumora na okolne strukture, prisustvo edema ili kalcifikacija u tkivu, razvijenost patološke neovaskularizacije, homogenost građe i stepen postkontrastnog

pojačanja intenziteta signala itd. Interpretacija MRI pregleda glave u slučaju postojanja primarnog moždanog tumora treba da omogućiti:

- Postavljanje inicijalne diferencijalne dijagnoze
- Planiranje lečenja (hirurškog pristupa i mogućnosti resekcije ili biopsije)
- Praćenje rezultata sprovedenog lečenja i/ili progresije bolesti



Slika 1.11 MRI pregled glave sa kontrastom i rekonstrukcijom u tri ravni koji prikazuje intraaksijalnu tumorsku promenu u insularnoj regiji sa leve strane

Izvor: Autor.

Navedene morfološke karakteristike su najznačajnije za svakodnevni rad neurohirurga, ali često je potrebno odrediti i dodatne karakteristike samog tumorskog tkiva, ne bi li se donela što bolja procena o daljim postupcima u lečenju. Novorazvijeni i napredni MRI modaliteti mogu dati uvid u mikrostrukturnu organizaciju i biohemijske karakteristike tkiva, kao i odrediti posredno neke od funkcionalno i topografski važnih regija.

Neki od naprednih MR modaliteta i sekvenci koji su aktuelno u širokoj upotrebi i relativno su dostupni velikom broju neurohirurških centara su (prema originalnom anglosaksonskoj nomenklaturi):

- diffusion-weighted imaging (DWI)
- diffusion-tensor imaging (DTI)

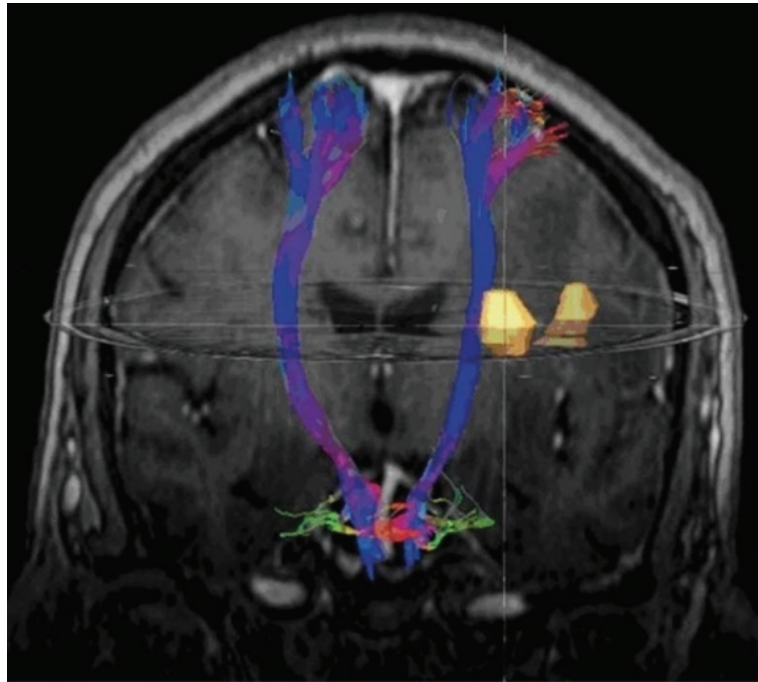
- perfusion weighted MR imaging (PMR)
- MR spektroskopija (MRS)

1.7.5.1. Diffusion weighted imaging

DWI je sekvenca MR neuroimidžinga koja se bazira na merenju haotičnog Braunovog kretanja molekula vode unutar određenog vokselu moždanog tkiva. Pomoću "apparent diffusion coefficient-a" (ADC) se pokušava kvantifikovati obim restrikcije difuzije u određenom uzorku pa time i odrediti celularnost tkiva, a sve ima zadatak da upotpuni postavljanje dijagnoze u skladu sa prethodnim morfološkim MR karakteristikama. Ovaj modalitet je veoma značajan u dijagnostici ishemijskih lezija i dodatnoj karakterizaciji tumora mozga, a osnovno pravilo je da visokocelularno tkivo ili tkivo u kome postoji otok brojnih ćelija ima nizak ADC (63). Niska vrednost ADC kod intraaksijalnih tumora postavlja sumnju na limfom ili metastatski tumor, jer ovi tumori imaju veći broj ćelija – veću celularnost nego glijalni tumori (64). Osnovni nedostatak ovog modaliteta je nemogućnost jasne distinkcije, jer postoji značajno preklapanje pri određivanju gradusa glijalnih tumora (65).

1.7.5.2. Diffusion-tensor imaging

DTI je praktično ekstenzija DWI sekvence, ali zahteva obradu dodatnih podataka koji su neophodni da se odredi vektor, odnosno tenzor, koji definiše pravac, smer i intenzitet difuzije vode (66). Stepem prema kome je difuzija molekula vode unutar tkiva olakšana u jednom pravcu, a otežana u drugom, jeste stepen anizotropije, i najčešće se upotrebljava njegova skalarna vrednost koja se naziva frakciona anizotropija (FA). DTI omogućava vrlo precizan prikaz orijentacije i stepena integriteta moždanih puteva unutar bele mase što je veoma bitno za preoperativno planiranje. DTI indirektno može pomoći i u određivanju ekstenzivnosti tumora, zato što glijalna infiltracija narušava organizaciju puteva unutar bele mase. Isto tako može da napravi distinkciju između peritumorskog edema i postojanja infiltracije, što je posebno važno kod metastatskih tumora, atipičnih meningeoma i visokogradusnih glijalnih tumora (67).



Slika 1.12 DTI sekvenca sa prikazom odnosa tumora i piramidalnog puta

Izvor: Autor.

1.7.5.3. Perfusion weighted MR imaging

Ovaj termin se koristi za brojne modalitete neuroimidžinga koji omogućavaju uvid u prokrvljenost različitih struktura i/ili lezija mozga. Pored dodatne karakterizacije ishemijskih lezija mozga može da se koristi i prilikom određivanja lokusa najveće izmenjenosti kod difuznih astrocitoma ili prilikom distinkcije metastatskog od glijalnih tumora (68).

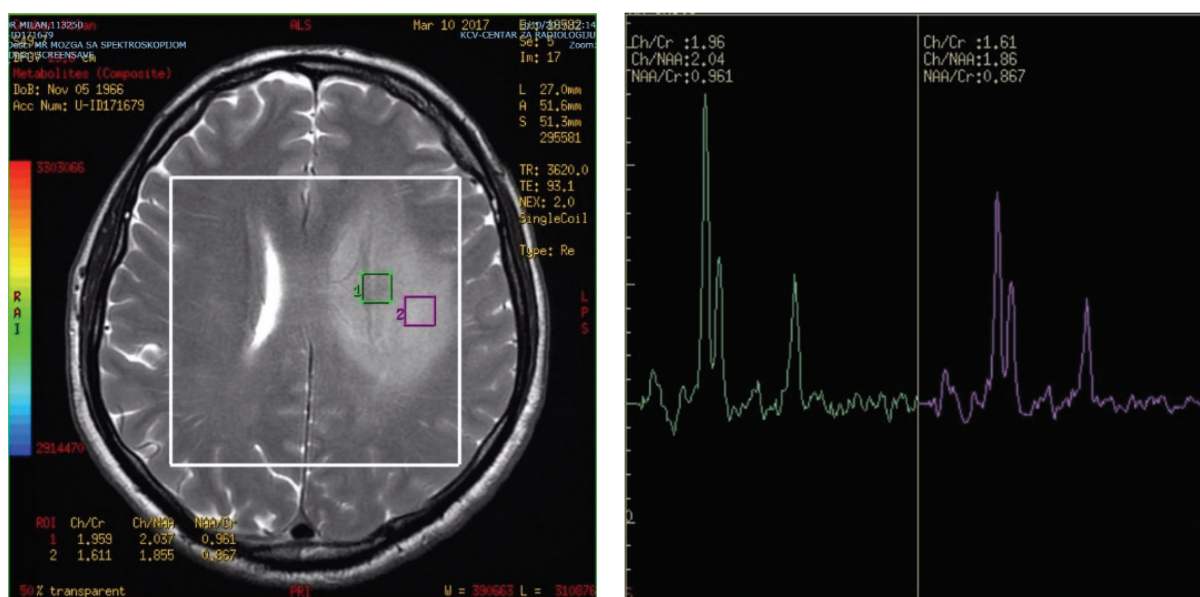
1.7.5.4. MR spektroskopija

MR imidžing se bazira na signalu koji proizvodi voda (konkretno atomi vodonika) unutar tkiva. Isto tako, protonska (^1H) MR spektroskopija koristi signal atoma vodonika koji su u vezi sa drugim molekulima određenih karakteristika, da u odnosu na iste ukaže na biohemijski profil ispitivane regije - voksela (69). Postoje dve vrste prostornog određivanja putem MR spektroskopije: singl-voksel (SV ^1H MRS) koji određuje spektroskopske karakteristike unutar jedne regije tj. voksela i multi-voksel koji se još naziva i

Chemical Shift Imaging (CSI) i simultano određuje distribuciju metabolita u različitim regijama.

MR spektroskopija posredstvom biohemijskog profila tkiva ukazuje na najverovatniju prirodu lezije, i to preko nivoa metabolita ili odnosa njihovih vrednosti. Iako postoje brojni metaboliti koji mogu dati značajne informacije o analiziranom tkivu, najpouzdaniji od njih i u najčešćoj upotrebi su (70):

- Holin (Cho): nivo ovog metabolita ukazuje na mitotsku aktivnost tkiva
- N-acetilspartat (NAA): koji ukazuje na stepen izmenjenosti moždanog tkiva
- Kreatinin (tCr): čiji sadržaj ukazuje na energetske metabolizam tkiva
- Lipidi (Lip): nivo lipida ukazuje na stepen nekroze tkiva



Slika 1.13 ¹H MRS difuzne infiltrativne tumorske promene leve moždane hemisfere sa prikazom nivoa metabolita

Izvor: Autor.

Upotreba MRS prilikom stereotaksične biopsije tumora mozga potencijalno omogućava značajan porast preciznosti, jer se za mesto uzorkovanja može odrediti metabolički najkarakterističniji deo tumora. Naime, senzitivnost i

specifičnost MRS odlika tumorskih promena je vrlo visoka, u literaturi je specifičnost oko 93% za visoko gradusne gliome, i čak do 100% za nisko gradusne gliome (71). A u toj oblasti diferencijalne dijagnostike je i najveća pozitivna prediktivna vrednost MR spektroskopije.

Obzirom na aktuelnu klasifikaciju tumora CNS-a i potrebu za dodatnim molekularnim analizama uzorka radi preciznije dijagnoze i prilikom MRS se određuju onkometaboliti koji su direktna posledica genetskih mutacija. Prepoznate i izolovane su spektroskopske karakteristike i vrednosti 2-hidroksigluarata (2-HG), čija patološka produkcija i posledična akumulacija je posledica IDH mutacije (72). Stoga će verovatno i u budućnosti stereotaksične biopsije tumora mozga navođene MRS održati visok nivo uspešnosti i dijagnostičke preciznosti.

1.7.6. Lečenje intrakranijalnih tumora

Tretman pacijenata sa intrakranijalnim tumorima zahteva multidisciplinarnan pristup, a izbor modaliteta lečenja zavisi od brojnih faktora kao što su: opšti i neurološki status pacijenta, preoperativno načinjena dijagnostika i procenjene karakteristike tumora, kao i opremljenost i kompetentnost pojedinih ustanova i lekara. Lečenje se prema vrsti može podeliti na:

- Medikamentno
- Hirurško / operativno
- Adjuvantno

U svakodnevnoj praksi se najčešće koristi kombinacija pomenutih modaliteta, jer samo tako može da se postigne najbolji mogući rezultat lečenja.

1.7.6.1. Medikamentno lečenje

Vrlo su retki slučajevi kada se ova vrsta lečenja primenjuje samostalno, a to se najčešće dešava u odmakloj fazi bolesti i kod pacijenata koji su lošeg opšteg i neurološkog statusa. Na ovaj način se želi postići simptomatska terapija gde je

najspecifičnija primena antiepileptika, smanjenje intrakranijalnog pritiska, korekcija vitalnih parametara i homeostaze, te antibiotska i druga profilaksa.

1.7.6.2. Operativno lečenje

Najefikasniji modalitet lečenja intrakranijalnih tumora i onaj kome se uvek teži, ukoliko je to moguće bezbedno izvesti je operativno lečenje. Jedan od pionira moderne neurohirurgije i sigurno jedan od najvećih neurohirurga Harvi Kušing (Harvey Cushing) je još davno prepoznao potrebu, efikasnost i uspešnost neurohirurškog operativnog lečenja. Svojevremeno je smatrao da je uspešno uklanjanje intrakranijalnog tumora (meningeoma) sa posledičnim potpunim i funkcionalnim oporavkom pacijenta jedna od najefikasnijih i najboljih operacija koje hirurgija uopšte može da pruži (73).

Ciljevi operativnog neurohirurškog lečenja su: ablacija ili citoredukcija, uzorkovanje adekvatnog tkiva za postavljanje precizne patohistološke dijagnoze, intrakranijalna dekompresija i posledično smanjenje edema zdravog tkiva, kao i uspostavljanje normalnog protoka likvora.

U savremenoj neurohirurgiji se i kod operativnog lečenja zahteva personalizovani pristup, što omogućava ranije pomenuti tehnološki napredak i unapređena hirurška tehnika. Ablacija podrazumeva potpuno odstranjenje tumora i ona je najčešće moguća kod ekstra-aksijalnih tumora, dok citoredukcija podrazumeva značajno smanjenje broja tumorskih ćelija, što pored navedenih osnovnih ciljeva ima za zadatak da obezbedi i efikasnije adjuvantno lečenje. U slučaju kada nije moguće bezbedno načiniti hiruršku resekciju pristupa se biopsiji tumorskog tkiva, koja takođe predstavlja svojevrsnu operativnu proceduru.

Radi što efikasnijeg operativnog lečenja tumora mozga koriste se: posebni mikrohrurški instrumenti, mikroskop, ultrazvučni aparat i tkivni aspirator, neuronavigacija, neurofiziološki monitoring, a u bolje opremljenim centrima i različiti vidovi intraoperativnog neuroimidžinga (74).

1.7.6.3. Adjuvantno lečenje

Adjuvantne metode lečenja podrazumevaju radioterapiju, hemioterapiju, različite vrste imunoterapije, genetske terapije i drugo.

Radioterapija ima dva jednako važna cilja – da spreči ponovni rast tumorskog tkiva ili da što je više moguće smanji njegovo širenje na okolno zdravo tkivo. Deli se na eksternu radioterapiju (ili konformalno zračenje) i brahiterapiju. Aktuelno standardizovani protokoli podrazumevaju primenu radioterapije u odnosu na patohistološku prirodu tumora, a savremena istraživanja iznose iskustva o primeni radiohirurških – stereotaksičnih metoda u lečenju raznih intra- i ekstra-aksijalnih tumora (75).

Hemioterapija je unazad više decenija imala vrlo malo uspeha u tretmanu pacijenata nakon operativnog tretmana i radioterapije (76). U kombinaciji sa radioterapijom do sada jedino temozolomid ima značajan efekat na ukupno preživljavanje pacijenta i usporavanje progresije bolesti (77). On predstavlja alkilirajuću supstancu, a njegova upotreba pokazuje efekat kod visoko gradusnih glioma koji imaju pozitivan MGMT (metilisanu metilguanin-metiltransferzu) na imunohistohemijskim analizama.

Ciljevi i hipoteze istraživanja

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi mogućnost uzorkovanja reprezentativnog tkiva stereotaksičnom biopsijom za postavljanje patohistološke dijagnoze kod pacijenata sa tumorima mozga
2. Utvrditi vrstu i učestalost eventualnih komplikacija stereotaksične biopsije tumora mozga kao i uočiti prediktivne faktore za njihov nastanak
3. Utvrditi postojanje korelacije između patohistološkog nalaza dobijenog stereotaksičnom biopsijom i rezultata neuroradioloških ispitivanja (nalazi MRI endokranijuma)

2.2. Hipoteze istraživanja

1. Sterotaksična biopsija omogućava dobijanje reprezentativnog uzorka za postavljanje sigurne patohistološke dijagnoze
2. Sterotaksična biopsija je metoda sa malim brojem komplikacija i veoma niskom stopom morbiditeta i mortaliteta
3. Savremene neuroradiološke metode (nalazi MRI endokranijuma) imaju visoku specifičnost u razlikovanju biološke prirode tumorskih promena, ali se ne mogu koristiti nezavisno od patohistološke analize uzorka tkiva

Materijal i metode

3.1. Program istraživanja

Sprovedeno istraživanje je bilo kliničko, prospektivno i obuhvatilo je ukupno 50 pacijenata koji su bili hospitalizovani na Klinici za neurohirurgiju zbog dijagnostikovane tumorske promene mozga i postavljene indikacije za stereotaksičnu biopsiju, u periodu od septembra 2016. godine do januara 2018. godine.

Istraživanje se sprovelo u celosti u okviru sledećih organizacionih jedinica Kliničkog centra Vojvodine (KCV):

1. Klinika za neurohirurgiju
2. Urgentni centar
3. Centar za radiologiju
4. Centar za patologiju

U istraživanje su uključeni samo oni pacijenti koji su dali potpisani informisani pristanak da učestvuju u studiji. U slučajevima kada su pacijenti bili izmenjenog stanja svesti, informisani pristanak potpisali su zakonski zastupnici pacijenata. Svaki pacijent ili zakonski zastupnik pacijenta detaljno je informisan o svrsi i načinu sprovođenja istraživanja, kao i o pregledima i procedurama koje su vršene. Studija je obuhvatila muškarce i žene starije od 18 godina, kojima je prema dostupnim radiološkim metodama dijagnostikovana tumorska promena mozga, a od strane ordinirajućeg neurohirurga i stručnog kolegijuma

neurohirurške klinike KCV postavljena indikacija za stereotaksičnu biopsiju radi patohistološke verifikacije.

U studiju su uključeni pacijenti koji su zadovoljili sve kriterijume za uključivanje, dok su iz studije isključeni pacijenti kod kojih je nakon stereotaksične biopsije patohistološki nalaz ukazivao na netumorski proces.

Kriterijumi za uključivanje u studiju definisani su na sledeći način:

1. Osobe oba pola starije od 18 godina života
2. Dijagnostikovana tumorska promena mozga prethodnim radiološkim metodama
3. Postavljena indikacija za stereotaksičnu biopsiju tumorske lezije od strane ordinirajućeg neurohirurga
4. Potpisan informisani pristanak i saglasnost za učestvovanje u studiji od strane pacijenta ili zastupnika pacijenta

Kriterijumi za neuključivanje pacijenata u studiju:

1. Pacijent sa značajnim poremećajem opšteg stanja prema KPS skoru koji je manji od 50
2. Postojanje poremećaja hemostatskog mehanizma prema laboratorijskim analizama krvi koji se ne može korigovati odgovarajućom terapijom
3. Prethodno dijagnostikovana sistemska maligna bolest

Kriterijum za isključivanje pacijenta iz studije:

1. Sprovedena patohistološka analiza govori u prilog netumorskog procesa

Istraživanje je sprovedeno u pet faza koje su se sukcesivno odvijale. U prvoj fazi studije se vršila evaluacija pacijenata i rezultata sprovedenih dijagnostičkih analiza, te se donosila definitivna odluka o uključivanju u istraživanje. Potom su se prema potrebi radile dodatne dijagnostičke procedure i pregledi u cilju pripreme pacijenta za samu proceduru stereotaksične biopsije. U drugoj fazi studije se izvodila stereotaksična biopsija, a potom dalji klinički i neurološki

monitoring pacijenta uz kontrolnu dijagnostiku definisanu metodologijom. U trećoj fazi studije se vršilo sakupljanje i prikazivanje podataka dobijenih kliničkim i neurološkim pregledima, a takođe i sistematični prikaz relevantnih neuroradioloških procedura i nalaza patohistološke analize uzetih uzoraka. U četvrtoj fazi studije su se statistički obradili prikupljeni podaci. U petoj fazi dobijeni rezultati su se analizirali i upoređivali sa istraživanjima drugih autora, uz izvođenje zaključaka.

3.2. Uključivanje u studiju i inicijalna dijagnostika

3.2.1. Klinički pregled

Anamnestički podaci koji se notiraju u istoriju bolesti sadrže informacije o glavnim tegobama, vremenu nastanka i njihovoj progresiji odnosno kliničkom toku, opštem i neurološkom statusu pacijenta, već ukazanoj medicinskoj pomoći i ordniranoj terapiji, kao i o ranijim bolestima (arterijska hipertenzija – HTA, šećerna bolest – DM, hronična bubrežna insuficijencija – HBI, srčana slabost – CMP, hronična obstruktivna bolest pluća – HOBP i druge), alergijama, štetnim navikama, dominantnosti hemisfere mozga i naslednim bolestima.

U neurološkom pregledu se kvantitativno i kvalitativno određivalo stanje svesti i performans status pacijenta (prema Karnofsky performace status skoru – tabela 1.4. i Glasgovskoj skali kome), kao i postojanje neurološkog deficita (kranijalnih nerava, ispada senzibiliteta i/ili motorike), i postojanje cerebelovestibularne simptomatologije, poremećaja govora i kognitivnih funkcija.

Prema nastanku simptoma i kliničkih znakova (ili toku) bolesti podela se vršila na:

- akutni – koji traju 1-21 dan
- subakutni – koji traju od 3 nedelje do 3 meseca
- hronični – koji traju duže od 3 meseca

Tabela 3.1 Simptomi i znaci bolesti koji se najčešće javljaju i koji su notirani kod pacijenata u istraživanju

Simptomi	Klinički znaci
Glavobolja	Piramidalna neurološka lateralizacija
Vrtoglavica	Deficit na kranijalnim nervima
Nestabilnost	Cerebelarno-vestibularni sindrom
Mučnina	Epileptični napad
Povraćanje	Akutni ili hronični moždani sindrom
Smetnje vida	Disfazija

Izvor: Autor.

3.2.2. Dopunske dijagnostičke procedure i preoperativna priprema

U primenjen dijagnostički protokol spadaju laboratorijske analize krvi sa akcentom na detaljnu analizu funkcionalnosti hemostaznog mehanizma. Kompletna krvna slika i biohemijske analize krvi, uključujući i određivanje broja trombocita, te vrednosti protrombinskog vremena (PT) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) su se rutinski proveravali. U slučaju potrebe za korekcijama vrednosti hemostaznog mehanizma se preoperativno administrala transfuzija odgovarajućom dozom sveže smrznute plazme ili trombocita, sa ili bez upotrebe vitamina K. Pacijentima koji su koristili peroralne antikoagulantne lekove (OAT) je nakon procene rizika i neophodnosti daljeg neurohirurškog tretmana, terapija istim obustavljena do normalizacije vrednosti PT (sa ili bez korekcije), a potom se uvela profilaktična ili ekvivalentna doza preparatima niskomolekularnog heparina (LWMH). Terapija LWMH se obustavljala 12-24h pre biopsije uz obaveznu neposrednu preoperativnu proveru vrednosti PT i aPTT. Postoperativno, nakon uvida u kontrolni CT pregled glave, se terapija LWMH nastavljala. U slučaju da je pacijent koristio antiagregacionu terapiju, ista se prekidala minimalno 5 do 7 dana pre biopsije, takođe sa ili bez zamenske upotrebe LWMH. Nakon isteka pomenutog vremenskog perioda i pre izvođenja biopsije se laboratorijski proveravala funkcionalnost trombocita (tromboelastometrijom). Od dodatnih laboratorijskih analiza su se, u odnosu na pozitivne anamnestičke podatke, koristili dostupni onkomarkeri iz krvi (najčešće: CEA, CA 19-9, PSA, AFP i drugi).

U sklopu osnovne onkološke obrade pacijenta, sa ciljem isključivanja postojanja drugog neoplastičnog procesa, najčešće se izvodio rentgenski (RTG) pregled

pluća i ultrasonografski (UZ) pregled abdomena. Kada se na osnovu pomenutih procedura ili laboratorijskih onkomarkera tada postavila sumnja na sistemsku malignu bolest rađen je i CT pregled grudnog koša, abdomena i male karlice.

Nakon na ovaj načini sprovedene ciljane i detaljne laboratorijske i radiološke dijagnostike, konsultovan je specijalista, a po potrebi i subspecijalisti određenih grana interne medicine, radi procene opšteg zdravstvenog statusa pacijenta i mogućnosti izvođenja operativnog tretmana u opštoj anesteziji.

3.2.3. Nalazi pregleda magnetne rezonance glave i MR spektroskopije tumorske promene

Svi pacijenti koji su uključeni u studiju su u sklopu standardne dijagnostike imali načinjen MRI pregled glave, a kod jednog dela pacijenata (ukupno 25) je načinjena ^1H MRS dijagnostikovane tumorske promene sa ciljem spektroskopskog određivanja biohemijskog profila i procene karakterizacije tkiva.

Na osnovu morfološkog nalaza MRI glave su se dobijali podaci o preciznoj lokalizaciji, lokalizaciji u odnosu na elokventnu regiju/zonu mozga, ekstenzivnosti tumorskog procesa, maksimalnom dijametru tumorske promene na aksijalnom preseku T1 MRI sekvence sa postkontrastnim pojačanjem, kao i karakteristikama koje mogu da ukazuju na prirodu tumora na osnovu nalaza.

Prema lokalizaciji tumorske promene na MRI nalazu u odnosu na zahvaćenost hemisfera mozga podela je izvršena:

- unilateralno levo
- unilateralno desno
- bilateralno i/ili medijalno

Prema lokalizaciji tumorske promene na MRI nalazu u odnosu na relevantne morfološke moždane strukture podela je načinjena na sledeći način:

- moždani režanj ili lobarni tumori (dominantno lokalizovano: frontalno, temporalno, parijetalno, okcipitalno)

- duboke strukture mozga (bazalne ganglije, talamus)
- korpus kalozum
- moždano stablo
- pinealna regija
- cerebelum

U odnosu na elokventne moždane regije, funkcionala lokalizacija tumorskih promena na MRI nalazu se klasifikovala prema autoru Sawaya:

- Sawaya gradus I - neelokventna regija
- Sawaya gradus II - u blizini elokventne regije
- Sawaya gradus III - elokventna regija

U odnosu na procenu mogućnosti operativne, mikrohirurške resekcije tumorskih promena podela je izvršena prema autoru Friedlein i saradnicima:

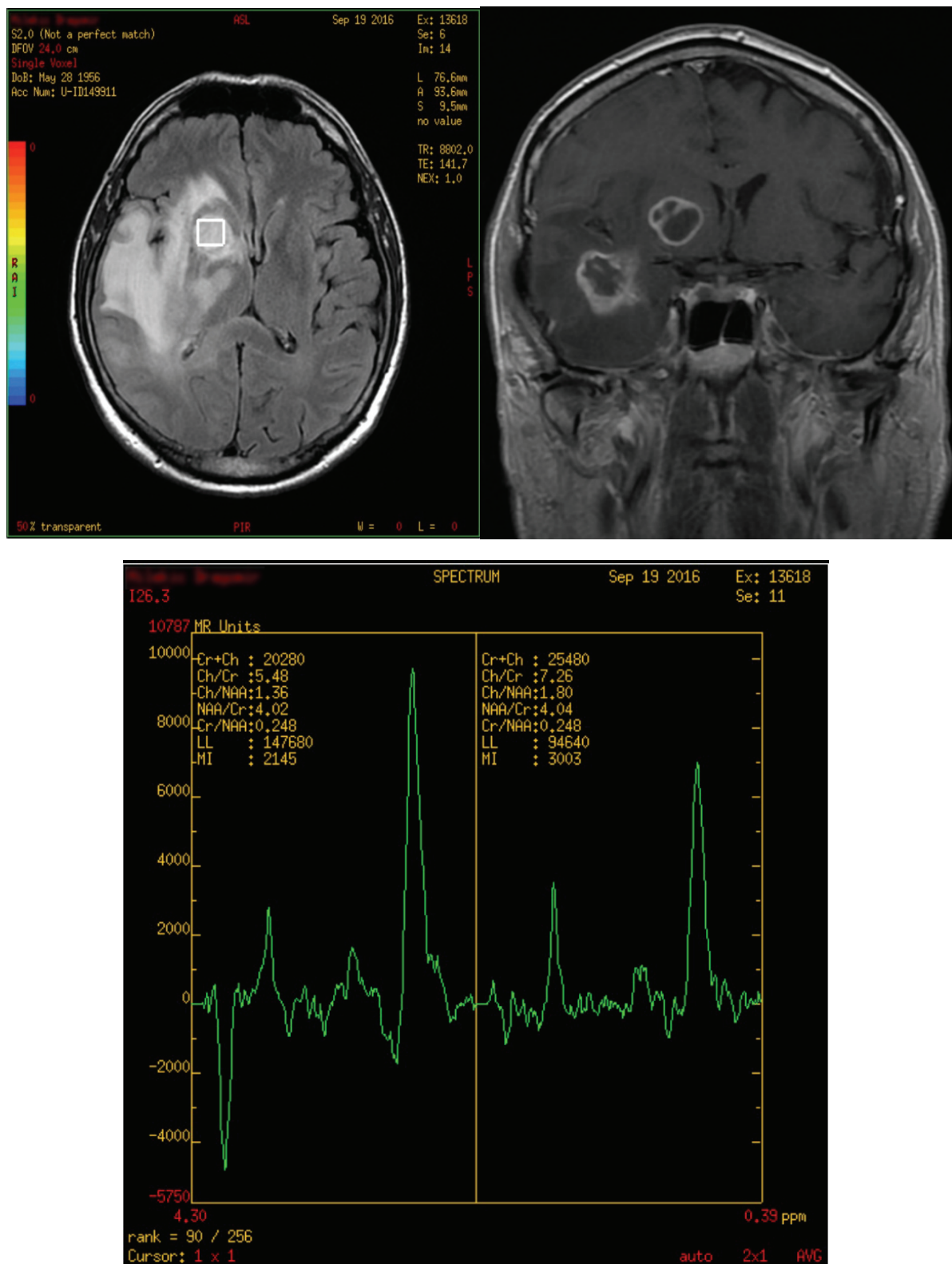
- Friedlein gradus A – moguća bezbedna i potpuna hirurška resekcija tumorske promene
- Friedlein gradus B – moguća samo parcijalna resekcija ili biopsija tumorske promene

U odnosu na ekstenzivnost tumorskog procesa na MRI nalazu podela je izvršena na:

- solitarne
- multifokalne
- multicentrične
- difuzne

Na osnovu neuroradioloških karakteristika prema MRI nalazu i izveštaju radiologa, preoperativno je pretpostavljena priroda tumorske promene određivana kao:

- glijalno poreklo
- sekundarni depozit
- limfocitna infiltracija
- drugo



Slika 3.1 Nalaz MR spektroskopije tumorske promene koji ukazuje na multicentrični visokogradusni glijalni tumor

Izvor: Autor.

U odnosu na biohemijski profil prema nalazu ^1H MRS se precizna priroda bolesti u jednom delu uzorka određivala kao:

- visoko-gradusna glijalna tumorska promena
- nisko-gradusna glijalna tumorska promena
- limfocitna infiltracija (ili primarni CNS limfom)
- sekundarni depozit
- druga patologija ili nekonkluzivan nalaz

3.3. Indikacije za stereotaksičnu biopsiju prilikom istraživanja

O načinu tretmana tumora mozga odlučuje ordinirajući neurohirurg uz izlaganje slučaja i sprovedenih dijagnostičkih procedura kolegijumu neurohirurške klinike KCV. Odluka o potrebi za izvođenjem stereotaksične biopsije tumorske promene se donosi na osnovu procene: 1. opšteg i neurološkog statusa pacijenta, 2. radioloških karakteristika dijagnostikovane tumorske promene, 3. mogućnosti/nemogućnosti bezbedne resekcije tumorske promene mikrohkirurškom operativnom tehnikom, 4. proceni verovatnoće bezbednog i adekvatnog uzorkovanja bioptata, 5. mogućnosti daljeg lečenja pacijenta sa dobijenom patohistološkom dijagnozom i 6. tehničkih mogućnosti u datom trenutku. Obzirom da većina pacijenata sa primarnim tumorima mozga ima najveći benefit nakon sprovedene mikrohkirurške ablacije ili značajne citoredukcije, stereotaksična biopsija se u istraživanju prevashodno vršila kada usled lokalizacije tumora nije moguća bezbedna hirurška resekcija.

U istraživanju su indikacije za CT-vođenu stereotaksičnu biopsiju radi patohistološke verifikacije prirode tumora bile kod:

- duboko lokalizovanih tumorskih promena
- tumorskih promena lokalizovanih u elokventnim regijama mozga
- multifokalnih i/ili multicentričnih tumorskih promena

- tumorskih promena kod kojih se nakon postavljanja patohistološke dijagnoze (kao što je limfom ili tumor germinativnih ćelija) lečenje uspešnije sprovodi pomoću neinvazivnih metoda

Kontraindikacije za sprovođenje stereotaksične biopsije su bile:

- dobro vaskularizovane tumorske promene
- poremećaji mehanizma hemostaze (koji se ne može korigovati)
- blizak odnos tumora sa važnim neurovaskularnim strukturama
- prethodno dijagnostikovana sistemska maligna bolest
- pacijent sa značajnim poremećajem opšteg stanja prema KPS skor koji je manji od 50

3.4. Tehnički aspekti izvođenja stereotaksične biopsije tokom istraživanja

Stereotaksična biopsija tumorskih promena se u Kliničkom centru Vojvodine izvodi sa upotrebom stereotaksičnog rama i aparata za kompjuterizovanu tomografiju (eng. Frame-based CT guided stereotaxic biopsy). Koristi se CL Instruments (Dortmund, Nemačka) stereotaksični ram koji je zasnovan na Lekselovom stereotaksičnom sistemom sa minimalnim modifikacijama.

Radi što boljeg komfora i sigurnosti pacijenta, kao i preciznosti prilikom samog uzorkovanja, ova procedura se tokom istraživanja izvodila u opštoj endotrahealnoj anesteziji (OETA). Nakon standardne, odgovarajuće premedikacije se pacijent uz nadzor anesteziologa u Ambulanti za reanimaciju Urgentnog centra KCV uvodi u OETA, a potom neurohirurg postavlja bazu stereotaksičnog rama. Baza ili osnovni deo rama se sastoji od četiri graduisane metalne šine oblika pravougaonika, a na njemu se nalaze produžeci za fiksaciju na glavu pacijenta pomoću četiri atraumatska zavrtnja. Parni zavrtnji se obično fiksiraju u frontalnoj i okcipitalnoj regiji, pri čemu se mora ostaviti slobodna regija u kojoj je prethodno procenjeno da će biti potencijalna ulazna tačka za biopsiju. Zavrtnji se stežu slobodnom rukom, a pažnja se takođe obraća da bazni deo rama ne dotiče bilo koji deo lica (nos, obraze, uši i drugo). Prilikom

postavljanja baznog dela rama se u obzir uzima i sam kapacitet odnosno opseg rama i lokalizacija intrakranijalne lezije. To znači da tumorska promena ne sme da bude ispod baznog dela rama, niti na samoj granici domašaja celokupnog sistema.



Slika 3.2 CL Instruments stereotaksični ram u KCV

Izvor: Autor.

Sledeća etapa je akvizicija neuroimidžinga. Iako je rezolucija CT aparata niža nego prilikom MRI navođenja, prema literaturi je adekvatna za najveći deo stereotaksičnih biopsija, a period snimanja je značajno kraći. Pacijent se transportuje uz pratnju anesteziologa i prebacuje na sto CT aparata, a ram i sam pacijent se fiksiraju i osiguravaju specijalnim adapterima. Sa bočnih strana baznog dela rama se postave ploče od pleksiglasa koje sadrže "N shape localizer". Potom se proveriti i uskladi pozicija rama u odnosu na pravac CT

preseka. U toku snimanja se pacijent mehanički ventilira uz pomoć prenosivog aparata, a vitalni parametri se prate na monitoru od strane anesteziologa u pratnji.



Slika 3.3 Pacijent sa ramom i adapterima prilikom pripreme za CT pregled

Izvor: Autor.

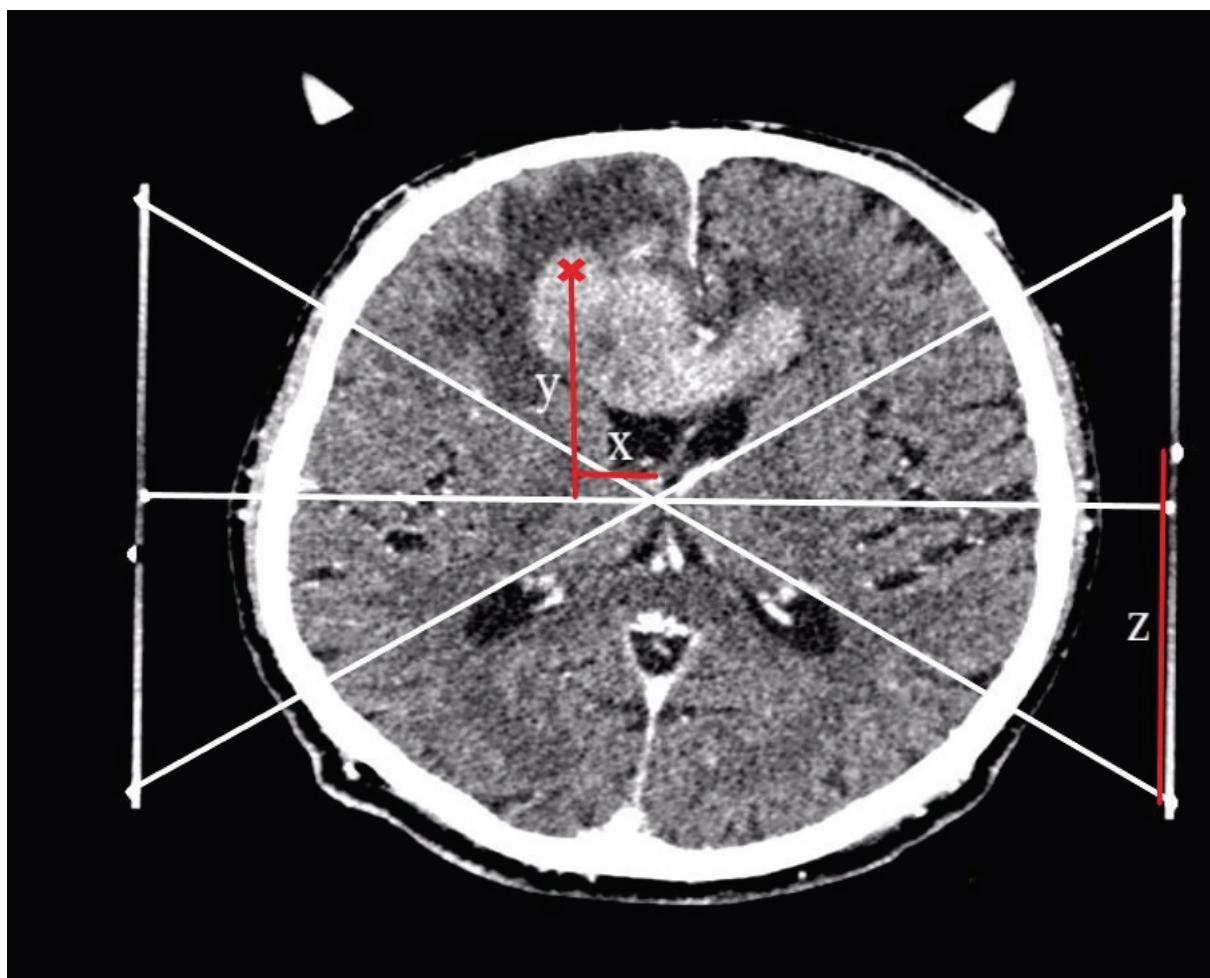
Sve biopsije su navođene nakon snimanja na 256-slajsnom aparatu za kompjuterizovanu tomografiju marke Siemens (Somatom Definition Flash, Multi Detector Computed Tomography - MDCT dual source: 120kV, 220 mAs/slice, 5 mm debljina sloja, pitch 1.4). Prvo je rađen nativni CT pregled glave gde se nakon sagitalnog topograma odredi ravan pregleda tako da bude paralelna sa stereotaksičnim ramom. Pregled se izvodi od nivoa foramena magnum do vrha verteksa aksijalnim presecima na 5 mm sa naknadnom rekonstrukcijom u aksijalne i multiplanarne reformacije u slojevima debljine 1 mm. Parametri akvizicije bili su 120kV, EffmAs do 320mA, kolimacija 0,6, matriks od najmanje 512x512 piksela.

Potom je vršen CT pregled uz upotrebu intravenskog kontrasta, skeniranjem istog zadatog opsega kao i nativni CT. Korišćen je nejonski, izoosmolarni, jodni kontrast (iohexol, Omnipaque 350, GE healthcare). Kontrast je ubrizgavan mehaničkim „dvo glavim“ injektorom Optivanatage DH u količini 1–1,5 mililitara po kilogramu telesne mase, kroz intravensku liniju postavljenu u kubitalnoj veni sa leve strane. Nativni i postkontrastni CT snimci se analiziraju od strane neurohirurga nakon triplanarne rekonstrukcije u standardnom prozoru za moždani parenhim, a pacijent se u pratnji anesteziologa transportuje u operacionu salu.

Željeno mesto uzorkovanja tkiva tj. "biopsy target" se određuje na osnovu nekoliko faktora, a sve sa ciljem da se što bezbednije i preciznije postavi konačna patohistološka dijagnoza. Nativni CT snimak je vršen zbog detekcije eventualne, intervalno nastale intra ili peritumorske apopleksije, a koja može biti maskirana postkontrastnim pojačanjem denziteta signala tumorskog tkiva na CT pregledu. U studiji se težilo da se prema radiološkim osobinama kao mesto uzorkovanja, odredi najkarakterističniji deo samog tumora. To je obično mesto najizraženijeg postkontrastnog CT pojačanja denziteta signala koje nije na samoj periferiji već sa sigurnošću unutar samog viabilnog tkiva tumora. U slučaju kada se ne uočava značajno postkontrastno CT pojačanje denziteta signala, kao mesto uzorkovanja se određivao središnji deo solidnog ili difuznog tumorskog tkiva. Vrlo je važno istaći da se prilikom određivanja mesta uzorkovanja u obzir uzimala analiza prethodno načinjenog dijagnostičkog MRI pregleda glave i/ili MR spektroskopije tumorske promene.

Prema opisanom principu, željeno mesto uzorkovanja (ili bilo koja intrakranijalna lokalizacija) se u odnosu na stereotaksični ram dovodi tj. postavlja u centar sistema pomeranjem u tri ravni prema unapred određenim koordinatama. Koordinate tj. vrednosti na "x" i "y" osi se određuju na dvodimenzijalnom aksijalnom CT snimku u odnosu na centar sistema, dok se vrednost za "z" osu određuje uz pomoć "N shape localizera". Pozicija pristupne tačke za biopsiju na lobanji (eng. entry point) i trajektorija stereotaksične igle se uglavnom planira u odnosu elokventne nervne strukture, vaskularne elemente, te cisternalni i komorni sistem mozga. Interferiranje trajektorije igle sa nekim od pomenutih elemenata i struktura verovatno dovodi do razvoja neposrednih komplikacija u smislu intrakranijalne hemoragije ili postoperativnog razvoja neurološkog deficita. Takođe, može usled isticanja likvora i smicanja svih

struktura u odnosu na određene koordinate da dođe do neadekvatnog uzorkovanja tkiva. Tako je na primer, najbezbednija pristupna tačka i trajektorija igle za biopsiju promena u regiji moždanog stabla ona koja se nalazi neposredno ispred koronarne suture i dovoljno lateralno od središnje linije da bi se izbeglo oštećenje parasagitalnih mostnih vena. Celokupna trajektorija igle na taj način prolazi kroz moždani parenhim i neokventne zone, prolazeći pored značajnih vaskularnih elemenata i komornog sistema mozga.



Slika 3.4 Ilustrativni prikaz određivanja koordinata željenog mesta uzorkovanja na aksijalnom postkontrastnom CT snimku

Izvor: Autor.

Pacijent se u operacionoj sali pozicionira i ram se uz pomoć specijalnih adaptera fiksira za operacioni sto. Glava i ram se uz pomoć manje fleksije vrata pozicioniraju da budu uzvišeni u odnosu na drugi deo tela. U odnosu na pristupnu tačku na poglavini i lobanji vrši se priprema operativnog polja uz minimalno brijanje poglavine i po uobičajenim principima sepse i antiseptice. Koordinate određene na osnovu CT pregleda se precizno prenose na ram uz pažljivo sklapanje svih elemenata aparata i fiksaciju na bazni deo rama. Kontrola tačnosti koordinata se vrši kako od strane ordinirajućeg neurohirurga, tako i od asistenta određenog za izvođenje biopsije. Izolacija operativnog polja se vrši tako da luk stereotaksičnog rama sa držačem igle za biopsiju bude slobodan za manipulaciju. Pre započinjanja hirurškog dela, preporučeno je uz pomoć igle proveriti projektovani odnos pristupne tačke na poglavini, trajektorije igle i lokalizacije samog tumora.



Slika 3.5 Preoperativna priprema pacijenta u operacionoj Sali

Izvor: Autor.

Sledi linearna ili lučna incizija poglavine uz hemostazu, a potom se načini trepanski otvor na lobanji. Pristup kroz trepanski otvor daje mogućnost finog podešavanja angulacije igle za biopsiju. Nakon ekspozicije, tvrda moždana opna (lat. dura mater) se termokoaguliše i krstasto incidira. Načini se inspekcija o eventualnom podležućem moždanom sulkusu ili krvnom sudu značajnijeg dijametra, te se vrši minimalna kortikotomija i uvodi stereotaksična igla u moždani parenhim. U studiji se koristila "Sedan-ova" igla za biopsiju sa bočnim otvorom od 8mm. Ona se sastoji od dve komplementarne igle od kojih jedna služi kao igla vodilja, a drugom se unutar vodilje vrši uzorkovanje aspiracionom metodom sa prethodno definisane lokalizacije.

U toku istraživanja procena uspešnosti uzorkovanja reprezentativnog tkiva se vršila pregledom dve grupe bioptata. Prvu grupu je činilo do pet pojedinačnih bioptata za "Ex tempore" patohistološku verifikaciju, a drugu grupu takođe do pet uzetih bioptata tkiva za trajnu analizu. Korekcija pozicije stereotaksične igle i dodatno - "in tractu" uzorkovanje unutar tumorske promene se vršilo prema unapred određenim morfološkim odnosima i definisanim koordinatama željenog mesta uzorkovanja.

Prema rezultatu "Ex tempore" analize se od strane patologa određivalo da li je uzorkovano tkivo patohistološki izmenjeno tj. adekvatno ili nije za dalje patohistološke analize. Druga grupa uzoraka se nakon fiksacije rastvorom formalina slala u laboratoriju Centra za patologiju KCV, gde je pripremana za konačnu patohistološku analizu (parafinski preseći tkiva su se bojili hematoksilinom i eozinom, a ako je potrebno koristile su se i dodatne imunohistohemijske analize). Patohistološka dijagnoza se definitivno postavljala od strane jednog, iskusnog neuropatologa prema klasifikaciji tumora mozga predloženoj 2007. godine od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO). Na osnovu ovog nalaza su pacijenti podeljeni u dve grupe:

- grupa sa definisanom patohistološkom dijagnozom
- grupa kod koje nije određena tačna patohistološka dijagnoza.



Slika 3.6 Uzorkovanje tkiva tokom stereotaksične biopsije u KCV

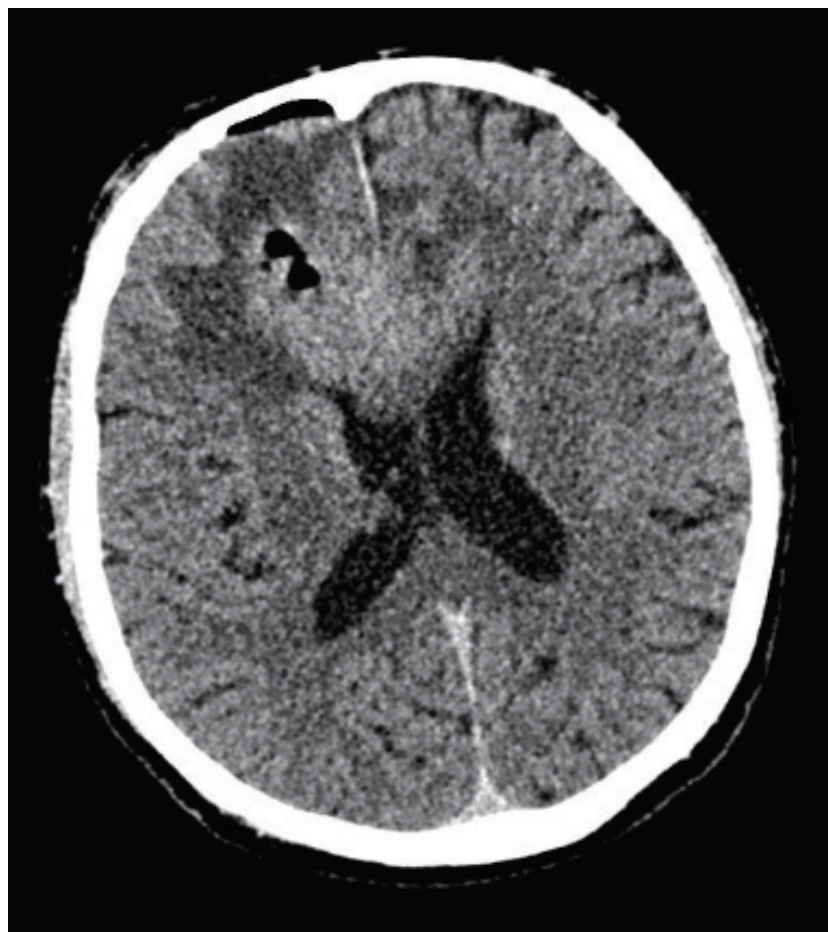
Izvor: Autor.

Nakon završenog uzorkovanja tkiva stereotaksična igla za biopsiju se polako uklanja iz moždanog parenhima, a makroskopski se proverava eksponirani deo korteksa na prisustvo potencijalnog manjeg krvarenja. Posle završne hemostaze hirurška rana se zatvara po anatomskim slojevima. Stereotaksični sistem se rasklapa, a bazni deo rama se skida pre buđenja pacijenta iz opšte anestezije u operacionoj sali.

3.5. Postoperativno kliničko praćenje i dijagnostičke procedure

Pacijent se nakon završetka operacije budi iz OETA i smešta u sobu za postanestezijski nadzor, gde se neurološkim pregledom inicijalno kontrolisao eventualno, postoperativno nastao poremećaj stanja svesti i/ili prisustvo neurološkog deficita. Dalje detaljno praćenje vitalnih parametara, stanja svesti,

KPS skora i neurološkog statusa se vršilo i u odnosu na vreme nastanka notiralo na Klinici za neurohirurgiju KCV od strane nadležnog lekara. U odnosu na razvoj eventualnih komplikacija u obzir se uzimalo i postojanje preoperativno notiranih faktora rizika, kao što su nabrojani komorbiditet i ranija upotreba OAK i antiagregacione terapije.



Slika 3.7 Kontrolni nativni CT pregled glave koji pokazuje adekvatno mesto uzorkovanja tkiva
Izvor: Autor.

Unutar prva 24 časa nakon biopsije se radio kontrolni, nativni CT pregled glave svim pacijentima. Prvi cilj je bio da se potvrdi preciznost biopsije tako što se na željenom mestu uzorkovanja najčešće uočava fokalni hipodenzitet - karakteristika prisustva minimalne količine vazduha, a drugi cilj je da se utvrdi postojanje eventualnih komplikacija. Prisustvo minimalne količine (najčešće

fokalne ili trakaste) hemoragije na mestu uzorkovanja i koje nije uslovalo pogoršanje neurološkog statusa se notiralo kao asimptomatsko, dok se prisustvo bilo koje veće intracerebralne ili intratumorske hemoragije smatralo novonastalim hematomom i posledicom same procedure. Takođe se notirala i bilo kakva značajna promena peritumorskog edema moždanog parenhima. U slučaju pogoršanja stanja pacijenta ili razvoja neurološkog deficita nakon prvih 24 časa od biopsije rađen je ponovo kontrolni CT pregled glave sa ciljem da se utvrdi etiologija pogoršanja.

3.6. Statistička obrada podataka

Za unos i obradu podataka korišćen je programski paket SPSS 20.0. Za potrebe analize i opisa strukture uzorka po relevantnim varijablama korišćeni su prikazi frekvencija i procenata, kako bi se prikazala zastupljenost određene kategorije ili odgovora. Numerička obeležja posmatranja obrađena su standardnim procedurama deskriptivne i komparativne statistike za analizu numeričkih obeležja. U sklopu deskriptivne statistike podaci su predstavljeni u vidu aritmetičke sredine, standardne devijacije, kao i frekvencija i procenata.

Iako su određene korišćene mere zadovoljavale kriterijum kontinuirane (numeričke) varijable, ograničena veličina uzorka je dozvolila korišćenje neparametrijskih metoda. U okviru metoda komparativne statistike, za utvrđivanje razlika dva nezavisna uzoraka korišćen Mann-Whitney-ev U -test, a za testiranje razlika više nezavisnih uzoraka Kruskal-Volisov H test. Testiranje hipoteza razlike učestalosti (distribucija) posmatranih parametara vršeno je pomoću neparametrijskog Hi-kvadrat testa. U primenjenim testovima granične vrednosti verovatnoće rizika su na nivou značajnosti od 95% ($p < 0.05$) (razlika statističkih parametara značajna) i 99% ($p < 0.01$) (razlika statističkih parametara visoko značajna).

Podaci su prikazani u obliku tabela i grafikona, uz odgovarajući tekstualni komentar.

4.1. Deskripcija uzorka

Uzorak je činilo 50 pacijenata kod kojih je indikovana i sprovedena stereotaksična biopsija tumora mozga sa ciljem postavljanja precizne PH dijagnoze. Od toga je ženskog pola bilo njih 46%, dok je preostalih 54% pacijenata bilo muškog pola. Starost se kretala u intervalu od 18-78 godina, pri čemu je prosečna starost celokupnog uzorka iznosila $M=57,72$ (standardna devijacija 14,40). Svega 10% pacijenata su bili mlađi od 45 godina, a najveći broj je bio u grupi od 45 do 65 godina i to 58%, dok je starijih od 65 godina bilo 32%. U šestoj i sedmoj deceniji života je bilo ukupno 66% pacijenata (Tabela 4.1.).

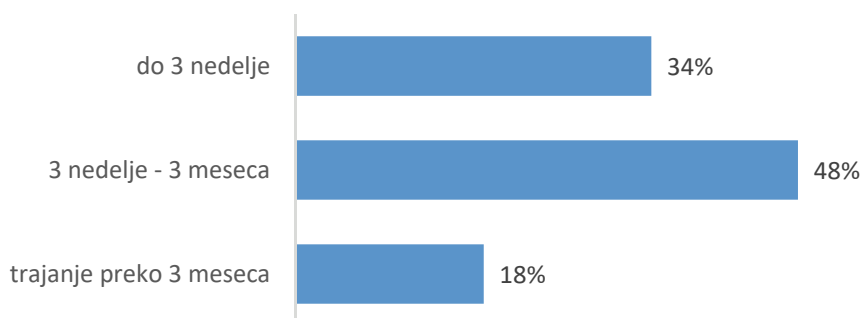
Tabela 4.1 Socio-demografske karakteristike ispitivanog uzorka

Deskripcija uzorka		
Starost (raspon godina)		19-78
($\bar{x} \pm SD$)		57,72 \pm 14,40
Starosne kategorije (n, %)		
	< 45 godina	5 (10%)
	45-65 godina	29 (58%)
	> 65 godina	16 (32%)
Starosne kategorije (n, %)		
	19-29 godina	4 (8%)
	30-39 godina	1 (2%)
	40-49 godina	3 (6%)
	50-59 godina	15 (30%)
	60-69 godina	18 (36%)
	70-79 godina	9 (18%)
Pol (n, %)		
	Muški	27 (54%)
	Ženski	23 (46%)

Izvor: Autor.

4.2. Dužina trajanja bolesti

U odnosu na dužinu trajanja tegoba ili prema toku bolesti 34% pacijenata je imalo akutni tok – do 3 nedelje trajanje tegoba, 48% subakutni tok – od 3. nedelje do 3. meseca, a 18% hronični tok bolesti – duže od 3 meseca (Grafikon 4.1.). Opseg trajanja tegoba do trenutka izvođenja stereotaksične biopsije je iznosio od 1 do 52 nedelje, a prosečna dužina trajanja tegoba je bila 7,12 nedelja (SD=7,12) (Tabela 4.2.).

**Grafikon 4.1** Prikaz kategorija u odnosu na dužinu trajanja bolesti

Izvor: Autor.

Tabela 4.2 Prikaz rezultata prema dužini trajanja bolesti

Parametar Pacijenti	Akutni tok	Subakutni tok	Hronični tok
	broj (%)	broj (%)	broj (%)
Dužina trajanja bolesti (kategorije u nedeljama)	17 (34,0%)	24 (48,0%)	9 (18,0%)
Dužina trajanja bolesti u nedeljama (M±SD)		1-51 7,12±8,41	

Izvor: Autor.

4.3. Klinička slika i prezentacija bolesti

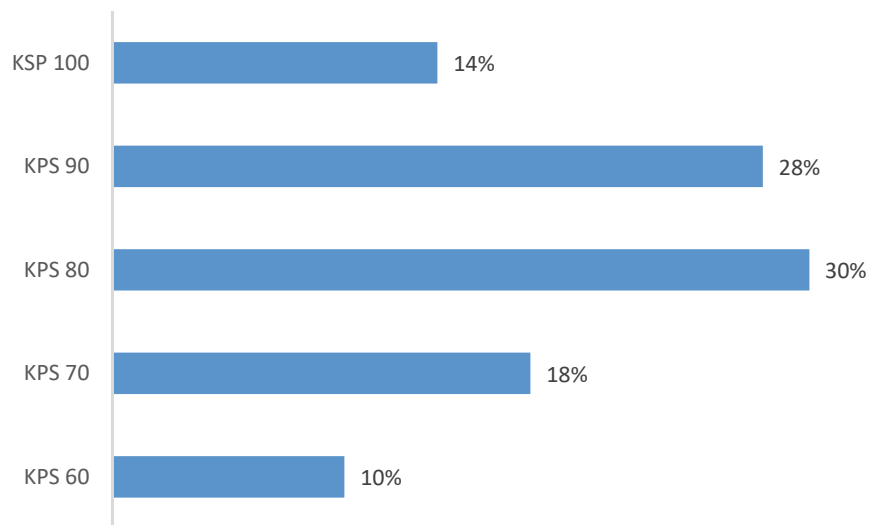
Učestalost tegoba pacijenata pri prijemu u zdravstvenu ustanovu je predstavljena u tabeli 4.3. U celokupnom uzorku pacijenata od simptoma bolesti glavobolja je bila prisutna kod 32%, a vegetativni simptomi kod 26%. Kada su u pitanju klinički znaci, najučestaliji je fokalni neurološki deficit, koji je kao i moždani sindrom bio prisutan kod 52% pacijenata. Epi simptomatologija je bila prisutna kod 28%, cerebelovestibularni sindrom kod 22% pacijenata, a najređe je bila prisutna disfazija i to kod 14% pacijenata. Poremećaj stanja svesti, isključivo kao povremena somnolencija, je bio prisutan kod 10% pacijenata.

Tabela 4.3 Učestalost kliničkih simptoma i znaka bolesti

Klinički simptomi i znaci bolesti	Broj pacijenata (%)
Glavobolja	nema 34 (68,0%)
	prisutna 16 (32,0%)
Vegetativni simptomi	nema 37 (74,0%)
	prisutni 13 (26,0%)
Fokalni neurološki deficit	nema 24 (48,0%)
	prisutan 26 (52,0%)
Cerebelovestibularni sindrom	nema 39 (78,0%)
	prisutan 11 (22,0%)
Disfazija	nema 43 (86,0%)
	prisutna 7 (14,0%)
Epi simptomatologija	nema 36 (72,0%)
	prisutna 14 (28,0%)
Moždani sindrom	nema 24 (48,0%)
	prisutan 26 (52,0%)
Poremećaj stanja svesti	nema 45 (90,0%)
	prisutan 5 (10,0%)

Izvor: Autor.

Numeričko prikazivanje poremećaja kvaliteta života ili procena performans statusa se vršila prema KPS skoru. Pacijenti koji su bili u potpuno samostalni i sa maksimalnom vrednošću KPS skora su bili zastupljeni sa 14%. KPS skor od 90 je imalo 28% pacijenata, KPS skor 80 je imalo 30%, KPS 70 njih 18% i KPS 60 je imalo 10%. Prosečna vrednost KPS skora je iznosila 80 (SD=10) (Grafikon 4.2.).



Grafikon 4.2 Prikaz odnosa vrednosti KPS skora pacijenata

Izvor: Autor.

Statističkom analizom utvrđeno je da ne postoji razlika između pola pacijenta i kliničkih znakova i simptoma bolesti. Tačnije, χ^2 testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji imaju i pacijenata koji nemaju prisutan svaki od pojedinačnih kliničkih simptoma i znakova bolesti (*Glavobolja, Vegetativni simptomi, Fokalni neurološki deficit, Cerebelovestibularni sindrom, Disfazija, Epi simptomatologija, Moždani sindrom i Poremećaj stanja svesti*) u odnosu na pol (Tabela 4.4.).

Tabela 4.4 Klinički simptomi i znaci bolesti u odnosu na pol pacijenta

Klinički simptomi i znaci bolesti		Godine starosti		χ^2	p
		manje od 45 godina	45-65 godina		
		broj (%)	broj (%)		
Glavobolja	nema	11 (32,4%)	23 (67,6%)	0,128	0,720
	prisutna	6 (37,5%)	10 (62,5%)		
Vegetativni simptomi	nema	12 (32,4%)	25 (67,6%)	0,156	0,693
	prisutni	5 (38,5%)	8 (61,5%)		
Fokalni neurološki deficit	nema	6 (25,0%)	18 (75,0%)	1,666	0,197
	prisutan	11 (42,3%)	15 (57,7%)		
Cerebelovestibularni sindrom	nema	13 (33,3%)	26 (66,7%)	0,035	0,851
	prisutan	4 (36,4%)	7 (63,6%)		
Disfazija	nema	13 (30,2%)	30 (69,8%)	1,943	0,163
	prisutna	4 (57,1%)	3 (42,9%)		
Epi simptomatologija	nema	14 (38,9%)	22 (61,1%)	1,369	0,242
	prisutna	3 (21,4%)	11 (78,6%)		
Moždani sindrom	nema	9 (37,5%)	15 (62,5%)	0,252	0,616
	prisutan	8 (30,8%)	18 (69,2%)		
Poremećaj stanja svesti	nema	15 (33,3%)	30 (66,7%)	0,089	0,765
	prisutan	2 (40,0%)	3 (60,0%)		

Izvor: Autor.

Kao što se vidi iz tabele 4.5., neparametrijskim χ^2 testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji imaju i pacijenata koji nemaju prisutan svaki od pojedinačnih kliničkih znakova i simptoma bolesti (*Glavobolja, Vegetativni simptomi, Fokalni neurološki deficit, Cerebelovestibularni sindrom, Disfazija, Epi simptomatologija, Moždani sindrom i Poremećaj stanja svesti*) u odnosu na godine starosti. Najveći procenat pacijenata (oko 50-70%) kod kojih su prisutni, ali i onih kod koji nisu prisutni znaci i simptomi bolesti, pripada srednjoj starosnoj kategoriji, tj. grupi starosti između 45-65 godina.

Tabela 4.5 Klinički simptomi i znaci bolesti u odnosu na različite starosne kategorije pacijenata

Klinički simptomi i znaci bolesti		Godine starosti			χ^2	p
		manje od 45 godina	45-65 godina	preko 65 godina		
		broj (%)	broj (%)	broj (%)		
Glavobolja	nema	5 (14,7%)	18 (52,9%)	11 (32,4%)	2,826	0,243
	prisutna	0 (0,0%)	11 (68,8%)	5 (31,3%)		
Vegetativni simptomi	nema	5 (13,5%)	21 (56,8%)	11 (29,7%)	2,024	0,364
	prisutni	0 (0,0%)	8 (61,5%)	5 (38,5%)		
Fokalni neurološki deficit	nema	4 (16,7%)	14 (58,3%)	6 (25,0%)	2,759	0,252
	prisutan	1 (3,8%)	15 (57,7%)	10 (38,5%)		
Cerebelovestibularni sindrom	nema	3 (7,7%)	22 (56,4%)	14 (35,9%)	1,863	0,394
	prisutan	2 (18,2%)	7 (63,6%)	2 (18,2%)		
Disfazija	nema	5 (11,6%)	24 (55,8%)	14 (32,6%)	1,097	0,578
	prisutna	0 (0,0%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)		
Epi simptomatologija	nema	2 (5,6%)	22 (61,1%)	12 (33,3%)	2,826	0,243
	prisutna	3 (21,4%)	7 (50,0%)	4 (28,6%)		
Moždani sindrom	nema	4 (16,7%)	11 (45,8%)	9 (37,5%)	3,666	0,160
	prisutan	1 (3,8%)	18 (69,2%)	7 (26,9%)		
Poremećaj stanja svesti	nema	5 (11,1%)	26 (57,8%)	14 (31,1%)	0,670	0,715
	prisutan	0 (0,0%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)		

Izvor: Autor.

Neparametrijskim statističkim χ^2 testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji imaju i pacijenata koji nemaju prisutan svaki od pojedinačnih kliničkih simptoma i znaka bolesti i dužine trajanja tegoba. Kod najvećeg procenta pacijenata, kod kojih su prisutni pomenuti simptomi i znaci bolesti tegobe traju do 3 meseca. Uočeno je da su klinički simptomi podjednako prisutni isključivo pri akutnom i subakutnom trajanju tegoba. Kada su u pitanju klinički znaci primećuje se trend kraćeg trajanja epi simptomatologije, disfazije i povremenog poremećaja stanja svesti (Tabela 4.6.).

Tabela 4.6 Klinički simptomi i znaci bolesti u odnosu dužinu trajanja tegoba

Klinički simptomi i znaci bolesti		Godine starosti			χ^2	p
		Do 3 nedelje	Od 3 nedelje do 3 meseca	Više od 3 meseca		
		broj (%)	broj (%)	broj (%)		
Glavobolja	nema	12 (35,3%)	16 (47,1%)	6 (17,6%)	0,079	0,961
	prisutna	5 (31,3%)	8 (50,0%)	3 (18,8%)		
Vegetativni simptomi	nema	12 (32,4%)	16 (43,2%)	9 (24,3%)	3,936	0,140
	prisutni	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0 (0,0%)		
Fokalni neurološki deficit	nema	10 (41,7%)	10 (41,7%)	4 (16,7%)	1,229	0,541
	prisutan	7 (26,9%)	14 (53,8%)	15 (19,2%)		
Cerebelovestibularni sindrom	nema	15 (38,5%)	18 (46,2%)	6 (15,4%)	1,837	0,399
	prisutan	2 (18,2%)	6 (54,5%)	3 (27,3%)		
Disfazija	nema	14 (32,6%)	20 (46,5%)	9 (20,9%)	1,795	0,408
	prisutna	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0 (0,0%)		
Epi simptomatologija	nema	10 (27,8%)	20 (55,6%)	6 (16,7%)	3,120	0,210
	prisutna	7 (50,0%)	4 (28,6%)	3 (21,4%)		
Moždani sindrom	nema	10 (41,7%)	10 (41,7%)	4 (16,7%)	1,229	0,541
	prisutan	7 (26,9%)	14 (53,8%)	5 (19,2%)		
Poremećaj stanja svesti	nema	16 (35,6%)	20 (44,4%)	9 (20,9%)	2,505	0,285
	prisutan	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)		

Izvor: Autor.

Rezultati Mann-Whitney U testa pokazuju da se razlike u proceni Karnofski PS skora, između grupe pacijenata koji imaju prisutne kliničke simptome i znake bolesti i grupe pacijenata bez prisutva istih, statistički značajno razlikuju u slučaju prisustva *Neurološkog deficita* ($p=0,006$), *Epi simptomatologije* ($p=0,003$), *Moždanog sindroma* ($p=0,050$) i *Poremećaja stanja svesti* ($p=0,050$). Kao što se vidi iz tabele 4.7. pacijenti koji imaju fokalni neurološki deficit imaju značajno niži KPS skor (prosečni rang=20,19), u odnosu na grupu ispitanika bez neurološkog deficita. Takođe, pacijenti sa prisutnim *Moždanim sindromom* i *Poremećajem stanja svesti* imaju niži KPS skor (prosečni rang=21,73), u odnosu na grupu ispitanika bez navedenih tegoba. Nasuprot navedenim nalazima, pacijenti koji imaju *Epi simptomatologiju* imaju viši KPS skor (prosečni rang=35,07), u odnosu na pacijente koji nisu imali takvu kliničku prezentaciju bolesti (Tabela 4.7.).

Tabela 4.7 Razlike između pacijenata u odnosu na prisustvo kliničkih simptoma i znaka bolesti i procene vrednosti Karnofsky PS skora

Grupa		Prosečan rang	U	Z	p-nivo	
Karnofsky PS skor	Glavobolja	nema prisutna	26,81 22,72	227,5	-0,954	0,340
	Vegetativni simptomi	nema prisutni	27,69 19,27	159,5	-1,846	0,065
	Fokalni neurološki deficit	nema prisutan	31,25 20,19	174,0	-2,761	0,006
	Cerebelovestibularni sindrom	nema prisutan	26,32 22,59	182,5	-0,772	0,440
	Disfazija	nema prisutna	26,28 20,71	117,0	-0,965	0,364
	Epi simptomatologija	nema prisutna	21,78 35,07	118,0	-2,983	0,003
	Moždani sindrom	nema prisutan	29,58 21,73	214,0	-1,961	0,050
	Poremećaj stanja svesti	nema prisutan	25,99 21,10	90,5	-0,733	0,050

Izvor: Autor.

4.4. Komorbiditet i faktori rizika

Tokom istraživanja značajane faktore rizika u odnosu na ishod stereotaksične biopsije su predstavljali komorbiditet pacijenta, odnosno upotreba terapije koja može da naruši funkcionalnost hemostaznog mehanizma ili dovede do neadekvatnog uzorkovanja tkiva. Najzastupljeniji komorbiditet (I grupa faktora rizika), koji ima 64% pacijenata, predstavlja HTA. Sledeći po učestalosti stoje CMP koja je prisutna kod 16% ispitivanih pacijenata, DM kod 14%, HOBP kod 6%, dok je najmanje prisutna HBI i to kod svega jednog pacijenta ili 2% (Tabela 4.8.).

Tabela 4.8 Prikaz vrste i učestalosti komorbiditeta pacijenata (I grupa faktora rizika)

Komorbiditet		Broj pacijenata (%)
HTA	nema	18 (36,0%)
	prisutna	32 (64,0%)
DM	nema	43 (86,0%)
	prisutan	7 (14,0%)
HBI	nema	49 (98,0%)
	prisutna	1 (2,0%)
CMP	nema	42 (84,0%)
	prisutna	8 (16,0%)
HOBP	nema	44 (88,0%)
	prisutna	6 (12,0%)

Izvor: Autor.

Kada je u pitanju upotreba terapije koja može da dovede do povećanja morbiditeta tokom procedure biopsije, OAK terapiju je preoperativno upotrebljavalo svega 4% ispitanika, dok je antiAG terapiju koristilo 18% pacijenata. Faktor rizika koji kod određenih vrsta tumorskih promena može da dovede do neadekvatnog uzorkovanja tkiva predstavlja preoperativna upotreba kortikosteroidne terapije, a u našoj studiji je istu preoperativno koristilo čak 96% pacijenata bez obzira na pretpostavljenu prirodu tumorske promene (Tabela 4.9.).

Tabela 4.9 Preoperativna upotreba specifične terapije

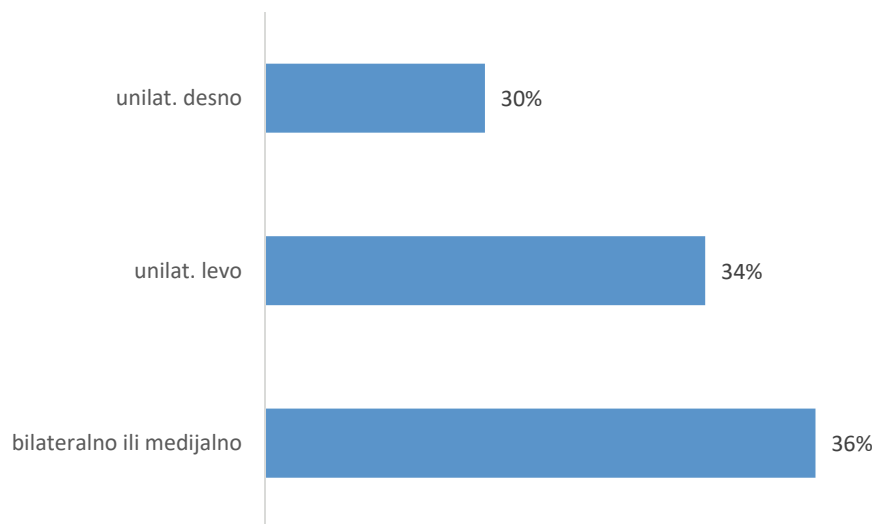
Faktori rizika (II grupa)		Broj (%)
Preoperativna upotreba antiAG terapije	nema	41 (82,0%)
	prisutan	9 (18,0%)
Preoperativna upotreba OAK terapije	nema	48 (96,0%)
	prisutan	2 (4,0%)
Preoperativna upotreba kortikosteroidne terapije	nema	2 (4,0%)
	prisutan	48 (96,0%)

Izvor: Autor.

4.5. Nalazi sprovedenih neuroradioloških procedura

Svi pacijenti koji su uključeni u studiju su u sklopu sprovedene dijagnostike imali načinjen MRI pregled glave na osnovu kojeg su se određivale morfološke karakteristike tumora i vršila procena prirode tumorske promene u odnosu na celokupan nalaz.

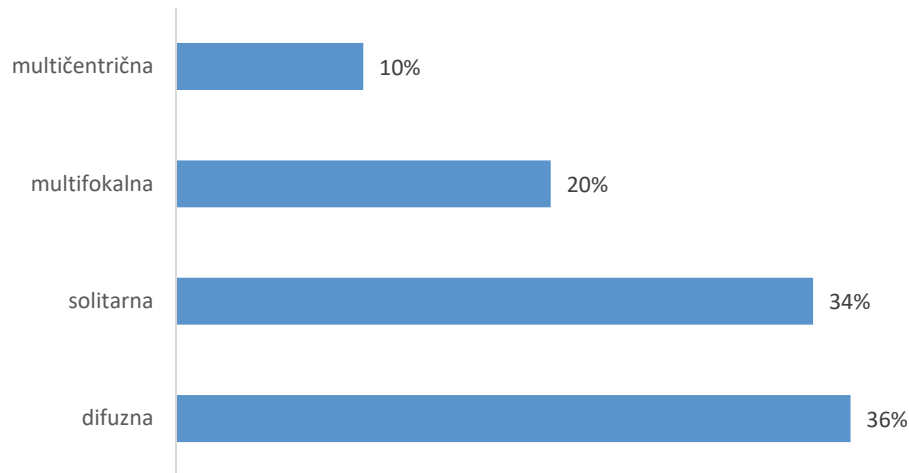
Prema lokalizaciji tumorske promene na MRI nalazu glave prisutna je skoro ravnomerna zastupljenost u odnosu na zahvaćenost moždanih hemisfera - tumorska promena se nalazila u levoj hemisferi kod 34% pacijenata, u desnoj hemisferi kod 30%, a obostrano ili središnje kod 36% pacijenata (Grafikon 4.3).



Grafikon 4.3 Lokalizacija tumorske promene u odnosu na zahvaćenost hemisfera mozga na MRI nalazu

Izvor: Autor.

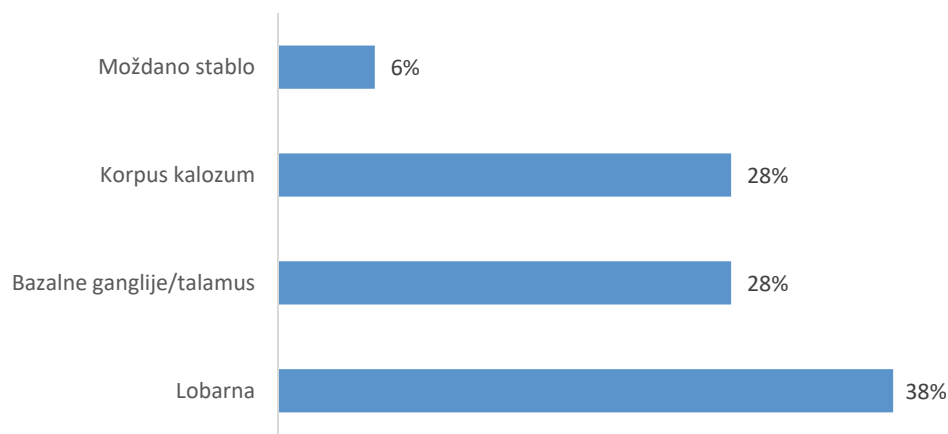
Pregled grafikona 4.4. ukazuje da kada je reč o lokalizaciji tumora na MRI nalazu u odnosu na ekstenzivnost, odnosno broj tumorskih promena, procentulano su najčešće difuzne tumorske promene sa 36% udela u uzorku, zatim solitarne sa 34% i multifokalne sa 20%, a najmanje su zastupljene multicentrične tumorske promene sa 10%.



Grafikon 4.4 Lokalizacija u odnosu ekstenzivnost tumorskih promena na MRI nalazu

Izvor: Autor.

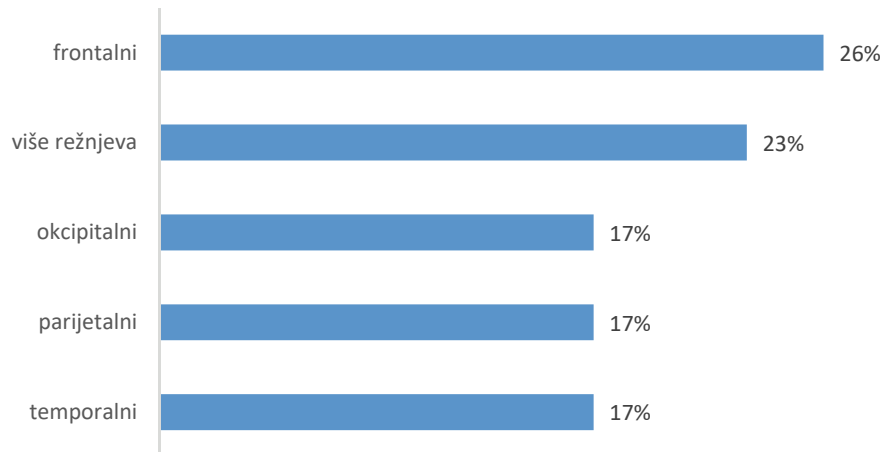
Najpreciznija lokalizacija tumorske promene određivana je u odnosu na relevantne morfološke moždane strukture na MRI snimku. Najveći broj tumora, 38% je bio lokalizovan u različitim moždanim režnjevima (lobarna lokalizacija), dok se po 28% nalazilo u regiji korpusa kalozuma i bazalnih ganglija i/ili talamusa. Najmanje, sa 6% su bili zastupljeni tumori lokalizovani u regiji moždanog stabla (Grafikon 4.5.). U sprovedenom istraživanju nije bilo pacijenata kod kojih je stereotaksična biopsija indicovana zbog tumorske promene u pinealnoj regiji ili u cerebelumu.



Grafikon 4.5 Morfološka lokalizacija tumora u odnosu na relevantne moždane strukture

Izvor: Autor.

U odnosu na zahvatanje moždanih režnjeva (lobarnu lokalizaciju tumora) na MRI nalazu najfrekventniji u ispitivanom uzorku su bili tumori koji su lokalizovani u frontalnom režnju (26%), kao i tumori koji su zahvatali više režnjeva (23%). Preostali moždani režnjevi (temporalni, parijetalni, okcipitalni) su bili zahvaćeni sa jednakom učestalošću od po 17% (Grafikon 4.6).



Grafikon 4.6 Učestalost tumorskih promena u odnosu na zahvatanje moždanih režnjeva na MRI nalazu

Izvor: Autor.

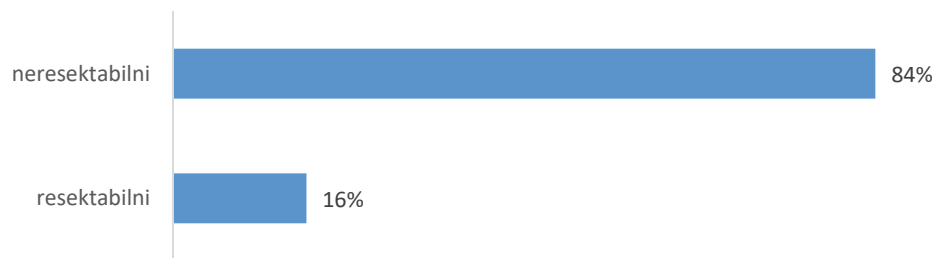
Kada je u pitanju lokalizacija tumorske promene u odnosu na elokventne moždane strukture po autoru Savaja (Sawaya) i saradnicima, grafikon 4.7. pokazuje da tumori koji su procenjeni kao gradus III predstavljaju najfrekventniju kategoriju tumora u ispitivanom uzorku sa 82%. Preostalih 18% predstavljaju tumori koji su oceni kao gradus II, dok tumori I gradusa nisu prisutni u ispitivanom uzorku (Grafikon 4.7.).



Grafikon 4.7 Procena funkcionalne lokalizacije tumorskih promena na MRI nalazu

Izvor: Autor.

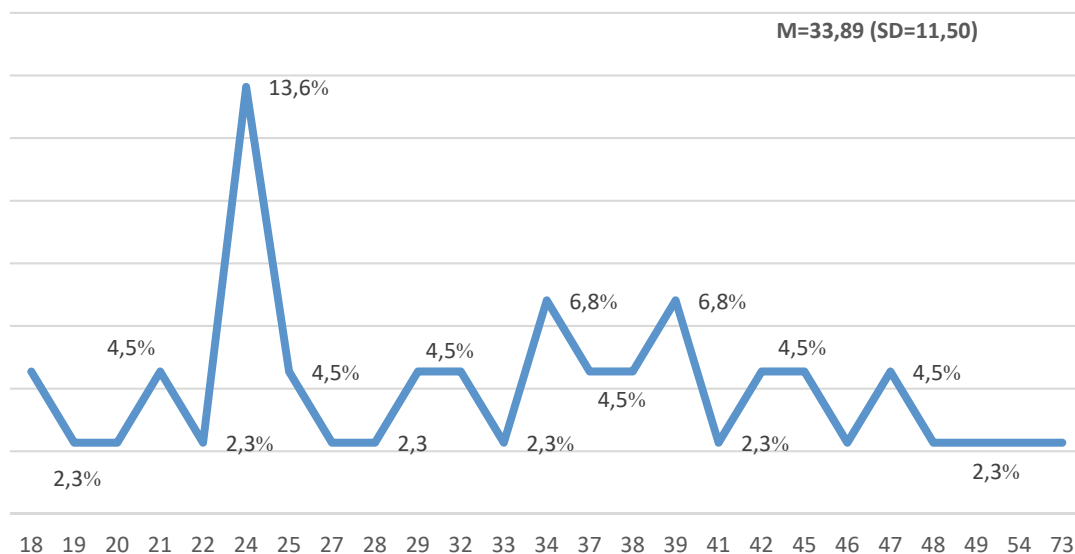
U odnosu na procenu mogućnosti operativne, mikrohirurške resekcije tumorskih promena klasifikacija je vršena prema autorki Frajdlein (Friedlein) i saradnicima. Kao neresektabilno ili gradus A je procenjeno 84% uzorka, dok je preostalih 16% procenjeno kao resektabilno ili gradus B (Grafikon 4.8.).



Grafikon 4.8 Preoperativna procena mogućnosti mikrohirurške resekcije tumorske promene

Izvor: Autor.

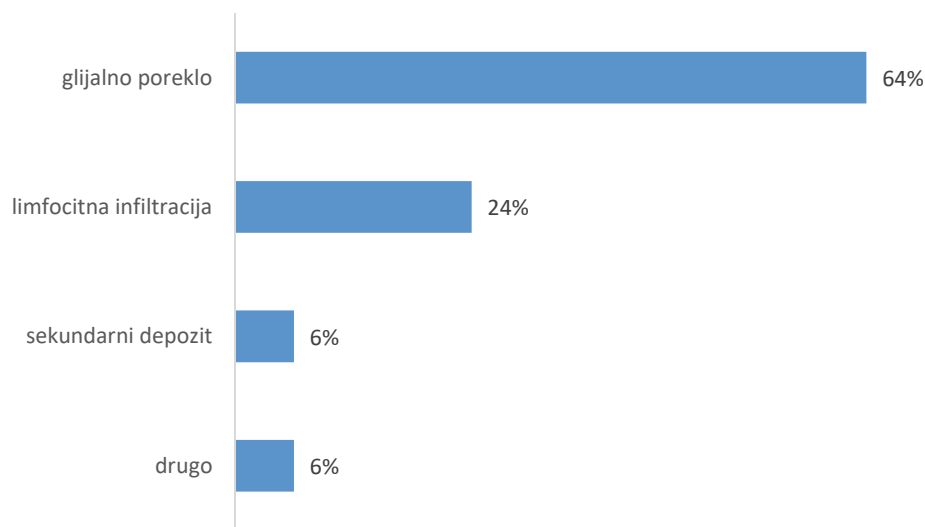
Veličina tumora se određivala u odnosu na maksimalni dijametar najveće pojedinačne tumorske promene na aksijalnom preseku T1 MRI sekvence sa postkontrastnim pojačanjem. Distribucija učestalosti specifičnih dijametara je predstavljena na grafikonu 4.9. Prosečna vrednost najvećeg dijametara na MRI nalazu je iznosila $M=33,89$ mm ($SD=11,50$).



Grafikon 4.9 Prikaz učestalosti u odnosu na najveći dijametar tumorske promene na aksijalnom MRI preseku (mm)

Izvor: Autor.

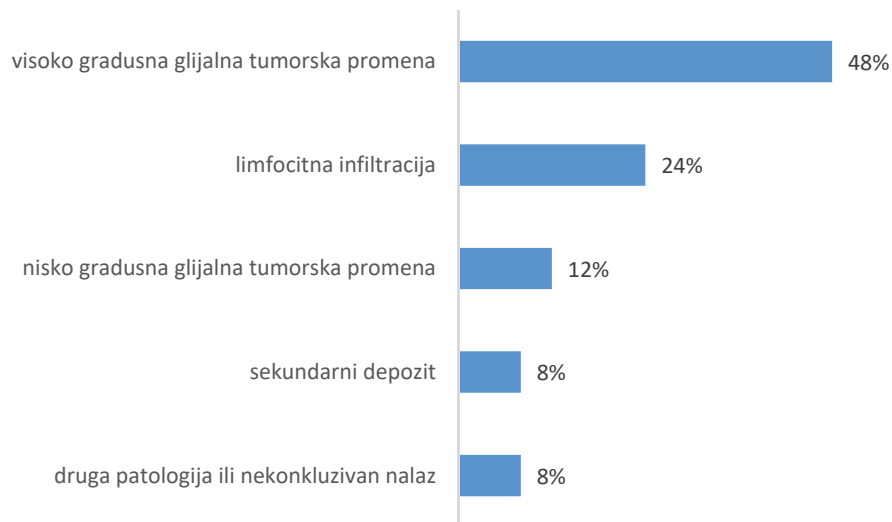
U odnosu na neuroradiološke MRI karakteristike i preoperativni nalaz radiologa vršena je procena potencijalne prirode tumorske promene. Pregled grafikona 4.10. pokazuje da je najčešće tj. u 64% slučaja priroda tumorske promene procenjena kao glijalnog porekla. Potom po učestalosti slede tumorske promene opisane kao limfocitna infiltracija (ili PCNSL) sa 24%, dok su promene opisane kao sekundarni depoziti najmanje zastupljeni u ispitivanom uzorku (6%). Takođe, u 6% uzorka nije mogla da se odredi MRI priroda promene ili je procenjeno da se radi o netumorskoj patologiji.



Grafikon 4.10 Prikaz procene prirode tumorskih promena u odnosu na MRI karakteristike

Izvor: Autor.

Kod 25 pacijenata (50% uzorka) je pored MRI pregleda dodatno načinjena MR spektroskopija koja je u odnosu na biohemijski profil ukazivala na prirodu i vrstu tumorske promene. U 48% su MRI i MR spektroskopske karakteristike tkiva tumorske promene mozga ukazivale na visoko-gradusni glijalni tumor, a po učestalosti dalje slede promene opisane kao limfocitna infiltracija tj. PCNSL sa 24%, zatim nisko-gradusni glijalni tumori sa 12%, dok su promene opisane kao sekundarni depoziti ili nekonkluzivan nalaz imale po 8% učestalosti (Grafikon 4.11.).



Grafikon 4.11 Prikaz procene prirode tumorskih promena u odnosu na MRS nalaz

Izvor: Autor.

Rezultati Mann-Whitney U testa pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u najvećem dijametri na aksijalnom MRI preseku između tumora klasifikovanih na osnovu Sawaya funkcionalne lokalizacije i Friedlein hirurške klasifikacije. Ovakav rezultat ukazuje da je stereotaksična biopsija tokom studije indikovana bez obzira na veličinu tumorske promene (prema vrednosti na aksijalnom MRI preseku) i regiju u kojoj se ista nalazila (Tabela 4.10.).

Tabela 4.10 Razlike u najvećem dijametri tumora klasifikovanih na osnovu Sawaya funkcionalne lokalizacije i Friedlein hirurške klasifikacije

Grupa			Prosečan rang	U	Z	p-nivo
Najveći dijametar na aksijalnom MRI preseku	Sawaya funkcionalna lokalizacija	gradus II	17,75	106,0	-1,158	0,259
		gradus III	23,56			
	Friedlein klasifikacija	resektabilni	17,75	106,0	-1,158	0,259
		neresektabilni	23,56			

Izvor: Autor.

Kruskal-Wallis test je ukazao na statistički značajnu razliku u odnosu na vrednost najvećeg dijametra tumorske promene na MRI nalazu unutar klasifikacije načinjene na osnovu morfološke lokalizacije ($\chi^2 = 14,777$, $p = 0,002$). Statistički značajna razlika u vrednosti najvećeg dijametra tumora utvrđena je i

unutar kategorija pretpostavljene MRS prirode tumorskog tkiva ($\chi^2 = 9,547$, $p=0,049$). Kada je u pitanju morfološka lokalizacija najveću vrednost dijametra imaju tumori koji zahvataju korpus kalozum (corpus calosum) i susedne strukture (prosečni rang=33,27), a najmanju vrednost dijametra imaju tumori lokalizovani u moždanom stablu (prosečni rang=4,12). Klasifikacija tumora na osnovu MRS nalaza, pokazuje da pacijenti čiji su tumori okarakterisani kao sekundarni depoziti imaju najveći dijametar (prosečni rang=19,00), dok najmanji dijametar imaju nisko-gradusne glijalne tumorske promene (prosečni rang=3,75) i promene kod kojih je nalaz okarakterisan kao nekonkluzivan (prosečni rang=3,25) (Tabela 4.11).

Tabela 4.11 Razlike u najvećem dijametar na aksijalnom MRI preseku između tumora različitih lokalizacija

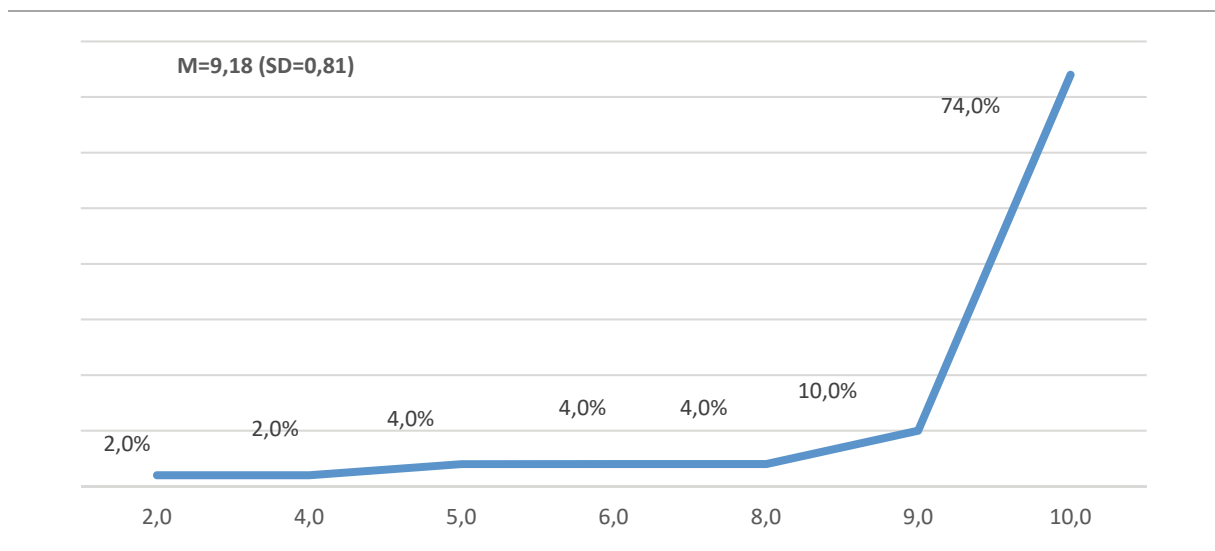
		Prosečni rang	χ^2	p-nivo	
Najveći dijametar na aksijalnom MRI preseku	Lokalizacija tumora u odnosu na zahvaćenost hemisfera	unilateralno levo	20,83	2,979	0,226
		unilateralno desno	19,39		
		bilateralno ili središnje	27,07		
	Ekstenzivnost tumorske promene na MRI nalazu	solitarna	20,44	1,702	0,637
		multifokalna	20,60		
		multicentrična	25,63		
	Morfološka lokalizacija	difuzna	25,69	14,777	0,002
		lobarna	20,88		
		bazalne ganglije / talamus	19,73		
		corpus calosum	33,27		
	Lobarna lokalizacija tumora	moždano stablo	4,17	8,733	0,120
		frontalno	29,94		
		temporalno	20,30		
		parijetalno	22,70		
		okcipitalno	27,00		
MRI karakteristike	više lobusa	27,67	5,092	0,165	
	glijalno poreklo	21,63			
	sekundarni depozit	31,50			
	limfocitna infiltracija	25,14			
MRS nalaz	drugo	6,75	9,547	0,049	
	visoko-gradusna glijalna tumorska promena	11,90			
	nisko-gradusna glijalna tumorska promena	3,75			
	PCNSL	12,00			
	sekundarni depozit	19,00			
	druga patologija ili nekonkluzivan nalaz	3,25			

Izvor: Autor.

4.6. Rezultati patohistološke analize uzorkovanog tkiva

Sa grafikona 4.12. se može uočiti da je prosečan broj uzorkovanih bioptata iznosio $M=9,18$ ($SD=0,81$), tj. da je kod najvećeg broja pacijenata (92%) uzorkovano od 6-10 bioptata ili uzoraka (Grafikon 4.13.). U dva slučaja (4%) je uzorkovano po 5 bioptata, a u još dva slučaja (4%) je uzorkovano manje od 5 bioptata:

- pacijent kod koga su uzorkovana ukupno 4 bioptata (1 za ex tempore PH analizu i 3 za definitivnu PH analizu) je imao tumorsku promenu lokalizovanu u regiji moždanog stabla
- kada su uzorkovana 2 bioptata je tokom biopsije došlo do pojave krvarenja na stereotaksičnu iglu i stoga je procedura obustavljena, a pacijent je nakon načinjenog kontrolnog CT pregleda glave operisan sa ciljem uklanjanja intra i peritumorske hemoragije.



Grafikon 4.12 Distribucija i prosečna vrednost broja uzorkovanih bioptata

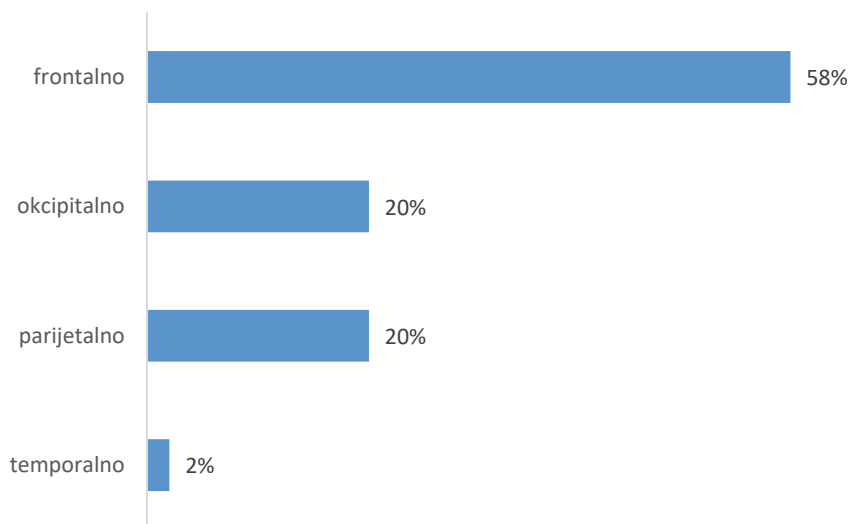
Izvor: Autor.



Grafikon 4.13 Ukupan broj uzorkovanih bioptata po kategorijama

Izvor: Autor.

Pozicija pristupne tačke za biopsiju, odnosno trepanskog otvora na lobanji, je određivana u odnosu morfološku lokalizaciju tumorske promene i planiranu trajektoriju stereotaksične igle. Na grafikonu 4.14. je prikazano da je trepanski otvor najčešće pravljen u frontalnoj regiji (58%), potom u parijetalnoj i okcipitalnoj regiji (20%), a najređe u temporalnoj regiji (2%).



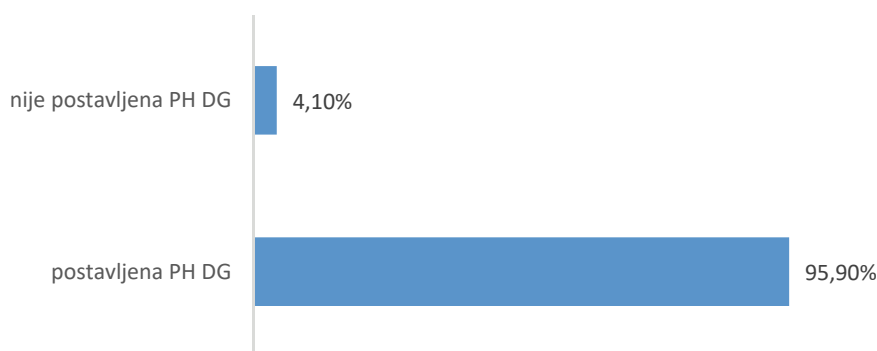
Grafikon 4.14 Lokalizacija pristupne tačke za biopsiju

Izvor: Autor.

Prema rezultatu Ex tempore analize se od strane patologa određivalo da li je uzorkovano tkivo izmenjeno tj. adekvatno za dalje patohistološke analize.

Nakon intraoperativnog pregleda patologa, rezultat Ex tempore PH analiza je kod celokupnog uzorka ukazivao da je uzorkovano tkivo izmenjeno (svih 50 pacijenata – 100% uzorka). U slučaju kada je tokom biopsije došlo do pojave krvarenja na stereotaksičnu iglu, pa je stoga procedura obustavljena, nije uzorkovano tkivo za definitivnu PH analizu. Posledično se mogućnost i uspešnost postavljanja definitivne PH dijagnoze određivala na uzorku od 49 pacijenata.

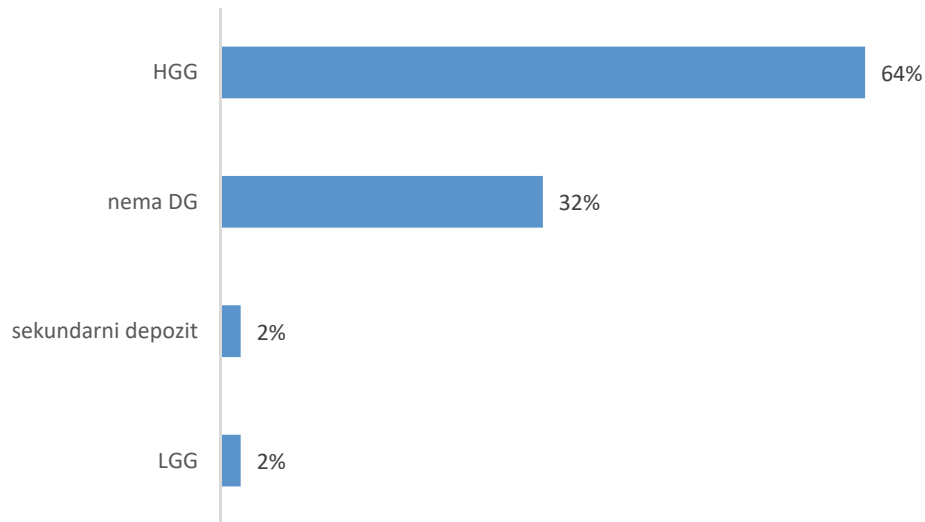
Kod 47 pacijenata (95,9%) je postavljena potpuna PH dijagnoza, a kod 2 pacijenta (4,1%) patohistološka analiza nije mogla biti adekvatno određena iz uzorkovanog materijala, već je nalaz ukazivao na nekrozu tkiva i inflamatorni proces (Grafikon 4.15.).



Grafikon 4.15 Uspešnost postavljanja definitivne PH dijagnoze stereotaksičnom biopsijom

Izvor: Autor.

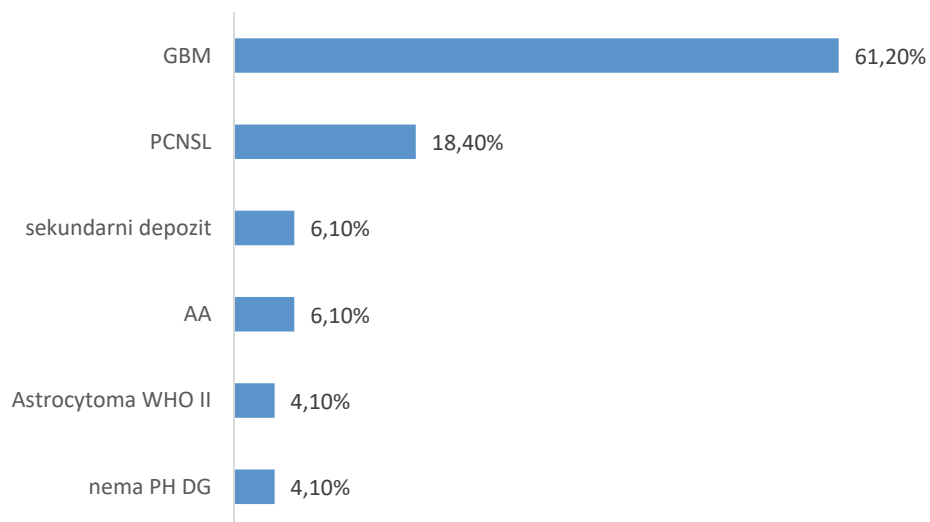
Na osnovu samo Ex tempore PH analize je u značajnom broju slučajeva moguće postaviti preciznu PH dijagnozu ili samo utvrditi vrstu tumorskog tkiva. Rezultati intraoperativnog pregleda patologa, tokom Ex tempore PH analize, su u 64% slučajeva ukazivali na visoko-gradusni glijalni tumor (HGG), a u po 2% slučajeva na nisko-gradusni glijalni tumor (LGG) i sekundarni depozit. U 32% slučajeva se na osnovu samo Ex tempore analiza nije mogla postaviti PH dijagnoza (Grafikon 4.16.).



Grafikon 4.16 Prikaz rezultata Ex tempore PH analize bioptata

Izvor: Autor.

Patohistološka dijagnoza se tokom istraživanja definitivno postavljala od strane jednog neuropatologa prema klasifikaciji tumora mozga SZO predloženoj 2007. godine. Definitivna PH analiza je u 61,2% ukazivala na Glioblastom multiforme, na PCNSL u 18,4%, u po 6,1% na Anaplastični astroцитom i sekundarni depozit, a u 4,1% slučajja na Astroцитom II gradusa. (Grafikon 4.17.).



Grafikon 4.17 Prikaz rezultata definitivne PH analize bioptata

Izvor: Autor.

Kao što se vidi iz tabele 4.12., χ^2 testom utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost u odnosu rezultata Ex tempore PH analize i definitivne PH analize bioptata. Najveći procenat definitivnih nalaza koji ukazuju na GBM (oko 83%), je prema PH Ex tempore analizi već bio procenjen kao visoko-gradusni glijalni tumor, dok se na preostalim (oko 17%) uzorcima GBM na Ex tempore analizi nije mogla odrediti vrsta tumora, niti postaviti precizna dijagnoza. Takođe, svi nalazi (100%) koji su ukazivali na Anaplastični astroцитom su na Ex tempore PH analizi procenjeni kao visoko-gradusni glijalni tumori. Kada je definitivna PH analiza bioptata ukazivala na Astroцитom gradus II, u jednom slučaju je Ex tempore PH analiza ukazala na visoko-gradusni glijalni tumor, a u drugom na nisko-gradusni glijalni tumor. Za oko 67% PCNSL prilikom Ex tempore PH analize nije bilo moguće odrediti vrstu tumora niti postaviti preciznu dijagnozu, dok su preostalih oko 33% procenjeni kao visoko-gradusni glijalni tumori. Za metastatske tumore je Ex tempore analiza u jednom slučaju postavila preciznu dijagnozu, a u preostala dva slučaja nije određena tačna dijagnoza. U dva slučaja (4,1%) kada stereotaksičnom biopsijom nije bilo moguće postaviti PH dijagnozu, ni Ex tempore analiza nije ukazala na vrstu tumora već samo da je u pitanju izmenjeno tkivo.

Tabela 4.12 Odnos rezultata definitivnih PH nalaza i Ex tempore PH nalaza

Parametar	PH Ex tempore				χ^2	<i>p</i>
	HGG broj (%)	LGG broj (%)	metastatski tumor broj (%)	nema DG broj (%)		
Definitivni PH nalaz						
GBM	25 (83,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (16,7%)		
AA	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Astroцитom SZO II	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	57,303	0,000
PCNSL	3 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (66,7%)		
Metastatski tumor	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)		
Nema DG	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)		

Izvor: Autor.

4.7. Analize odnosa PH nalaza i nalaza MRI i MRS pregleda

Neparametrijskim statističkim χ^2 testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti u odnosu na postavljenu definitivnu PH dijagnozu i MRI karakteristike prema kojima su tumori klasifikovani u odnosu na ekstenzivnost tumorskog procesa, morfološku lokalizaciju istog, kao i procenu lokalizacije i resektabilnosti prema autorima Sawaya i Friedlein. Astrocitomi SZO gr. II su imali isključivo difuznu lokalizaciju na MRI nalazu i u 50% slučajeva su bili lokalizovani lobarno, a u 50% u regiji bazalnih ganglija/talamusa. Takođe, difuznu lokalizaciju prema MRI nalazu ima 66,7% PCNSL, a ukupno su u 55,6% bili u regiji bazalnih ganglija/talamusa, korpusa kalozuma i moždanog stabla. Anaplastični astrocitomi su u 66,7% bili opisani kao solitarne promene sa lobarnom lokalizacijom, a u 33,3% kao difuzne promene sa dominantnom infiltracijom korpusa kalozuma. Kada je definitivna PH dijagnoza ukazivala na GBM morfološka lokalizacija na MRI nalazu je u 26,7% bila lobarna, zatim u 33,3% bila u regiji talamusa/bazalnih ganglija i korpusa kalozuma, a u 6,7% u regiji moždanog stabla. Metastatski tumori su u 33,3% imali multicentričnu lokalizaciju, a u 66,7% su bili solitarni. U prvom slučaju kada nije mogla biti postavljena definitivna PH dijagnoza tumorska promena je bila multifokalna sa lobarnom lokalizacijom u parijetalnoj regiji sa leve strane, a druga je bila difuzna sa zahvatanjem struktura korpusa kalozuma i obe moždane hemisfere. Prema Sawaya klasifikaciji, sve vrste tumora su u najvećem procentu pripadali gradusu III. Prema Friedlein klasifikaciji postoji sličan trend, pa sve vrste tumorskih promena, s izuzetkom samo AA su u najvećem procentu klasifikovane kao neresektabilne. Oba pacijenta kojima nije utvrđena definitivna PH dijagnoza su imali tumorske promene lokalizovane u elokventnim regijama i procenjene su kao neresektabilne prema navedenim autorima (Tabela 4.13.).

Tabela 4.13 Analiza PH nalaza i različitih MRI karakteristika tumorskih promena

	Definitivan PH nalaz						χ^2	p
	Nema precizne DG	GBM	AA	Astroцитom SZO gr. II	PCNSL	Metastatski tumor		
	broj (%)	broj (%)	broj (%)	broj (%)	broj (%)	broj (%)		
Ekstenzivnost tumorske promene na MRI nalazu								
solitarna	0 (0,0%)	12 (40,0%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)	17,017	0,318
multifokalna	1 (50,0%)	6 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (33,3%)	0 (0,0%)		
multicentrična	0 (0,0%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (33,3%)		
difuzna	1 (50,0%)	9 (30,0%)	1 (33,3%)	2 (100,0%)	5 (55,6%)	0 (0,0%)		
Morfološka MRI lokalizacija								
lobarna	1 (50,0%)	8 (26,7%)	2 (66,7%)	1 (50,0%)	4 (44,4%)	2 (66,7%)	7,899	0,928
bazalne ganglije/talamus	0 (0,0%)	10 (33,3%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	2 (22,2%)	1 (33,3%)		
corpus calosum	1 (50,0%)	10 (33,3%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	0 (0,0%)		
moždano stablo	0 (0,0%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)		
Sawaya funkcionalna klasifikacija								
grade II	0 (0,0%)	3 (10,0%)	2 (66,7%)	1 (50,0%)	2 (22,2%)	1 (33,3%)	8,390	0,136
grade III	2 (100,0%)	27 (90,0%)	1 (33,3%)	1 (50,0%)	7 (77,8%)	2 (66,7%)		
Friedlein klasifikacija								
resektabilni	0 (0,0%)	3 (10,0%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	1 (33,3%)	8,089	0,151
neresektabilni	2 (100,0%)	27 (90,0%)	1 (33,3%)	2 (100,0%)	7 (77,8%)	2 (66,7%)		

Izvor: Autor.

Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u veličini tumorske promene tj. vrednosti najvećeg dijametara na aksijalnom MRI preseku između nalaza Ex tempore PH analize ($\chi^2 = 1,461$, $p = 0,482$), kao i definitivnog PH nalaza ($\chi^2 = 1,385$, $p = 0,847$). (Tabela 4.14.)

Tabela 4.14 Razlike u najvećem dijametar na aksijalnom MRI preseku između definitivnih i Ex tempore PH nalaza

			Prosečni Rang	χ^2	p-nivo
Najveći dijametar na aksijalnom MRI preseku	PH Ex tempore	HGG	21,76	1,461	0,482
		Metastatski tumor	10,50		
		nema DG	24,89		
	Definitivan PH nalaz	nema precizne DG	15,63	1,385	0,847
		GBM	29,94		
		AA	20,30		
		Astroцитom SZO gr II	22,70		
		PCNSL	27,00		
		Metastatski tumor	27,67		

Izvor: Autor.

Uvidom u tabelu 4.15. uočava se da postoji veoma izraženo podudaranje u distribuciji tj. zastupljenosti između pacijenata čiji su tumori sumirano procenjeni na osnovu MRI karakteristika i definitivnog PH nalaza. Najveći procenat tumora glijalnog porekla (GBM, AA i Astrocytoma SZO gr. II), njih 80% je i na osnovu MRI nalaza prema vrsti bio procenjen kao tumori najverovatnije glijalnog porekla. U preostalih 11,4% kada je PH nalaz ukazivao na glijano poreklo tumora, na osnovu MRI nalaza se sumnjalo na PCNSL, a u 5,7% na metastatski tumor. Kada je PH nalaz ukazivao na PCNSL u 77,8% slučajeva je i prema MRI nalazu tumorska promena bila procenjena kao limfocitna infiltracija, dok se u dva navrata tj. u 11,1% sumnjalo na glijalno poreklo ili drugu patologiju. Od tri dijagnostikovane metastatske promene na PH analizi, u po 33,3% se sumnjalo na glijalnu etiologiju, metastatski tumor i drugu patologiju. Neparametrijskim χ^2 testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika prilikom MRI procenjivanja metastatskih tumora. U slučajevima kada nije postavljena definitivna PH dijagnoza, MRI nalaz je ukazivao na tumor glijalnog porekla i limfocitnu infiltraciju.

Tabela 4.15 Analiza odnosa PH nalaza i predpostavljene prirode tumorske promene na MRI nalazu

Parametar	Definitivni PH nalaz				χ^2	p
	tumori glijalnog porekla	PCNSL	metastatski tumori	nema precizne DG		
	broj (%)	broj (%)	broj (%)	broj (%)		
MRI karakteristike						
tumori glijalnog porekla	28 (80%)	1 (11,1%)	1 (33,3%)	1 (50%)	29,076	0,001
limfocitna infiltracija	4 (11,4%)	7 (77,8%)	0 (00,0%)	1 (50%)		
metastatski tumori	2 (5,7%)	0 (00,0%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)		
druga patologija	1 (2,9%)	1 (11,1%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)		

Izvor: Autor.

U grupi pacijenata kod kojih je priroda tumorskog tkiva tj. biohemijski profil dodatno procenjivan na osnovu nalaza MR spektroskopije takođe je utvrđeno da postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti između pacijenata čiji su tumori klasifikovani na osnovu MRS karakteristika u odnosu na definitivnu dijagnozu postavljenu na osnovu PH nalaza. Treba istaći da je u svega 50% uzorka pored MRI, načinjen i MRS pregled, a i da su pojedinačno to bili slučajevi kod kojih je postavljanje diferencijalne dijagnoze bilo najzahtevnije. Na osnovu MRS karakteristika u 63,2% (12 slučajaja) sa definitivnom PH dijagnozom GBM i AA je nalaz ukazivao na visoko-gradusni glijalni tumor. Preostalih 15,8% (3 slučajaja) je na osnovu MRS karakteristika procenjen kao limfocitna infiltracija, a 10,5% (2 slučajaja) kao nisko-gradusni glijalni tumor, dok je u po 5,3% (po 1 slučaj) nalaz ukazivao na metastatski tumor ili bio nekonkluzivan. PH dijagnoza PCNSL je u 75% (3 slučajaja) procenjena kao limfocitna infiltracija na MRS nalazu, dok je u preostalih 25% (1 slučaj) nalaz bio nekonkluzivan. Prema PH analizi po jedan dijagnostikovani Astroцитom SZO gr II i metastatska promena su i na osnovu MRS nalaza bili jednako procenjeni (Tabela 4.16.).

Tabela 4.16 Analiza odnosa PH nalaza i pretpostavljene prirode tumorske promene na MRS nalazu

Parametar	Definitivni PH nalaz				χ^2	p
	GBM i AA broj (%)	Astroцитom SZO gr II broj (%)	PCNSL broj (%)	metastaza broj (%)		
MRS karakteristike						
visoko-gradusna glijalna tumorska promena	12 (63,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	29,167	0,004
nisko-gradusna glijalna tumorska promena	2 (10,5%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
limfocitna infiltracija	3 (15,8%)	0 (0,0%)	3 (75,0%)	0 (0,0%)		
metastatski tumor	1 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)		
druga patologija ili nekonkluzivan nalaz	1 (5,3%)	0 (25,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)		

Izvor: Autor.

4.8. Analize različitih anamnestičkih, neuroradioloških i patohistoloških rezultata

Neparametrijskim χ^2 testom utvrđena je statistički značajna razlika između pacijenata podeljenih u tri starosne kategorije i učestalosti dužine trajanja bolesti. U najmlađoj starosnoj grupi beleži se duže trajanje tegoba tj. hroničan tok, dok kod srednje i starije starosne kategorije najveći procenat pacijenata ima kraće trajanje tegoba (manje od 3 nedelje ili 3 nedelje do 3 meseca). Kada je u pitanju varijabla pol, ne beleži se statistički značajna razlika između muškaraca i žena u učestalosti dužine trajanja tegoba. χ^2 test je pokazao da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata podeljenih u grupe prema definitivnom PH nalazu u odnosu na dužinu trajanja tegoba. Međutim, uočava se da su tegobe trajale kraće od 3 meseca u 83,3% kada je dijagnostikovano GBM, a da su u 77,7% trajale duže od 3 nedelje kada je dijagnostikovano PCNSL. S druge strane, χ^2 testom je utvrđena marginalno statistički značajna razlika u dužini trajanja tegoba između grupa pacijenata utvrđenih prema MRI karakteristikama. Kada je na osnovu MRI karakteristika pretpostavljena priroda tumorske promene ukazivala na sekundarni depozit/metastazu kod svih pacijenata (100%) su tegobe trajale manje od 3 nedelje. Kada je načinjena analiza grupe pacijenata u odnosu na MRI lokalizaciju tumorske promene, takođe se uočila marginalno statistički značajna razlika u dužini trajanja tegoba. Multicentrične tumorske promene u 80% slučajeva imaju trajanje tegoba kraće

od 3 nedelje, a tumorske promene ostalih kategorija su podjednako raspoređene u odnosu na pomenutu varijablu (Tabela 4.17.).

Tabela 4.17 Dužina trajanja tegoba, socio-demografske varijable i varijable različitih karakteristika tumora

Parametar	Trajanje tegoba u nedeljama			χ^2	p
	Do 3 nedelje broj (%)	Od 3 do 12 nedelja broj (%)	Više od 12 nedelja broj (%)		
Godine starosti					
manje od 45 godina	2 (40,0%)	0 (0,0%)	3 (60,0%)	10,612	0,031
45-65 godina	11 (37,9%)	16 (52,2%)	2 (6,9%)		
preko 65 godina	4 (25,0%)	8 (50,0%)	4 (25,0%)		
Pol					
žene	7 (41,2%)	7 (41,2%)	3 (17,6%)	0,642	0,725
muškarci	10 (30,3%)	17 (51,5%)	6 (18,2%)		
PH nalaz					
nema DG	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	8,447	0,585
GBM	12 (40,0%)	13 (43,3%)	5 (16,7%)		
AA	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)		
Astrocytoma gr II	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)		
PCNSL	2 (22,2%)	4 (44,4%)	3 (33,3%)		
Metastatski tumor	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)		
MRI karakteristike					
glijalno poreklo	9 (28,1%)	18 (56,3%)	5 (15,6%)	12,114	0,059
metastatski tumor	3 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
limfocitna infiltracija	4 (33,3%)	6 (50,0%)	2 (16,7%)		
druga patologija	1 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (66,7%)		
Ekstenzivnost tumorske promene					
solitarna	6 (35,3%)	10 (58,8%)	1 (5,9%)	11,759	0,068
multifokalna	4 (40,0%)	5 (50,0%)	1 (10,0%)		
multicentrična	4 (80,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)		
difuzna	3 (16,7%)	9 (50,0%)	6 (33,3%)		

Izvor: Autor.

Pregledom tabele 4.18. može se uočiti da je utvrđena statistički značajna veza između morfološke lokalizacije tumora i kliničkih simptoma i znaka bolesti. χ^2 testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji imaju i pacijenata koji nemaju prisutne sledeće kliničke simptome i znake bolesti: *Epi simptomologija*, *Cerebelovestibularni sindrom* i *Moždani sindrom* u odnosu na morfološku lokalizaciju tumora. Kada se bolest prezentovala Epi simptomatologijom tumorska promena je u 71,4% imala lobarnu morfološku lokalizaciju, te postoji statistički značajna razlika u odnosu na one koji nisu imali Epi simptomatologiju, a kod kojih su tumori lokalizovani u svim ostalim morfološkim kategorijama. Kod pacijenata kod kojih postoji Cerebrovestibularni sindrom tumori su većem procentu lokalizovani u moždanom stablu ili korpus kalozumu, što nije slučaj sa pacijentima koji nisu

imali ovaj sindrom. Moždani sindrom je značajno prisutniji kod pacijenata koji imaju tumorsku promenu koja infiltriše korpus kalozum (50%).

Tabela 4.18 Analiza značajnih kliničkih simptoma i znaka bolesti u odnosu na morfološku lokalizaciju tumorske promene

Klinički simptomi i znaci bolesti	Morfološka lokalizacija tumora				χ^2	p	
	Lobarna	Bazalne ganglije/talamus	Corpus calosum	Moždano stablo			
	broj (%)	broj (%)	broj (%)	broj (%)			
Epi simptomatologija	nema	9 (25,0%)	14 (38,9%)	11 (30,6%)	2 (5,6%)	11,505	0,009
	prisutna	10 (71,4%)	0 (0,0%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)		
Cerebelovestibularni sindrom	nema	17 (43,6%)	12 (30,8%)	10 (25,6%)	0 (0,0%)	12,932	0,005
	prisutan	2 (18,2%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	3 (27,3%)		
Moždani sindrom	nema	12 (50,0%)	8 (33,3%)	1 (4,2%)	3 (12,5%)	14,831	0,002
	prisutan	7 (26,9%)	6 (23,1%)	13 (50,0%)	0 (0,0%)		

Izvor: Autor.

Rezultati χ^2 testa pokazuju da postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji imaju i pacijenata koji nemaju prisutan *Cerebelovestibularni sindrom* u odnosu na morfološku lokalizaciju tumora. Pacijenti kod kojih se bolest manifestovala pomenutim sindromom imaju u najvećem procentu (63,6%) tumorsku promenu koja je difuzna prema MRI nalazu. Preostali analizirani klinički simptomi i znaci nemaju statistički značajnu razliku u odnosu pomenutu varijablu (Tabela 4.19.).

Tabela 4.19 Analiza značajnih kliničkih simptoma i znaka bolesti u odnosu na generalnu raširenost tumorske promene na MRI nalazu

Klinički simptomi i znaci bolesti	Lokalizacija tumora u odnosu na ekstenzivnost na MRI nalazu				χ^2	p	
	solitarna	multifokalna	multicentrična	difuzna			
	broj (%)	broj (%)	broj (%)	broj (%)			
Cerebelovestibularni sindrom	nema	15 (38,5%)	10 (25,6%)	3 (7,7%)	11 (28,2%)	7,794	0,050
	prisutan	2 (18,2%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	7 (63,6%)		

Izvor: Autor.

Kao što se vidi iz tabele 4.20. - nije utvrđena statistički značajna veza između predpostavljene prirode tumorske promene u odnosu na MRI karakteristike i kliničkih simptoma i znaka, tačnije, χ^2 testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata koji imaju i pacijenata koji nemaju

prisutan svaki od pojedinačnih kliničkih simptoma i znaka (*Glavobolja, Vegetativni simptomi, Fokalni neurološki deficit, Cerebelovestibularni sindrom, Disfazija, Epi napadi, Moždani sindrom i Poremećaj stanja svesti*) u odnosu na MRI karakteristike i procenju prirodu tumorske promene.

Tabela 4.20 Analiza kliničkih simptoma i znaka bolesti u odnosu na MRI karakteristike i procenu prirode tumorske promene

Klinički simptomi i znaci		MRI karakteristike				χ^2	p
		glijalno poreklo broj (%)	sekundarni depozit broj (%)	limfocitna infiltracija broj (%)	druga patologija broj (%)		
Glavobolja	nema	22 (64,7%)	2 (5,9%)	8 (23,5%)	2 (5,9%)	0,023	0,999
	prisutna	10 (62,5%)	1 (6,3%)	4 (25,0%)	1 (6,3%)		
Vegetativni simptomi	nema	23 (62,2%)	2 (5,4%)	9 (24,3%)	3 (8,1%)	1,219	0,748
	prisutni	9 (69,2%)	1 (7,7%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)		
Fokalni neurološki deficit	nema	16 (66,7%)	1 (4,2%)	6 (25,0%)	1 (4,2%)	0,588	0,899
	prisutan	16 (61,5%)	2 (7,7%)	6 (23,1%)	2 (7,7%)		
Cerebelovestibularni sindrom	nema	25 (64,1%)	3 (7,7%)	10 (25,6%)	1 (2,6%)	4,533	0,209
	prisutan	7 (63,6%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)		
Disfazija	nema	26 (60,5%)	2 (4,7%)	12 (27,9%)	3 (7,0%)	3,973	0,264
	prisutna	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Epi simptomatologija	nema	24 (66,7%)	1 (2,8%)	10 (27,8%)	1 (2,8%)	5,357	0,147
	prisutna	8 (57,1%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)		
Moždani sindrom	nema	17 (70,8%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)	3,718	0,294
	prisutan	15 (57,7%)	1 (3,8%)	9 (34,6%)	1 (3,8%)		
Poremećaj stanja svesti	nema	28 (62,2%)	2 (4,4%)	12 (26,7%)	3 (6,7%)	3,704	0,295
	prisutan	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		

Izvor: Autor.

Neparametrijskim χ^2 testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između pacijenata sa različitom PH dijagnozom u odnosu na prisustvo ili odsustvo Epi simptomatologije. Sva 3 pacijenta (100%) sa dijagnostikovanim Anaplastičnim astroцитomom su imali Epi simptomatologiju, a oba pacijenta (100%) sa dijagnostikovanim Astroцитomom SZO gr. II nisu imali ovakvu prezentaciju bolesti. Metastatski tumori su u 66,7% slučajaja imali Epi simptomatologiju u sklopu manifestacije bolesti (Tabela 4.21).

Tabela 4.21 Prikaz analize značajnih kliničkih simptoma i znaka u odnosu na definitivni PH nalaz

Parametar	Epi simptomatologija		χ^2	p
	nema broj (%)	prisutna broj (%)		
PH nalaz				
nema precizne DG	2 (100,0%)	0 (0,0%)		
GBM	24 (80,0%)	6 (20,0%)		
AA	0 (0,0%)	3 (100,0%)	12,974	0,024
Astroцитom SZO gr II	2 (100,0%)	0 (0,0%)		
PCNSL	7 (77,8%)	2 (22,2%)		
Metastatski tumori	1 (33,3%)	2 (66,7%)		

Izvor: Autor.

4.9. Postoperativne komplikacije

Prema načinjenim analizama i dobijenim rezultatima može se uočiti da najveći broj pacijenata tokom sprovedene studije nije imao značajnih komplikacija vezanih za proceduru. Stereotaksična biopsija se pokazala kao metoda sa veoma malim brojem komplikacija. Intraoperativna hemoragija tj. pojava značajne hemoragije na stereotaksičnu iglu tokom procedure se dogodila samo u jednom slučaju (2%), a tada je i kontrolni CT pregled ukazivao na prisustvo ICH (2%). Kod 39 (78%) pacijenata kontrolni CT pregled je bio bez prisustva bilo kakve hemoragije na mestu uzorkovanja ili vezane za proceduru, a minimalna i asimptomatska hemoragija je uočena u 20% slučajeva (10 pacijenata). Kod dva pacijenta (4%) se na kontrolnom CT pregledu uočilo prisustvo izraženijeg peritumorskog edema u odnosu na preproceduralni CT nalaz.

Nepromenjeno stanje svesti i neurološki nalaz su imali 92% pacijenata, a kod 3 pacijenta (6%) je došlo do razvoja prolaznog neurološkog deficita, dok je jedan pacijent (2%) razvio trajan neurološki deficit. Ukupan trajan morbiditet vezan za proceduru je stoga 2%, a nije zabeležen ni jedan smrtni slučaj (mortalitet 0%) vezan za proceduru tokom sprovođenja studije. U četiri slučaja kada je došlo do razvoja neurološkog deficita, dva pacijenta su imali prolazno izraženiji piramidalni deficit, jedan pacijent je imao prolaznu disfaziju, a jedan pacijent je razvio trajan piramidalni deficit i imao poremećaj stanja svesti dok nije sprovedeno operativno lečenje sa ciljem uklanjanja peri i intratumorskog hematoma. Prema vremenu nastanka pogoršanje se dogodilo neposredno

postoperativno kod tri od četiri pacijenta, a samo u slučaju kada je pacijent razvio prolaznu disfaziju je do razvoja novonastalog deficita prošlo više od 24 časa. Kod prvog pacijenta koji je imao prolazno izraženiji piramidalni deficit je uzorkovano 5 bioptata, a kod drugog 10 bioptata tokom procedure. Kod pacijenta koji je razvio prolaznu disfaziju je uzorkovano 10 bioptata. Kod pacijenta koji je razvio trajan piramidalni deficit je uzorkovano svega 2 bioptata tokom procedure. Postoperativne subjektivne tegobe su zabeležene kod 6 pacijenata što čini 12% ukupnog uzorka, a KPS skor je ostao nepromenjen u 98% pacijenata (jedino pogoršanje KPS skora je bilo kod pacijenta sa razvojem ICH).

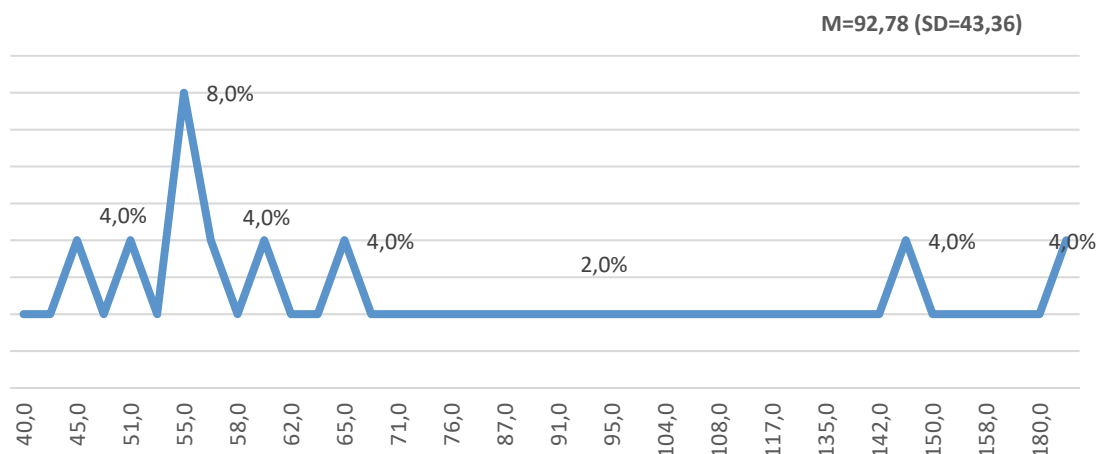
Kada je na kontrolnom CT pregledu glave uočena minimalna, odnosno asimptomatska hemoragija PH nalaz je ukazivao na: GBM u 8 slučajeva i na PCNSL i metastatski tumor u preostala dva slučaja.

Tabela 4.22 Zastupljenost postoperativnih komplikacija

Komplikacije		Broj (%)
Intraoperativna hemoragija	ne	49 (98,0%)
	da	1 (2,0%)
Preciznost uzorkovanja u odnosu na nalaz kontrolnog CT pregleda	adekvatno	50 (100,0%)
Prisustvo hemoragije na mestu uzorkovanja prema nalazu kontrolnog CT pregleda	nema	39 (78,0%)
	minimalno	10 (20,0%)
	značajna količina / ICH	1 (2,0%)
Prisustvo komplikacija prema nalazu kontrolnog CT pregleda	nema	49 (98,0%)
	ICH	1 (2,0%)
Postoperativni Karnofski PS skor	nepromenjen	49 (98,0%)
	pogoršan	1 (2,0%)
Vreme do nastanka komplikacija	nema	46 (92,0%)
	neposredno postoperativno	3 (6,0%)
	nakon 24h	1 (2,0%)
Postoperative subjektivne tegobe	nema	44 (94,0%)
	prisutne	6 (12,0%)
Postoperativni neurološki deficit	nema	46 (92,0%)
	prolazni	3 (6,0%)
	trajni	1 (2,0%)

Izvor: Autor.

Tokom studije je svim pacijentima postoperativno načinjen kontrolni CT pregled glave unutar prvih 24 časa, dok je kod pacijenta koji je razvio prolaznu disfaziju načinjen i drugi kontrolni CT pregled narednog dana. Vreme proteklo do (prvog) kontrolnog CT pregleda se kretalo u opsegu od 40 do 192 minuta nakon operacije, a prosečno vreme je iznosilo je $M=92,78$ minuta ($SD=43,36$) (Grafikon 4.18.).



Grafikon 4.18 Prikaz distribucije vremena proteklog do kontrolnog CT pregleda (u minutima)

Izvor: Autor.

Tabela 4.23. prikazuje distribuciju faktora rizika u odnosu na nalaz na kontrolnom CT pregledu glave. Pacijenti koji su imali minimalnu tj. asimptomatsku hemoragiju na kontrolnom CT pregledu glave su u 55,6% slučajeva imali HTA, što je i bio najzastupljeniji komorbiditet (faktor rizika). Od svih pacijenata sa istim CT nalazom, dvoje je imalo DM i još dvoje CMP, dok niko od njih nije imao HOBP i HBI. Od 9 pacijenata koji su preoperativno koristili antiagregacionu terapiju kod 3 (33,3%) je verifikovano prisustvo minimalne hemoragije na kontrolnom CT pregledu glave, a nasuprot tome ni u jednom slučaju kod pacijenata koji su preoperativno koristili oralnu antikoagulantnu terapiju. Pacijenti sa prisustvom izraženijim peritumorskim edemom u odnosu na preproceduralni nalaz su kao jedine faktore rizika (komorbiditet) imali HTA i HBI. Pacijent kod koga je postproceduralno dijagnostikovano ICH i koji je razvio trajan neurološki deficit je imao HTA.

Tabela 4.23 Analiza faktora rizika i nalaza na kontrolnom CT pregledu glave

		Faktori rizika															
		HTA		DM		HBI		CMP		HOBP		PreOP upotreba antiAG th		PreOP upotreba OAK th		PreOP upotreba kortikosteroida	
		nema	ima	nema	ima	nema	ima	nema	ima	nema	ima	nema	ima	nema	ima	nema	ima
Nalaz na kontrolnom CT pregledu	Nema komplikacija	14 36,8%	24 63,2%	33 86,8%	5 13,2%	38 100%	0 0,0%	32 84,2%	6 15,8%	32 84,2%	6 15,8%	32 84,2%	6 15,8%	36 94,7%	2 5,3%	2 5,3%	36 94,7%
	Minimalna hemoragija	4 44,4%	5 55,6%	7 77,8%	2 22,2%	9 100%	0 0,0%	7 77,8%	2 22,2%	9 100%	0 0,0%	6 66,7%	3 33,3%	9 100%	0 0,0%	0 0,0%	9 100%
	Edem	0 0,0%	2 100%	2 100%	0 0,0%	1 50,0%	1 50,0%	2 100%	0 0,0%	2 100%	0 0,0%	2 100%	0 0,0%	2 100%	0 0,0%	0 0,0%	2 100%
	ICH	0 0,0%	1 100%	1 100%	0 0,0%	1 100%	0 0,0%	1 100%	0 0,0%	1 100%	0 0,0%	1 100%	0 0,0%	1 100%	0 0,0%	0 0,0%	1 100%

Izvor: Autor.

U grupi pacijenata kod kojih je došlo do razvoja postoperativnog neurološkog deficita faktori rizika su vrlo malo zastupljeni. Od 4 pacijenata kod kojih je došlo do razvoja prolaznog i/ili trajnog neurološkog deficita dva pacijenta su imali HTA, a samo jedan HOBP (Tabela 4.24).

Tabela 4.24 Analiza faktora rizika i nastanka postoperativnog neurološkog deficita

Faktori rizika	Postoperativni neurološki deficit	
	nema broj (%)	prisutan broj (%)
HTA	nema	16 (34,8%)
	prisutna	2 (50,0%)
DM	nema	30 (65,2%)
	prisutna	2 (50,0%)
HBI	nema	39 (84,8%)
	prisutna	4 (100,0%)
CMP	nema	7 (15,2%)
	prisutna	0 (0,0%)
HOBP	nema	45 (97,8%)
	prisutna	4 (100,0%)
PreOP upotreba antiAG th	nema	1 (2,2%)
	prisutna	0 (0,0%)
PreOP upotreba OAK th	nema	38 (82,6%)
	prisutna	4 (100,0%)
PreOP upotreba kortikosteroida	nema	8 (17,4%)
	prisutna	0 (0,0%)
PreOP upotreba antiAG th	nema	41 (89,1%)
	prisutna	3 (75,0%)
PreOP upotreba OAK th	nema	5 (10,9%)
	prisutna	1 (25,0%)
PreOP upotreba kortikosteroida	nema	37 (94,9%)
	prisutna	4 (100,0%)
PreOP upotreba antiAG th	nema	9 (5,1%)
	prisutna	0 (0,0%)
PreOP upotreba OAK th	nema	44 (95,7%)
	prisutna	4 (100,0%)
PreOP upotreba kortikosteroida	nema	2 (4,3%)
	prisutna	0 (0,0%)
PreOP upotreba kortikosteroida	nema	44 (95,7%)
	prisutna	4 (100,0%)

Izvor: Autor.

Od ukupno 49 pacijenata kod kojih je uzorkovano tkivo za definitivnu PH analizu troje je razvilo prolazni neurološki deficit, a kod pacijenta koji je razvio trajan neurološki deficit nije uzorkovano tkivo za definitivnu PH analizu. Stoga

se u tabeli 4.25. uočava da su prolazni neurološki deficit imala dva pacijenta sa PH nalazom GBM i jedan pacijent sa nalazom PCNSL. Od toga prolaznu novonastalu disfaziju je imao pacijent sa dijagnostikovanim GBM, a prolazno izraženiji piramidalni deficit pacijenti sa dijagnostikovanim GBM i PCNSL. Ex tempore PH analiza tokom same procedure biopsije je, kod pacijenta koji je imao intraoperativnu hemoragiju i potom ICH, ukazivala na GBM (kao i definitivni PH nalaz nakon kraniotomije, evakuacije nastalog ICH i redukcije tumora).

Tabela 4.25 Analiza PH nalaza u odnosu na nastanak postoperativnog neurološkog deficita

PH nalaz	Postoperativni prolazni neurološki deficit	
	nema broj (%)	prisutan broj (%)
GBM	28 (60,9%)	2 (66,7%)
AA	3 (6,5%)	0 (0,0%)
Astroцитom SZO gr II	2 (4,3%)	0 (0,0%)
PCNSL	8 (17,4%)	1 (33,3%)
Metastatski tumor	3 (6,5%)	0 (0,0%)
Nema precizne DG	2 (4,3%)	0 (0,0%)

Izvor: Autor.

5

Diskusija

Unazad više godina su istraživanja u polju neuroonkologije usmerena prevashodno ka ispitivanju genskih alteracija i što boljem razumevanju molekularnih dešavanja koja se odvijaju u ćelijama tumora mozga. Pored pomenutih otkrića, savremen mikrohkirurški i radioterapijski pristup, kao i standardizovana primena hemioterapije kod pacijenata sa primarnim malignim tumorima CNS-a su omogućili pouzdanije određivanje prognoze i toka bolesti, kao i bolju predikciju odgovora na određenu terapiju. Vreme preživljavanja pacijenata sa dijagnostikovanim primarnim moždanim malignim tumorom se nije značajno menjalo u proteklih nekoliko decenija (78). Tako kod najčešće dijagnostikovanog i tretiranog tumora mozga, glioblastoma multiforme, prosečan period preživljavanja pacijenta iznosi 12 do 15 meseci (79).

Sledeći faktori se povezuju sa boljim rezultatima lečenja malignih tumora mozga: mlađa životna dob pacijenta, viši Karnofski performans status skor, manji dijametar tumora kao i manje postkontrastno pojačanje intenziteta signala tumorskog tkiva na MRI nalazu glave, povoljna morfološka lokalizacija, mogućnost većeg stepena mikrohkirurške resekcije tumora ili potpuno uklanjanje vijabilnog tumora, manji stepen nekroze tumorskog tkiva, rezultati molekularne analize uzorka i postoperativno na kontrolnom nalazu MRI glave uočena kompletna resekcija ili prisustvo malog dela rezidualnog tumorskog tkiva (80, 81, 82, 83). Sa aspekta morfološke lokalizacije lošiji rezultat lečenja imaju tumori koji infiltrišu sledeće strukture: bazalne ganglije, talamus, korpus kalozum i moždano stablo (84).

Kada neurohiruršku resekciju tumorske promene nije moguće bezbedno izvesti ili kada postoje sumnje vezane za etiologiju i vrstu, neophodno je prvo adekvatnim uzorkovanjem tkiva promene odrediti preciznu patohistološku dijagnozu. Nasuprot tome, smatra se da će u budućnosti sve ranija detekcija tumorskih promena mozga i dalji napredak nehirurških modaliteta lečenja, zahtevati pouzdane metode za uzorkovanje tkiva istih, a potom će se na osnovu rezultata sprovedenih analiza određivati i primenjivati personalizovani protokoli lečanja.

Tokom ove prospektivne kliničke studije je na uzorku od 50 pacijenata sa tumorima mozga, analizirana pouzdanost, bezbednost i značaj stereotaksične biopsije u cilju postavljanja precizne patohistološke dijagnoze. Takođe je analizirana povezanost između patohistološkog nalaza dobijenog stereotaksičnom biopsijom i rezultata sprovedenih neuroradioloških ispitivanja.

Od ukupnog broja ispitanika u sprovedenoj studiji, 27 je bilo muškog pola, a 23 je bilo ženskog pola, dok je prosečna starost iznosila 57,7 godina. Najmlađi pacijent je imao 18, a najstariji 78 godina, dok je najveća zastupljenost bila kod pacijenata srednje životne dobi, kojih je od 45-64 godine bilo 58%. Prema zvaničnim podacima u Evropskoj Uniji se godišnje dijagnostikuje oko 27 700 novih slučajeva primarnih tumora CNS-a (85). Incidenca glijalnih i embrionalnih tumora, kao i tumora germinativnih ćelija i primarnih CNS limfoma je veća kod muškaraca, dok je kod žena veća incidenca meningeoma i adenoma hipofize (86). Ukupno je učestalost tumora CNS-a u regiji Evrope 1,4 puta veća kod muškaraca, a slični odnosi su dokumentovani i u studijama na teritoriji SAD (86, 87). Prosečna starost pacijenta prilikom postavljanja dijagnoze primarnog tumora CNS-a iznosi 59 godina, što je u skladu sa rezultatima dobijenim tokom istraživanja (87).

Specifičan obrazac i hronološki sled koji povezuje vreme ispoljavanja simptoma sa prirodom tumorske promene ne postoji (88). Stoga je u odnosu na klinički tok indikacija za stereotaksičnu biopsiju kod najvećeg broja ispitanika bila postavljena u subakutnoj fazi bolesti. Stereotaksična biopsija je elektivna neurohirurška procedura, a za period istraživanja Klinički centar Vojvodine je bio jedina ustanova u Srbiji koja je izvodi. Usled pomenute logističke karakteristike i verovatno produženog vremenskog perioda potrebnog za sprovođenje neuroradioloških dijagnostičkih pregleda, prosečna dužina trajanja

tegoba do izvođenja biopsije je iznosila 7,1 nedelju. U odnosu na pol ispitanika nije bilo značajne razlike u kliničkom toku bolesti, dok se analizirajući starosnu strukturu uočava statistički značajno duži klinički tok bolesti u grupi mlađih od 45 godina. Ovakav odnos je primećen i u istraživanjima gde su pacijenti mlađe životne dobi imali retko prisustvo fokalnog neurološkog deficita, a češće nespecifične opšte simptome, te je period do inicijalnog kliničkog pregleda bio produžen (89, 90). U našoj studiji nije uočena statistički značajna razlika između vrste kliničkih simptoma i/ili znaka i toka bolesti.

Ne može se sa sigurnošću tvrditi da li ranije postavljanje dijagnoze značajno doprinosi boljoj prognozi ili poboljšanju ishoda lečenja, jer kao i proces dijagnostike, i lečenje umnogome zavisi od vrste i lokalizacije tumorske promene (89, 91). Kada je PH nalaz ukazivao na visokogradusni glijalni maligni tumor ili PCNSL biopsija se izvodila sa skoro jednakom zastupljenošću u odnosu na tok bolesti. Statistička značajnost uočena je kada je PH nalaz ukazivao na metastatski tumor, jer se tada biopsija izvodila najčešće u vremenski najkraćem periodu. Isto tako, multicentrična lokalizacija tumorske promene na MRI nalazu je bila statistički značajno u vezi sa kraćim periodom kliničke prezentacije. Multicentrični gliomi mogu radiološki da oponašaju raširenu metastatsku bolest, a baš zbog svoje raširenosti se smatra da je klinička manifestacija brža nego kod solitarnih ili difuznih tumora istih karakteristika (92, 93).

Prema istaknutoj grupi autora iz Pariza, bilo koja vrsta tumora mozga ima četiri osnovne kliničke manifestacije koje upućuju na moguću dijagnozu (94). Prvo, pacijenti mogu imati parcijalni ili generalizovani epi napad, koji ima najveću učestalost kada je tumor kortikalno lokalizovan i/ili sporo raste. U sprovedenom istraživanju epi simptomatologija je bila zastupljena sa 28%, što je u skladu sa navodima u literaturi (58, 95). Epileptični napadi su kao posledica prisustva tumora mozga najčešće fokalni sa sekundarnom generalizacijom, a naveden mehanizam nastanka može da obrazloži rezultate našeg istraživanja koji govore u prilog statistički značajno češće lobarne morfološke MRI lokalizacije, kao i funkcionalne lokalizacije drugog gradusa po autoru Sawaya kod pacijenata koji su imali epi simptomatologiju (96). Važno je istaći i da se u 100% dijagnostikovanih anaplastičnih astrocitoma, a svega 20% glioblastoma manifestovala epi simptomatologija. Prethodno pomenuti rezultati su takođe u skladu sa literarnim navodima (94, 96). Nasuprot tome, usled najverovatnije

manjeg broja pacijenata u istraživanju, epi simptomatologija se nije klinički manifestovala u slučajevima kada je PH nalaz ukazivao na nisko-gradusni glijalni tumor.

Drugo, povišen intrakranijalni pritisak je posledica progresije i rasta tumorske promene, kao i malfunkcije očuvanja lokalne homeostaze, što najčešće dovodi do pojave vazogenog peritumorskog edema. Na ovaj način dolazi do pojave niza nespecifičnih simptoma koji pre svega podrazumevaju glavobolju, mučninu, povraćanje, usporenost i smetnje sa vidom. U sprovedenom istraživanju 32% pacijenata je imalo glavobolju, a približan broj je imao i navedene prateće tegobe. Ovakav odnos je nešto manji od navoda u literaturi, a može se obrazložiti jer su tumorske promene kod kojih je indikovana biopsija najčešće bile glijalne i lokalizovane duboko u moždanom parenhimu, odnosno neresektabilne su i manjih su dimenzija, pa i nemaju značajan kompresivni efekat i u velikoj regiji izražen peritumorski edem moždanog parenhima (95, 97).

Prisustvo fokalnog neurološkog deficita najčešće je u vezi, odnosno direktna posledica intrakranijalne lokalizacije tumora. U našoj studiji prisustvo FND je evidentirano u 52% slučajeva sa prosečnom dužinom trajanja pre biopsije od oko 4 nedelje. Da lokalizacija tumorske promene ima najviše uticaja na FND potvrđuje i to da su zbog blizine piramidalnog puta u 71,4% FND imali pacijenti sa tumorom u predelu bazalnih ganglija i talamusa, a u 66,7% pacijenti sa tumorom na nivou moždanog stabla (98). Po istom principu, disfazija je isključivo bila prisutna kod pacijenata koji imaju tumor sa leve strane u temporalnoj regiji ili infiltrišu odgovarajuće moždane puteve (99). Ovakvu analogiju dodatno utemeljuje i činjenica da prisustvo FND u istraživanju nije pokazalo nikakvu statističku značajnost u odnosu na PH nalaz tj. prirodu tumora. U skladu sa prisustvom kliničkih simptoma i znaka, uočena je statistički značajno niža vrednost KPS skora kod pacijenata koji su imali FND i moždani sindrom.

Moždani ili organski psihosindromi predstavljaju grupu mentalnih poremećaja koji su uzrokovani oštećenjem funkcije mozga usled prisustva tumora. U sprovedenom istraživanju se manifestovao kod 52% pacijenata, i zajedno sa FND je predstavljao dominantan način kliničke prezentacije bolesti. Ovakvi navodi su u skladu sa literarnim, gde se još smatra da on samostalno ne može

da ukazuje na lokalizaciju tumora (100, 101). Ipak, prema rezultatima naše studije moždani sindrom je prisutan u 92,9% pacijenata koji u odnosu na morfološku MRI lokalizaciju imaju tumor koji zahvata korpus kalozum i susedne delove moždanih hemisfera. Isto tako, statistička značajnost je uočena u odnosu na središnju i/ili obostranu zahvaćenost moždanih hemisfera. Rezultati našeg istraživanja, a u skladu sa literarnim navodima, takođe ukazuju da kod pacijenata starijih od 65 godina, klinička slika bolesti nije podrazumevala značajne subjektivne tegobe, niti epi simptomatologiju, a najčešće se prezentovala moždanim sindromom (89, 102).

Na kraju, način prezentacije bolesti nije pokazao nikakvu statistički značajnu povezanost u odnosu na pol i godine starosti pacijenata, kao ni celokupne MRI i MRS karakteristike u smislu predikcije prirode dijagnostikovanih tumorskih promena.

Današnji neurohirurški pregled i bilo kakva odluka o daljem tretmanu pacijenta se ne može zamisliti bez upotrebe odgovarajućeg neuroimidžinga. Zbog svoje česte upotrebe, tehnološkog napretka i stečenog iskustva lekara u radu, MRI pregled je tokom protekle dve decenije postao neizostavan. Kao što je već navedeno, morfološke karakteristike tumora i moždanog parenhima najčešće omogućavaju dovoljno informacija da se najveći deo neurohirurške patologije definiše, a lečenje započne. Prema funkcionalno-togorafskoj MRI lokalizaciji 84% uzorka je pripadalo gradusu III klasifikacije po autoru Savaja (Sawaya), a 86% grupi B prema klasifikaciji u odnosu na procenu mogućnosti mikrohirurške resekcije tumora po autorki Fraidlein (Friedlein). Ovako homogen uzorak najviše ukazuje da je stereotaksična biopsija zapravo najčešće bila indikovana kod pacijenata kod kojih je mikrohirurška resekcija imala potencijalno vrlo visok rizik od operativnog morbiditeta. Ovo dodatno potvrđuje i to da su multifokalne, multicentrične i difuzne tumorske promene ukupno bile zastupljene sa 66% u našem uzorku. Veoma je teško sprovesti istraživanje po standardizovanom protokolu i na uniformnoj grupi pacijenata koje ukazuje na mogućnosti mikrohirurške resekcije tumora mozga, kao i odnos rezidualnog volumena tumora i perioda preživljavanja pacijenata (103). Nasuprot tome, u sprovedenom istraživanju je na osnovu homogenosti uzorka evidentno da bez stereotaksične biopsije i PH verifikacije prirode tumorske promene, ova grupa pacijenata ne bi bila u mogućnosti da sprovede dalje (onkološko) lečenje.

U našem istraživanju je morfološka lokalizacija tumora na MRI nalazu bila u 38% subkortikalna - lobarna, 28% u regiji talamusa i bazalnih ganglija, 28% sa infiltracijom korpusa kalozuma i 6% u regiji moždanog stabla. U jednoj od najznačajnijih serija, Apuzo (Apuzzo) sa saradnicima je kod 500 pacijenata u 56,8% slučajeva biopsiju izvršio kada je tumorska promena bila lokalizovana u regiji bazalnih ganglija, korpusa kalozuma ili periventrikularno (43). U skorije objavljenom radu, Kim (Kim) i saradnici su kod 300 pacijenata načinili CT navođenu stereotaksičnu biopsiju zbog 38% lobarnih, 33% duboko položenih i 29% multiplih ili difuznih tumorskih promena (104). Stereotaksična biopsija u našem istraživanju nije izvedena ni u jednom slučaju kada je tumorska promena bila lokalizovana u pinealnoj regiji. U velikoj internacionalnoj studiji o pouzdanosti neuroendoskopski izvođene biopsije najčešća lokalizacije su bile: pinealna regija (33,1%), strukture koje grade zidove lateralnih i treće moždane komore (22,5%), pojedinačno regija talamusa (16,7%), regija tektuma mezencefalona (13%) i hipotalamusa (4,4%) (105). Takođe je u istom aktu u 58,7% načinjena i endoskopska ventrikulocisternostomija čime se ciljano lečila i simptomatologija uzrokovana opstruktivnim hidrocefalusom. Prilikom stereotaksičnog navođenja biopsije tumorskih promena u pinealnoj regiji potencijalni operativni morbiditet je najveći, i u skladu sa ovim savremenim načelima u našoj ustanovi se od ranije, a i tokom perioda istraživanja tumorske promene u ovoj regiji bioptiraju endoskopskim pristupom.

Pored uloge u planiranju lečenja, morfološki MRI pregled olakšava i postupak diferencijalne dijagnostike, a često je na osnovu sumiranih kliničkih i neuroradioloških karaktersitika moguće postaviti i preciznu dijagnozu (106). Senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost konvencionalne MRI su 72,5%, 65%, 86,1% i 44,1% redom (107). Ipak, jedino kombinacija konvencionalnih i naprednih MRI modaliteta dokazano može sa visokom pouzdanošću da omogući neinvazivnu procenu prirode tumorskog tkiva (108). MRS predstavlja modalitet koji se tokom godina značajno unapređivao i omogućava dobijanje potencijalno korisnih podataka o biohemijском profilu tumorskog tkiva. Najznačajnija je njegova upotreba u diferencijalnoj dijagnostici tumorskih i netumorskih promena mozga, kao i u određivanju gradusa glijalnih tumora CNS-a (109). MRS ima senzitivnost, specifičnost, pozitivnu prediktivnu vrednost i negativnu prediktivnu vrednost pri dijagnostici visokogradusnih glioma 89,8%, 88,2%, 95,3% i 79,7% (110). Sa pomenutim prednostima se u razvijenim centrima

koristi i u navođenju stereotaksičnih biopsija, gde se smatra da može da obezbedi najreprezentativniji uzorak (111). Iako za većinu tumorskih promena MRS može sigurno da odredi vrstu, za određene grupe kao što su primarni CNS limfomi nije praktično u mogućnosti da do kraja odredi tačan tip tumorskog tkiva i stoga klinički nije dovoljna da se odredi protokol lečenja. Takođe, posmatrajući kroz prizmu sve većeg uticaja molekularnih i genetskih karakteristika u klasifikaciji tumora CNS-a, svi postojeći modaliteti neuroimidžinga će morati konstantno da se unapređuju kako bi i dalje omogućili precizniju dijagnostiku i praćenje rezultata lečenja. U našem istraživanju je dokazan visok stepen komplementarnosti preoperativnih MRI i MRS nalaza sa definitivnom PH analizom uzorka tkiva. Međutim, usled malog broja pacijenata i pored metodološki određenih kategorija najizraženija odstupanja postoje unutar kategorije visoko-gradusnih glijalnih tumora, dok je kod PCNSL i nisko-gradusnih glijalnih tumora i senzitivnost i specifičnost sprovedenih pregleda u skladu sa literarnim navodima (107, 112). Dosadašnji rezultati omogućavaju da, kada su pacijenti u teškom opštem stanju i lošeg neurološkog statusa ili starije životne dobi, sa visokom dozom preciznosti primenimo neinvazivnu dijagnostiku i odredimo način lečenja.

SZO je tokom protekle četiri decenije objavila četiri klasifikacije tumora CNS-a koje su primarno zasnovane na određivanju stepena izmenjenosti i agresivnosti rasta tumorskog tkiva. U prvoj klasifikaciji izdatoj 1979. godine, SZO je graduse definisala na osnovu histoloških karakteristika kao što su mitotska aktivnost, stepen nekroze i infiltracije tumorskog tkiva (113). Druga klasifikacija je 1993. godine unela upotrebu imunohistohemijskih metoda, a treća 2000. godine je otpočela upotrebu genetskih informacija za bolje definisanje gradusa (114, 115). Aktuelna četvrta klasifikacija tumora CNS-a je objavljena 2007. godine, a dopunjeno izdanje je objavljeno 2016. godine sa ciljem da se integrišu genetski i molekularni profili tumora u definitivnu dijagnozu, što omogućuje bolju prognostičku procenu i adekvatniji terapijski pristup. (55, 56).

Od početka uvođenja u rutinsku upotrebu i bez obzira na vrstu navođenja, stereotaksična biopsija omogućava vrlo visok stepen uzorkovanja tkiva adekvatnog za PH analizu. Dobijeni rezultati sprovedenog istraživanja potvrđuju da je stereotaksična biopsija vrlo efikasna i pouzdana, jer je u 95,9% slučajeva postavljena PH dijagnoza, što je u skladu sa skorije objavljenim

literarnim navodima o uspešnosti pri dijagnostici između 80,4% i 98,2% (49, 116, 117, 118). Razlog za ovakav opseg rezultata u literaturi, iako se svi smatraju uspešnim, najčešće nije ni savremena tehnologija, niti softverski paketi već upotreba intraoperativne patohistološke analize (ex tempore analiza) u proceni adekvatnosti uzoraka. Prema udžbeničkom navodu Mekdermonta i Bernsteina (McDermott, Bernstein), nije moguće do kraja proceniti gde se tokom biopsije tumora načinila greška ukoliko uopšte nije rađena intraoperativna potvrda da li se radi o adekvatnom uzorku za analizu (119). Opisani su razni alternativni pristupi ovom problemu, jer su u savremenim neuroonkološkim centrima značajno veći troškovi lečenja, ako se zahteva dodatno angažovanje neuropatologa i ako je operativno vreme produženo zbog potreba ex tempore PH analize (40, 41). Naizgled najjednostavnija je makroskopska procena uzorka od strane operatera sa višegodišnjim iskustvom u izvođenju biopsija, a tehnološki zahtevnija, ali opet bez sigurne intraoperativne PH potvrde je preoperativna upotreba rastvora floresceina, gde se nakon uzorkovanja i izlaganja bioptata posebnom svetlosnom filteru može utvrditi da li postoji vijabilno tkivo adekvatno za PH analizu (120, 121). Ipak, u najvećem broju literarnih navoda jedino standardizovana intraoperativna PH procena sa sigurnošću i bez obzira na postavljenju diferencijalnu dijagnozu omogućava visoku uspešnost pri postavljanju definitivne PH dijagnoze. Zbog navedenog je u našem istraživanju intraoperativna ili ex tempore PH analiza bila obavezna, i u celoj seriji je ukazivala da je uzorkovano izmenjeno tkivo. U 84% nalaza je i na osnovu ex tempore analize sveže smrznutog uzorka bila postavljena dijagnoza koja u potpunosti odgovara nalazu nakon dodatnih (definitivnih) PH analiza. Kolbasini (Colbassani) i saradnici su ukazali da intraoperativna PH analiza u 85% slučajeva može da odredi tačnu dijagnozu, dok su u jednoj skorijoj seriji Kim (Kim) i saradnici odredili podudaranje intraoperativnih i definitivnih PH analiza u 79% slučajeva (122, 104). Tokom istraživanja je u jednom slučaju uzorkovano tkivo za ex tempore analizu ukazivalo na visokogradusni glijalni tumor, ali je prilikom daljeg uzorkovanja došlo do pojave hemoragije i aspiracionom tehnikom je potom dobijen samo hemoragični sadržaj, pa uzorci za definitivnu PH analizu nisu poslani. U dva slučaja prilikom studije su incijalni PH uzorci ukazivali na izmenjeno tkivo, ali bez tačne mogućnosti određivanja vrste tumora. Nakon dodatnog uzorkovanja tkiva definitivna PH analiza druge grupe uzoraka je odredila da se radi o nekrotičnom i inflamiranom tkivu bez znakova prisustva vijabilnog tumora. Stoga smatramo da je uzrok neuspešnosti postavljanja PH dijagnoze u 4,1% ili ova dva slučaja

bila najverovatnije neadekvatna selekcija željenog mesta uzorkovanja tkiva tokom CT snimanja ili greška prilikom same procedure biopsije. Ipak, i dobijeni podaci o karakteristikama uzorkovanog tkiva, uz klinički nalaz, sprovedenu kompletnu onkološku obradu i neuroradiološke karakteristike tumorske promene, su pomogli da se pretpostavi PH dijagnoza i predlože dalji postupci u lečenju pacijenata.

Sa aspekta ukupnog broja bioptata uzetih tokom procedure, u literaturi postoje navodi da sa porastom broja bioptata se povećava i uspešnost postavljanja PH dijagnoze bez obzira na intraoperativnu PH procenu adekvatnosti uzorkovanog tkiva (123, 124). U navodima Indijske grupe autora uspešnost se progresivno povećavala sa 76,5% prilikom analize jednog uzorka, 84% za dva uzorka i 88,2% za tri uzorka, kao i preko 90% za 5 i više uzoraka (125). Pored samog kvantitativnog aspekta koji doprinosi većoj šansi za uzorkovanje adekvatnog tkiva, očigledno je i da bez obzira na tačnost mesta uzorkovanja, nije svaki bioptat identičnog kvaliteta tj. sadržaja vijabilnog tkiva. U našoj studiji je prosečan broj bioptata bio 9, a manje od 5 bioptata je uzorkovano samo kod tri pacijenta koji su tumorsku promenu imali u regiji moždanog stabla, talamusa i bazalnih ganglija. Takođe postoje navodi kod kojih je broj bioptata bio i preko 25, ali bez odgovarajućeg tj. pratećeg poboljšanja uspešnosti u određivanju definitivne PH dijagnoze (126). I pored velikog opsega broja bioptata i jasne korelacije sa poboljšanjem uspešnosti pri PH analizi, rezultati našeg istraživanja ukazuju da se broj bioptata ne može standardizovati, već da ga je neophodno prilagoditi i drugim faktorima prilikom biopsije, a pre svega lokalizaciji tumorske promene.

Vudvort (Woodworth) i saradnici su u istraživanju na 270 pacijenata zaključili da lezije koje su veće od 2 cm u maksimalnom dijametru imaju pet puta veće šanse da se bioptat uspešno uzorkuje i odredi PH dijagnoza (20). U našoj studiji su oba nedijagnostička slučaja bila veća od 2 cm na reprezentativnom aksijalnom MRI preseku, a i drugi značajni literarni podaci nakon analize više varijabli, ukazuju da veličina lezije nije značajan prediktivni faktor za uspešnost biopsije (126). Međutim, kod tumorskih promena koje su većeg dijametra i imaju heterogenu građu, mogu se uzeti bioptati sa više mesta u odnosu na mesto uzorkovanja određeno neuroimidžingom. Ovakvim postupkom uzorkovanja duž trajektorije stereotaksične igle ili "in tractu" biopsijom se omogućava ne samo veći broj bioptata nego i potencijalno reprezentativnije tkivo. Takođe,

rezultati ne govore u prilog veće stope komplikacija usled ovakvog načina uzorkovanja, jer stopa morbiditeta je u značajnoj korelaciji sa brojem trajektorija stereotaksične igle, a ne uzorkovanjem optimalnog broja bioptata unutar jedne trajektorije (48).

U studijama kod kojih su nakon stereotaksične biopsije pacijenti dalje lečeni mikrohkirurški, u cilju uklanjanja tumora, je utvrđen različit stepen kongruentnosti definitivne PH dijagnoze dobijene biopsijom i analizom mikrohkirurški dobijenog uzorka (42, 104). Taj opseg je iznosio od 76% do 97%, a najčešća nepodudaranja su bila u smislu neodgovarajućeg utvrđivanja gradusa, a ne vrste tumorskog tkiva. Uz već pomenute tehničke postupke koji se preduzimaju u cilju maksimizacije dijagnostičke preciznosti prilikom stereotaksične biopsije, za navođenje se sa istim ciljem upotrebljavaju savremenih modaliteti kao što su PET i MRS. Njihova svrha je da se u odnosu na neuroradiološke karakteristike odredi najreprezentativnije mesto uzorkovanja i tako smanji mogućnost neadekvatnog postavljanja potpune PH dijagnoze.

Stereotaksična biopsija sa ramom se, tokom proteklih nekoliko decenija, dokazala kao efikasna procedura uz pomoć koje se vrlo precizno može uzorkovati tkivo iz bilo koje intrakranijalne regije. Sa tehnološkim i softverskim razvojem, metode bez rama i sa različitim tehnikama navođenja ostvaruju jednako dobre rezultate, ali uz nešto bolju učinkovitost u smislu komforta pacijenta i troškova procedure. Zajednički nedostatak je to što su zasnovane na preoperativno načinjenom neuroimidžingu, i stoga se u cilju dodatnog unapređenja preciznosti i bezbednosti u određenim slučajevima i u dobro opremljenim centrima koristi intraoperativno CT ili MRI navođena biopsija. Postoji mnogo publikacija koje porede uspešnost u postavljanju PH dijagnoze između metode sa ramom i bez rama, a svi rezultati ukazuju na jednaku preciznost i upotrebu bez obzira na lokalizaciju i pretpostavljenu prirodu lezije (23, 127, 128). Prema rezultatima Damersa (Dammers) i saradnika ne postoji razlika u uspešnosti u dijagnostici, a i u učestalosti komplikacija između dve tehnike (126). Smit (Smith) i saradnici kao jedinu značajnu razliku navode kraće trajanje same procedure i hospitalizacije pacijenta kada se koristi tehnika bez rama (23). Isti autori navode da je iskustvo operatera jedan od vrlo značajnih faktora, kako za uspešnost u postavljanju PH dijagnoze, tako i za učestalost komplikacija i trajanje procedure. U skorijem istraživanju, sprovedenom u

neurohirurškom centru u kome se stereotaksična biopsija može izvesti različitim tehnikama, Lu (Lu) i saradnici su imali uspešnost pri dijagnostici od 96,2% (51 od 53 slučaja) sa biopsijom uz pomoć rama, zatim 91,8% (89 od 97 slučaja) sa tehnikom bez upotrebe rama i 90,0% (63 od 70 slučaja) sa intraoperativno MRI navođenom biopsijom (129). Ipak, kao bitan nedostatak studije navodi se neadekvatna randomizacija pacijenata, jer je indikacija za biopsiju sa intraoperativnim MRI navođenjem bila individualna procena operatera o zahtevnosti slučaja i potencijalnim poteškoćama pri postavljanju PH dijagnoze. I pomenuti literarni navodi su u skladu sa rezultatima našeg istraživanja o uspešnosti stereotaksične biopsije u postavljanju PH dijagnoze, a rezultati govore da je i dalje opravdana i vrlo efikasna najčešća upotreba tehnike sa stereotaksičnim ramom.

Prema rezultatima meta-analize koja je obuhvatila serije sa više od 100 procedura, kao i prema pojedinačnim serijama od preko 2000 slučaja biopsija sprovedenih od strane Tildžnera (Tilgner) i Lunsforda (Lunsford), stopa morbiditeta stereotaksične biopsije je od 0,4% do 17,2%, a stopa mortaliteta od 0% do 3,3% (48, 118, 130). Tokom sprovedenog istraživanja u četiri slučaja je došlo do razvoja fokalnog neurološkog deficita nakon biopsije (od čega su tri pacijenta imala prolazan FND), stoga je ukupan morbiditet bio 8%, a trajan morbiditet svega 2%, dok nije zabeležen ni jedan smrtni slučaj.

Faktori rizika koji se odnose na karakteristike pacijenta, a koji mogu dovesti do komplikacija tokom i nakon stereotaksične biopsije tumora mozga, su identifikovani u brojnim studijama (131, 132, 133, 134). Među najčešće razmatranim su: godine starosti, pol, KPS skor, komorbiditet, prethodno sprovedena radioterapija i preoperativna upotreba antiagregacione ili OAK terapije. Sprovedeno istraživanje nema podatke o uticaju preproceduralno sprovedene radioterapije ili prethodno lečene druge - ekstrakranijalne maligne bolesti zbog utvrđene metodologije istraživanja.

Kao i u navedenoj literaturi, i tokom našeg istraživanja, ni godine starosti, ni pol pacijenta nisu uticali na rizik od nastanka komplikacija. Međutim, rezultati istraživanja sprovedenih na većim serijama pacijenata ukazuju da se verovatnoća da će se uzorkovati adekvatno tkivo i postaviti tačna PH dijagnoza progresivno povećava sa godinama starosti pacijenta (131). Za razliku od pacijenata starije životne dobi kod kojih je najveća incidenca visoko-gradusnih

glijalnih tumora mozga i kod kojih se lakše može odrediti mesto uzorkovanja tkiva, kod pacijenata mlađe životne dobi je daleko širi spektar potencijalne patologije i tumorskih promena koje ne pokazuju jasno postkontrastno pojačanje intenziteta i/ili denziteta signala prilikom određivanja mesta uzorkovanja na sprovedenom neuroimidžingu. Stoga se smatra da je kod pacijenata starije životne dobi značajno lakše proceniti prirodu tumorske promene na osnovu sprovedene neuroradiološke dijagnostike.

U našem istraživanju prosečna vrednost KPS skora je bila 80, a 58% pacijenata je imalo pomenutu ili manju vrednost. Ni pojedinačno, ni zajedno sa bilo kojim drugim karakteristikama vrednost KPS skora nije pokazala statističku značajnost za uspešnost, a i nastanak komplikacija vezanih za proceduru biopsije, pa se kao i u većini literarnih navoda smatra da je ona od najvećeg značaja za sprovođenje daljeg lečenja nakon utvrđene tačne PH dijagnoze (61, 135).

Komorbiditet među pacijentima je u sprovedenom istraživanju bio zastupljen na sledeći način: HTA 64%, DM 14%, HOBP 12%, CMP 8%, HBI 2%. Značajno je veća incidenca hronične HTA u odnosu na navode u literaturi, ali perioperativno svaki pacijent je uzimao odgovarajuću terapiju, a tačna vrednost TA je periproceduralno kontrolisana od strane anesteziologa (131, 133). Iako se u skorijim istraživanjima HTA nije izdvojila kao individualni prediktor postoperativnih komplikacija, u našoj studiji je 60% pacijenata sa HTA na kontrolnom CT pregledu glave imalo nalaz koji ukazuje na minimalnu, asimptomatsku hemoragiju na mestu uzorkovanja. I ovaj rezultat je takođe daleko veći od onog u drugim serijama, ali je u skladu sa daleko većom incidencom ove vrste komorbiditeta u našoj studiji. Ostaje diskutabilno da li HTA ima uticaj na pojavu asimptomatske hemoragije na mestu uzorkovanja tkiva, ili je takav nalaz češće u vezi sa PH prirodom tumora i njegovom intrakranijalnom lokalizacijom. Ipak, značaj perioperativnog kliničkog praćenja i regulisanja vrednosti TA je i u ovako specifičnoj grupi dokazano neophodan, kao i kod mikrohirurški tretiranih tumora mozga (136).

Različita mišljenja postoje o tome da li DM ima uticaj na stopu komplikacija prilikom izvođenja stereotaksične biopsije. Savin (Sawin) i saradnici nisu utvrdili bilo kakav rizik, dok su Mekgirt (McGirt) i autori objavili da je šansa za komplikacije 3,73 puta veća kod pacijenata koji imaju ovu vrstu oboljenja (133,

134). U našoj studiji nije bilo statistički značajnog uticaja prisustva DM na stepen i vrstu komplikacija.

Rizik od postproceduralne intrakranijalne hemoragije značajno zavisi od funkcionalnosti hemostaznog mehanizma. U već pomenutim studijama je dokazano da je rizik statistički značajniji ako je broj trombocita manji od referentnog opsega (131, 132, 135). Aktuelno, pacijenti često upotrebljavaju antiagregacionu i OAK terapiju zbog razloga koji nisu u vezi sa dijagnostikovanom promenom koja zahteva biopsiju, pa je prema metodologiji sprovedenog istraživanja neophodna bila kvantitativna i kvalitativna provera hemostaznog mehanizma, a po potrebi i adekvatna priprema pacijenta. Posledično tome, u našem istraživanju gde je 18% pacijenata preproceduralno koristilo antiagregacionu, a 4% pacijenata OAK terapiju, nije došlo do statistički značajno češće pojave asimptomatske hemoragije, dok u pomenutim grupama uopšte nije zabeležena pojava simptomatske postproceduralne hemoragije. Prema Savinu (Sawin) i saradnicima bilo kakav poremećaj hemostaznog mehanizma značajno povećava stopu komplikacija, a specifično je navedeno da postoji 35 puta veći rizik za nastanak intrakranijalne hemoragije u slučaju neposredne preproceduralne primene antiagregacione terapije (134).

Najčešće analizirani faktori rizika vezani za proceduru biopsije su: broj uzorkovanih bioptata, PH nalaz i morfološke MRI karakteristike tumorske promene. Kao što je navedeno, tokom naše studije je prosečno uzorkovano 9 bioptata, a tokom celog istraživanja sve biopsije su načinjene uz pomoć jedne trajektorije stereotaksične igle za pojedinačnu tumorsku promenu. Vrlo je teško definisati optimalan broj bioptata dovoljan da se uspešno postavi PH dijagnoza bez uticaja na postproceduralni morbiditet. Prema pojedinim literarnim navodima primećena je veća incidenca morbiditeta kada je uzorkovano prosečno 22 bioptata, u odnosu na kada je uzorkovano prosečno 11 (134). Tokom našeg istraživanja, u slučaju kada je došlo do razvoja ICH uzorkovana su samo dva bioptata, a tumorska promena je bila lobarna, multifokalna, sa kortikalnom prezentacijom i prema PH nalazu, nakon konačnog tretmana je GBM. Najveći rizik za nastanak ICH tokom biopsije imaju tumorske promene lokalizovane u pinelanoj regiji, a potom superfcijalne promene, dok duboko položene tumorske promene nose veći rizik od razvoja neurološkog deficita bez obzira na prisustvo hemoragije (40, 133, 134). Ovakvi navodi su u skladu sa rezultatima naše studije, gde je u dva slučaja kada je tumorska promena bila

lokalizovana periventrikularno došlo do razvoja tranzitornog FND bez prisustva bilo kakve hemoragije na kontrolnom CT pregledu.

Nasuprot tome, u slučaju kada je 24 časa nakon biopsije došlo do razvoja blage, prolazne, motorne disfazije, je na drugom kontrolnom CT pregledu glave, detektovano postojanje manjeg kortikalnog hipodenziteta koji je posledica ishemijske lezije neposredno uz trajektoriju stereotaksične igle. Ovako izolovan slučaj ukazuje na neophodnost praćenja stanja pacijenta čak i nakon 24 časa, a ne samo neposredno postproceduralno. U velikim serijama prosečno vreme do kontrolnog postproceduralnog CT pregleda glave je bilo nešto manje od 2 časa, a ovaj navod se u potpunosti slaže sa rezultatom u našoj studiji od oko 90 minuta (130, 137). Prema savremenim preporukama, rutinska upotreba kontrolnog CT pregleda glave u svrhu detektovanja komplikacija nije neophodna ako je pacijent nepromenjenog opšteg i neurološkog statusa. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da i za proveru adekvatnosti mesta uzorkovanja nije neophodan kontrolni CT pregled glave, ako intraoperativna PH analiza ukazuje da je uzorkovano tumorsko tkivo.

Tokom istraživanja je u 20% slučajeva na postproceduralnom, kontrolnom CT pregledu detektovana minimalna hemoragija, a statistički to nije ukazivalo na značajnost ni sa aspekta morfoloških karakteristika, ni PH nalaza tumorske promene. U literarnim navodima incidenca asimptomatske hemoragije na mestu uzorkovanja bioptata je i preko 50%, a najčešće je u vezi sa PH prirodom tumorskog tkiva (137). Naime, kada PH nalaz ukazuje na visoko-gradusni glijalni tumor postoje značajno veće šanse da dođe do pojave kako asimptomatske, tako i simptomatske hemoragije na mestu uzorkovanja (135, 137).

Rezultati sprovedenog istraživanja ukazuju da je, u cilju povećanja uspešnosti prilikom biopsije, kao i minimizaciji rizika od nastanka komplikacija, potrebno prilagoditi brojne faktore i postupke različitim kliničkim i radiološkim karakteristikama pacijenta, a pre svega morfološkoj lokalizaciji i pretpostavljenoj prirodi tumorske promene.

Sprovedeno istraživanje potvrđuje da je stereotaksična biopsija minimalno invazivna neurohirurška procedura kojom se može obezbediti reprezentativni uzorak tumorske promene mozga, radi sprovođenja patohistoloških i drugih specifičnih analiza u cilju postavljanja tačne PH dijagnoze, ali bez bitnog narušavanja integriteta i funkcije moždanog tkiva. Takođe smo pokušali da ukažemo na neophodnost sistematičnog preproceduralnog pristupa pacijentu i upotrebu prilagodljivog dijagnostičkog protokola. Analizom brojnih faktora pokušali smo da identifikujemo one koji doprinose poboljšanju uspešnosti u postavljanju PH dijagnoze i smanjenju nastanka postproceduralnih komplikacija.

Značaj sprovedene studije i same stereotaksične biopsije se ogleda i u tome što će u skorijoj budućnosti nakon pravovremenog, uspešnog i bezbednog uzorkovanja tumorskog tkiva, a potom na osnovu određenog potpunog genetskog profila i molekularnih karakteristika tumora, moći tačno da se utvrdi i napravi, verovatno nehirurški, personalizovani plan lečenja sa najboljim terapijskim odgovorom. Dobijenim rezultatima istraživanja potvrđene su sve tri radne hipoteze, a izvedeni su sledeći najvažniji zaključci:

- Uspešnost u postavljanju definitivne PH dijagnoze stereotaksičnom biopsijom je vrlo visoka, a iznosila je 95,9%.

- Intraoperativna (Ex tempore) PH analiza dela uzorka značajno doprinosi sigurnosti i uspešnosti u postavljanju definitivne PH dijagnoze.
- Broj uzorkovanih biopata pri stereotaksičnoj biopsiji ne povećava eksponencijalno šanse za postavljanje PH dijagnoze, a potrebno ga je prilagoditi pre svega lokalizaciji i pretpostavljenoj PH prirodi tumorske promene.
- Stereotaksična biopsija je metoda sa malim brojem komplikacija, pri čemu je u sprovedenom istraživanju stopa trajnog morbiditeta bila 2%, a mortaliteta 0%.
- Adekvatna funkcionalnost hemostaznog mehanizma pacijenta, a po potrebi priprema i korekcija određenih faktora, značajno doprinosi smanjenju mogućnost nastanka postproceduralne hemoragije.
- Savremene neuroradiološke metode imaju visoku specifičnost u razlikovanju biološke prirode tumorskih promena, ali se za sada ne mogu koristiti nezavisno od patohistološke analize uzorka tkiva u donošenju odluka o daljem lečenju.

1. Zernov DN. Encephalometer. Device for estimation of parts of brain in human (Russian). Proc Soc Physicomed, Moscow Univ. 1889;2:70-80.
2. Kandel' EI, Shchavinskii YV. First stereotactic apparatus created by Russian scientists in the 19th century. Biomed Eng. 1973;7(2):121-24.
3. Altukhov N. Encephalometric investigations of the brain relative to the sex, age and skull indexes. Moscow; 1891.
4. Horsley V, Clarke R. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. Brain. 1908;31(1):45-124.
5. Descartes R. Discours de la me'thod pour bien conduire sa raison et chercher la ve'rite' dans les sciences. Leyden, Holland: Maire; 1637.
6. Pereira E, Green A, Nandi D, Aziz T. Stereotactic Neurosurgery in the United Kingdom: The Hundred Years from Horsley to Hariz. Neurosurgery. 2008;63(3):594-607.
7. Investigation of the Central Nervous System. Part I. Methods and Instruments. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1921;77(14):1125.
8. Spiegel E, Wycis H, Marks M, Lee A. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. Science. 1947;106:349-50.
9. Spiegel E, Wycis H. Stereoencephalotomy, Part I. New York: Grune & Stratton; 1952.

10. Gildenberg PL. Spiegel and Wycis – the early years. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001;77:11-6.
11. Freeman W, Watts JW. *Psychosurgery: intelligence, emotional and social behavior following prefrontal lobotomy for mental disorders.* Springfield, IL: Charles C Thomas; 1942.
12. Leksell L. A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand.* 1949;99:229-33.
13. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand.* 1951;102:316-9.
14. Gildenberg PL. Stereotaxic versus stereotactic. *Neurosurgery.* 1993;32:965-6.
15. Gildenberg PL, Kraus JK. History of stereotactic surgery. In: *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Volume 1* (Edited by Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR). Berlin Heidelberg. Springer Verlag 2009;3-35.
16. Brown RA. A stereotactic head frame for use with CT body scanners. *Invest Radiol.* 1979;14:300-4.
17. Leksell L, Leksell D, Schwebel J. Stereotaxis and nuclear magnetic resonance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48:14-8.
18. Tandon P, Ramamurthi R. *Ramamurthi and Tandon's textbook of neurosurgery.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012.
19. Brown RA, Nelson JA. The Invention and Early History of the N-Localizer for Stereotactic Neurosurgery. *Cureus.* 2016;8(6): e642.
20. Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique. *J Neurosurg.* 2006;104:233-7.
21. Jung TY, Jung S, Kim IY, Park SJ, Kang SS, Kim SH, et al. Application of neuronavigation system to brain tumor surgery with clinical experience of 420 cases. *Minim Invasive Neurosurg.* 2006;49:210-5.
22. Fonoff ET, Azevedo A, Angelos JS. Simultaneous bilateral stereotactic procedure for deep brain stimulation implants: a significant step for reducing operation time. *J Neurosurg.* 2015;125(1):85–9.

23. Smith JS, Quinones-Hinojosa A, Barbaro NM, McDermott MW. Frame-based stereotactic biopsy remains an important diagnostic tool with distinct advantages over frameless stereotactic biopsy. *J Neurooncol.* 2005;73:173-9.
24. Moriarty TM, Quinones-Hinojosa A, Larson PS, Alexander E 3rd, Gleason PL, Schwartz RB, et al. Frameless stereotactic neurosurgery using intraoperative magnetic resonance imaging: stereotactic brain biopsy. *Neurosurgery.* 2000;47:1138-45.
25. Malone HR, Syed ON, Downes MS, D'ambrosio AL, Quest DO, Kaiser MG. Simulation in neurosurgery: a review of computer-based simulation environments and their surgical applications. *Neurosurgery.* 2010;67(4):1105–16.
26. Mauer UM, Schulz C, Rothe R, Kunz U. German military neurosurgery at home and abroad. *Neurosurg Focus.* 2010;28(5):1–5.
27. Qiu T, Zhang Y, Wu J, Tang W, Zhao Y, Pan Z, et al. Virtual reality presurgical planning for cerebral gliomas adjacent to motor pathways in an integrated 3-D stereoscopic visualization of structural MRI and DTI tractography. *Acta Neurochir.* 2010;152(11):1847–57.
28. Eljamel MS. Robotic neurological surgery applications: accuracy and consistency or pure fantasy? *Stereotact Funct Neurosurg.* 2009;87(2):88–93.
29. Conway LW. Stereotaxic diagnosis and treatment of intracranial tumors including an initial experience with cryosurgery for pinealomas. *J Neurosurg.* 1973;38:453-60.
30. Friedman WA, Sceats DJ Jr, Nestok BR, Ballinger WE Jr. The incidence of unexpected pathological findings in an image-guided biopsy series: a review of 100 consecutive cases. *Neurosurgery.* 1989;25:180-4.
31. Bouvier C, Roll P, Quilichini B, Metellus P, Calisti A, Gilles S, et al. Deletions of chromosomes 1p and 19q are detectable on frozen smears of gliomas by FISH: usefulness for stereotactic biopsies. *J Neurooncol.* 2004;68:141-9.
32. Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Xiu B, et al. Stereotactic biopsy for intracranial space occupying lesions: clinical analysis of 550 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2000;75:103-8.

33. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery*. 1998;42:1044–55.
34. Friedlein K, Bozhkov Y, Hore N, Merkel A, Sommer B, Brandner S. A new functional classification system (FGA/B) with prognostic value for glioma patients. *Sci Rep*. 2015;5:12373. doi:10.1038/srep12373.
35. Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC. Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery*. 1996;39:907-12.
36. Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Stranjalis G, Korfiatis S, Sakas DE. CT-guided stereotactic biopsies of brain stem lesions: personal experience and literature review. *Neurol Sci*. 2003;24:97-102.
37. Batzdorf U, Malamud N. The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg*. 1963;20:122–36.
38. Thomas RP, Xu LW, Lober RM, Li G, Nagpal S. The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma. *J Neurooncol*. 2013;112(1):91–7.
39. Patil CG, Eboli P, Hu J. Management of multifocal and multicentric gliomas. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23:343–50.
40. Elder JB, Amar AP, Apuzzo MLJ. Stereotactic and Image-Guided Biopsy. In: *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Volume 1* (Edited by Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR). Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2009:645-62.
41. Firlik KS, Martinez AJ, Lunsford LD. Use of cytological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotactically obtained brain biopsies: a 19-year experience and survey of neuropathologists. *J Neurosurg*. 1999;91:454-8.
42. Woodworth G, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Accuracy of frameless and frame-based image-guided stereotactic brain biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and open resection specimen. *Neurol Res*. 2005;27:358–62.
43. Apuzzo ML, Chandrasoma PT, Cohen D, Zee CS, Zelman V. Computed imaging stereotaxy: experience and perspective related

- to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery*. 1987;20:930-7.
44. Segen's Medical Dictionary. 2011. Farlex, Inc. 13 Feb. 2018 <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/diagnostic+yield>.
 45. Chernov MF, Muragaki Y, Ochiai T, Taira T, Ono Y, Usukura M, et al. Spectroscopy-supported frame-based image-guided stereotactic biopsy of parenchymal brain lesions: comparative evaluation of diagnostic yield and diagnostic accuracy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(6):527-35.
 46. Chandrasoma PT, Smith MM, Apuzzo ML. Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimen. *Neurosurgery*. 1989;24:160-5.
 47. Soo TM, Bernstein M, Provias J, Tasker R, Lozano A, Guha A. Failed stereotactic biopsy in a series of 518 cases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1995;64:183-96.
 48. Kongkham PN, Knifed E, Tamber MS, Bernstein M. Complications in 622 Cases of Frame-Based Stereotactic Biopsy, a Decreasing Procedure. *Can J Neurol Sci*. 2008;35:79-84.
 49. Dammers R, Schouten JW, Haitsma IK, Vincent AJ, Kros JM, Dirven CM. Towards improving the safety and diagnostic yield of stereotactic biopsy in a single centre. *Acta neurochir*. 2010;152(11):1915-21.
 50. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
 51. Cancer Registry of Central Serbia. Statistical report: Cancer Incidence and Mortality in central Serbia: Report No. 11. Belgrade: Institute for Public Health "Dr Milan Jovanović Batut"; 2009.
 52. Živković N, Mihailović G, Marković M, Berisavac I, Spaić I. Epidemiological features of brain tumors. *Srp Arh Celok Lek*. 2013;141(11-12):823-9.
 53. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67(2):139-52.

54. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol.* 2002;4(4):278–99.
55. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–110.
56. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20.
57. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas. *Neuro Oncol.* 2016;18:16–26.
58. Greenberg MS. Primary tumors of the nervous and related systems. In: Greenberg MS, editor. *Handbook of neurosurgery.* 8th ed. New York: Thieme; 2016: 584-602.
59. Kojadinović Ž, Vuleković P. Intrakranijalni tumori. In: Vuleković P, Cigić T, Kojadinović Ž, editors. *Osnove neurohirurgije.* Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2012:123-68.
60. Kojadinovic Z, Papic V, Cigic T, Vulekovic P, Popovic Lj, Jajic Dj. A new scoring system for malignant astrocytomas. *Zentralbl Neurochir.* 2008;69(2):65-70.
61. Karnofsky D, Burchenal J. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod C, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* New York, NY: Columbia University Press;1949:191–205.
62. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-56.
63. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol.* 2006;58(3):394–403.
64. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology.* 2002;224(1):177–83.
65. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, et al. Cerebral gliomas: Prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar

- perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2002;44:656–66.
66. Field AS, Wu YC, Alexander AL. Principal diffusion direction in peritumoral fiber tracts: color map patterns and directional statistics. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1064:193–201.
67. Provenzale JM, McGraw P, Mhatre P, Guo AC, Delong D. Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2004;232(2):451–60.
68. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol*. 2005;60(4):493–502.
69. Ross BD, Colletti P, Lin A: MR spectroscopy of the brain: Neurospectroscopy. In Edelman, Hesselink, Zlatkin & Cruess, eds. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*, 3rd edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2006: 1840-910.
70. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med*. 2003;49(2):223–32.
71. Setzer M, Herminghaus S, Marquardt G, Tews DS, Pilatus U, Seifert V, et al. Diagnostic impact of proton MR-spectroscopy versus image-guided stereotactic biopsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149:379–86.
72. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al. 2-Hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat. Med*. 2012;18:624–9.
73. Al-Mefty O. *Meningiomas*. New York: Raven Press;1991.
74. Vuleković P. Intraoperativna ultrazvučna dijagnostika tumora mozga. Monografija, K.C. Sremski Karlovci, Novi Sad 2000. godina.
75. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):291-8.

76. Grossman SA, O'Neill A, Grunnet M, Mehta M, Pearlman JL, Wagner H, et al. Phase III study comparing three cycles of infusional carmustine and cisplatin followed by radiation therapy with radiation therapy and concurrent carmustine in patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma multiforme: Eastern Cooperative Oncology Group Trial 2394. *J Clin Oncol.* 2003;21:1485-91.
77. Dubrow R, Darefksy AS, Jacobs DI, Park LS, Rose MG, Laurans MS, et al. Time trends in glioblastoma multiforme survival: the role of temozolomide. *Neuro Oncol.* 2013;15:1750-61.
78. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-96.
79. Smoll NR, Schaller K, Gautschi OP. Long-term survival of patients with glioblastoma multiforme (GBM). *J Clin Neurosci.* 2013;20(5):670-5.
80. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnoltz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer.* 2008;113:1953-68.
81. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Dagovic A, Akeksandrovic J. Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129:477-84.
82. Luterbach J, Sauerbrei W, Guttenberger R. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol.* 2003;179:8-15.
83. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360:765-73.
84. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95:190-8.

85. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Canc.* 2012;48(10): 1532-42.
86. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol.* 2002;4:278–99.
87. Gittleman HR, Ostrom QT, Rouse CD, Dowling JA, De Blank PM, Kruchko CA, et al. Trends in central nervous system tumor incidence relative to other common cancers in adults, adolescents, and children in the United States, 2000 to 2010. *Cancer.* 2015;121(1):102-12.
88. Capocaccia R, Colonna M, Corazziari I, De Angelis R, Francisci S, Micheli A, et al. Measuring cancer prevalence in Europe: the EUROPREVAL Project. *Ann Oncol.* 2002;13:831–9.
89. Lowry JK, Snyder JJ, Lowry PW. Brain tumors in the elderly: recent trends in a Minnesota cohort study. *Arch Neurol.* 1998;55:922–8.
90. Davies E, Clarke C. Early symptoms of brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1205–6.
91. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch of Dis Child.* 2006;91:502-6.
92. Lafitte F, Morel-Precetti S, Martin-Duverneuil N, Guermazi A, Brunet E, Heran F, et al. Multiple glioblastomas: CT and MR features. *Eur Radiol.* 2001;11:131–6.
93. Salvati M, Caroli E, Orlando ER, Frati A, Artizzu S, Ferrante L. Multicentric glioma: our experience in 25 patients and critical review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2003;26: 275–9.
94. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *Lancet.* 2003;361:323-31.
95. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med.* 2001;344:114-23.
96. Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev.* 2009;32(3):275-85.
97. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: A study of 111 patients. *Neurology.* 1993;43(9):1678-9.

98. Nishio S, Morioka T, Suzuki S, Takeshita I, Fukui M. Thalamic Gliomas: A clinicopathologic analysis of 20 cases with reference to patient age. *Acta Neurochir.* 1997;139(4):336–42.
99. Schonberg T, Pianka P, Hendler T, Pasternak O, Assaf Y. Characterization of displaced white matter by brain tumors using combined DTI and fMRI. *Neuroimage.* 2006;30(4):1100-11.
100. Mainio A, Hakko H, Niemelä A, Tuurinkoski T, Koivukangas J, Räsänen P. The effect of brain tumour laterality on anxiety levels among neurosurgical patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:1278-82.
101. Madhusoodanan S, Opler MGA, Moise D, Gordon J, Danan DM, Sinha A, et al. Brain tumor location and psychiatric symptoms: is there any association? A meta-analysis of published case studies. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(10):1529–36.
102. Golubović J, Vuleković P, Đilvesi Đ, Karan M, Jelača B, Cigić T. Semiology of pathological conditions in patients indicated for stereotactic biopsy. *Med Pregl.* 2016;69(11-12):345-50.
103. Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I, Wijesekera O, Olivi A, Rahman M, Quinones-Hinojosa A. When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved? *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):257-65.
104. Kim JE, Kiim DG, Paek SH, Jung HW. Stereotactic biopsy for intracranial lesions: reliability and its impact on the planning of treatment. *Acta Neurochir (Wien).* 2003;145:547-55.
105. Constantini S, Mohanty A, Zymberg S, Cavalheiro S, Mallucci C, Hellwig D, et al. Safety and diagnostic accuracy of neuroendoscopic biopsies: an international multicenter study. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11:704–9.
106. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, Flom RA, Hodak JA, Coons SW, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology.* 1990;174:411–5.
107. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(10):1989-98.

108. Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, Marquardt G, Lanfermann H, Pilatus U, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology*. 2002;44:371–81.
109. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, Shibata DK, Bernal B, Zurakowski D, et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(7):1404-1411.
110. Wang Q, Zhang H, Zhang J, Wu C, Zhu W, Li F, et al. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2016;26(8):2670-84.
111. Chernov MF, Muragaki Y, Ochiai T, Taira T, Ono Y, Usukura M, et al. Spectroscopy-supported frame-based image-guided stereotactic biopsy of parenchymal brain lesions: comparative evaluation of diagnostic yield and diagnostic accuracy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(6):527-35.
112. Ng WH, Lim T. Targeting regions with highest lipid content on MR spectroscopy may improve diagnostic yield in stereotactic biopsy. *J Clin Neurosci*. 2008;15(5):502-6.
113. Zulch KJ. Histological typing of tumours of the central nervous system. Geneva: World Health Organization; 1979.
114. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol*. 1993;3:255-68.
115. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer*. 2000;88:2887-8.
116. Owen CM, Linskey ME. Frame-based stereotaxy in a frameless era: current capabilities, relative role, and the positive- and negative predictive values of blood through the needle. *J Neurooncol*. 2009;93:139–49.
117. Teixeira MJ, Fonoff ET, Mandel M, Alves HL, Rosemberg S. Stereotactic biopsies of brain lesions. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67:74–7.
118. Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis–influence of clinical factors. *Neurosurgery*. 2005;56:257–65.

119. McDermott MW, Bernstein M. Image-guided surgery. In: Bernstein M, Berger MS (eds) *Neuro-oncology: the essentials*. Thieme Medical Publishers, Inc, New York, 2009;112–125.
120. Shooman D, Belli A, Grundy PL. Image-guided frameless stereotactic biopsy without intraoperative neuropathological examination. *J Neurosurg*. 2010;113:170–8.
121. Thien A, Rao JP, Ng WH, King NKK. The Fluoropen: a simple low-cost device to detect intraoperative fluorescein fluorescence in stereotactic needle biopsy of brain tumors. *Acta Neurochir*. 2017;159:371–5.
122. Colbassani HJ, Nishio S, Sweeney KM, Bakay RAE, Takei Y. CT-assisted stereotactic brain biopsy: value of intraoperative frozen section diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:332–41.
123. Fritsch MJ, Leber MJ, Gossett L, Lulu BA, Hamilton AJ. Stereotactic biopsy of intracranial brain lesions. High diagnostic yield without increased complications: 65 consecutive biopsies with early postoperative CT scans. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998;71:36–42.
124. Brainard JA, Prayson RA, Barnett GH. Frozen section evaluation of stereotactic brain biopsies: diagnostic yield at the stereotactic target position in 188 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121:481–4.
125. Jain D, Chand M, Sharma MC, Sarkar C, Deb P, Gupta D, et al. Correlation of diagnostic yield of stereotactic brain biopsy with number of biopsy bits and site of the lesion. *Brain Tumor Pathol*. 2006;23:71–5.
126. Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJJ, Vincent AJPE. Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques. *Acta Neurochir*. 2008;150: 23–9.
127. Dorward NL, Paleologos TS, Alberti O, Thomas DG. The advantages of frameless stereotactic biopsy over frame-based biopsy. *Br J Neurosurg*. 2002;16:110-8.
128. Owen CM, Linskey ME. Frame-based stereotaxy in a frameless era: current capabilities, relative role, and the positive- and negative predictive values of blood through the needle. *J Neurooncol*. 2009;93:139-49.
129. Lu Y, Yeung C, Radmanesh A, Wiemann R, Black PM, Golby AJ. Comparative Effectiveness of Frame-Based, Frameless, and

- Intraoperative Magnetic Resonance Imaging–Guided Brain Biopsy Techniques. *World neurosurg.* 2015;83(3), 261-8.
130. Lunsford LD, Niranjan A, Khan AA, Kondziolka D. Establishing a benchmark for complications using frame-based stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86:278–87.
 131. Field M, Witham TF, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg.* 2001;94(4):545-51.
 132. Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z. Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147(6):627-31.
 133. McGirt MJ, Woodworth GF, Coon AL, Frazier JM, Amundson E, Garonzik I, et al. Independent predictors of morbidity after image-guided stereotactic brain biopsy: a risk assessment of 270 cases. *J Neurosurg.* 2005;102(5):897-901.
 134. Sawin PD, Hitchon PW, Follett KA, Torner JC. Computed imaging assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. *Surg Neurol.* 1998;49(6):640-9.
 135. Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Reulen HJ. The Risk of Haemorrhage after Image Guided Stereotactic Biopsy of Intra-Axial Brain Tumours: A Prospective Study. *Acta Neurochir (Wien).* 2001;143:539-46.
 136. Turner DA. Preoperative care of the neurosurgical patient. In: *Principles of Neurosurgery*, Wilkins H, Rengachary SS (eds). Hong Kong: Mosby-Wolfe; 1994: 4.2–4.10.
 137. Kulkarni AV, Guha A, Lozano A, Bernstein M. Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg.* 1998;89(1):31-5.

Lista skraćenica i prilozi

8.1. Lista skraćenica

AA	Anaplastični astroцитom
antiAG	Antiagregaciona terapija
ADC	Koeficijent difuzije magnetne rezonancije
CT	Kompjuterizovana tomografija
Cho	Holin
Cr	Kreatin
CMP	Kardiomiopatija
CNS	Centralni nervni sistem
CRW	Cosman-Roberts-Wells stereotaksični ram
CSI	Chemical shift imaging
DG	Dijagnoza
DM	Diabetes melitus
DTI	Difuzioni tenzorski imidžing magnetnom rezonancijom
DWI	Difuzioni imidžing magnetnom rezonancijom
ECOG	Easter Cooperative Oncology Group
FA	Frakcionisana anizotropija magnetne rezonancije
FND	Fokalni neurološki deficit

GBM	Glioblastom multiforme
HBI	Hronična bubrežna insuficijencija
HGG	Visoko-gradusni glijani tumor (<i>High grade glioma</i>)
HOBP	Hronična obstruktivna bolest pluća
HTA	Arterijska hipertenzija
ICH	Intracerebralni hematom
IDH	Izocitrat dehidrogenaza
KCV	Klinički centar Vojvodine
KPS	Karnofsky performance status (skor)
LGG	Nisko-gradusni glijani tumor (<i>Low grade glioma</i>)
Lip	Lipidi
MRI	Magnetno rezonanti imidžing
MRS	Magnetno rezonantna spektroskopija
NAA	N-acetil-aspartat
OAT	Oralna antikoagulantna terapija
OETA	Opšta endotrahealna anestezija
PCNSL	Primarni limfom centralnog nervnog sistema
PET	Pozitronsko emisiona tomografija
PH	Patohistološki (nalaz ili analiza)
PMR	Perfuzioni imidžing magnetnom rezonancijom
PT	Protrombinsko vreme krvarenja
aPTT	Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme krvarenja
SZO	Svetska Zdravstvena Organizacija

8.2. Prilozi

Prilog 1. Informacija za pacijenta

Istraživač: Asist. dr Bojan Jelača

Zdravstveni centar: Klinički centar Vojvodine
Klinika za neurohirurgiju
Hajduk Veljkova 1, 21000 Novi Sad
021/521-745

Informacija za pacijenta

Naziv studije: Dijagnostički značaj i pouzdanost stereotaksične biopsije u tretmanu pacijenata sa tumorima mozga

Poštovani/a,

Pozivam Vas da učestvujete u kliničkom ispitivanju u okviru Doktorskih akademskih studija, tokom koga će se ispitivati pouzdanost stereotaksične biopsije tumora mozga kao procedure pomoću koje se neposredno postavlja patohistološka dijagnoza sa najmanjim rizicima.

Činjenica da Vam je prema do sada načinjenim dijagnostičkim procedurama dijagnostikovana tumorska lezija mozga i da prema jasnim indikacijama ordinirajućeg neurohirurga postoji potreba za preciznom patohistološkom verifikacijom pre bilo kakve odluke o daljem lečenju Vas čini kandidatom za učestvovanje u ovom istraživanju.

Da biste doneli odluku o tome da li želite da učestvujete, molim Vas da pažljivo pročitate informacije u daljem tekstu. Morate biti sigurni da ste razumeli moguće koristi i rizike ispitivanja kako biste mogli doneti odluku baziranu na dovoljnom broju informacija. Ukoliko, nakon što pročitate Informaciju za pacijenta, budete imali nekih nejasnoća ili pitanja u vezi sa ovim ispitivanjem,

molim Vas da ih bez oklevanja iznesete i dobićete jasan i precizan odgovor. U slučaju da pri prijemu u bolnicu niste bili u mogućnosti da donesete odluku a da je Vaš zakonski zastupnik umesto Vas odlučio da učestvujete u ovoj studiji, moraćete da potpišete Obrazac informisanog pristanka kada budete u stanju da donesete takvu odluku, kako biste nastavili sa učešćem u ovoj studiji.

Ovu studiju je odobrio Etički komitet ove institucije.

Studija će se sprovoditi u skladu sa zakonima i propisima kojima se uređuje oblast kliničkog istraživanja.

Vaše učestvovanje u studiji je dobrovoljno. Ukoliko se odlučite da učestvujete u studiji, a nakon toga promenite mišljenje, takva odluka neće imati apsolutno nikakve posledice po vaš dalji tretman.

■ Informacije o bolesti

Prema dostupnim podacima u Srbiji je prethodne godine incidenca bila 12 pacijenata sa malignim tumorima mozga na 100 000 stanovnika. Pomenute vrste tumora se najčešće javljaju između četvrte i sedme decenije života i u odnosu na druge neoplazme mogu različito da utiču na morbiditet i mortalitet kod pacijenata. U proteklih nekoliko decenija došlo je do značajnog napredka na polju razumevanja tumorskih ćelija a takođe i do razvoja različitih modaliteta dijagnostike i lečenja. Stoga, određene vrste tumora koje u prošlosti nisu bile dostupne hirurškom lečenju niti ciljanom onkološkom lečenju, sada možemo uspešno tretirati novorazvijenim radiohirurškim i adjuvantnim hemioterapijskim metodama.

Stereotaksična biopsija sa ramom je jedna od prvih minimalno invazivnih metoda usvojenih uopšte u neurohirurgiji, ali isto tako i metoda koja je opstala i nakon usvajanja i primene savremenih tehnoloških dostignuća. Ona se vremenom potvrdila kao metoda koja uz minimalnu invazivnost, morbiditet i mortalitet može obezbediti reprezentativne uzorke za patohistološku analizu. Iako su današnje radiološke tehnike veoma napredovale i daju nam mogućnost ne samo morfološkog, već funkcionalnog, biohemijskog i metaboličkog uvida

još uvek ne mogu u potpunosti da zamene patohistološku analizu što i uzimanje uzorka tumora čini nezamenjivim.

■ Svrha studije

Utvrđivanjem stepena mogućnost postavljanja patohistološke dijagnoze iz dobijenog materijala prilikom stereotaksične biopsije, korelacijom dobijenih rezultata sa prethodno načinjenom dijagnostikom i praćenjem postoperativnog statusa pacijenata, kao i utvrđivanjem prirode komplikacija nakon biopsije dobićemo dragocene informacije za dalje lečenje pacijenata.

■ Učesnici

Ova klinička studija će se sprovesti u okviru Kliničkog centra Vojvodine na Klinici za neurohirurgiju, Urgentnom centru, Centru za radiologiju i Centru za patologiju. Ukupno će učestvovati 35 pacijenata. Studija će obuhvatiti muškarce i žene starije od 18 godina, kojima je prema dostupnim radiološkim metodama dijagnostikovani tumor mozga a od strane ordinirajućeg neurohirurga i stručnog kolegijuma neurohirurške klinike postavljena indikacija za stereotaksičnu biopsiju radi patohistološke verifikacije.

■ Studijske procedure

Većina studijskih procedura koje se sprovode u ovom ispitivanju, su deo rutinske zdravstvene usluge koju biste inače dobili od trenutka prijema u bolnicu do trenutka kada iz nje budete otpušteni.

■ Predstudijska procena

Po Vašem dolasku u Urgentni centar ili Polikliničku službu bićete pregledani od strane lekara koji će obaviti razgovor i pregled, nakon čega će se proveriti do tada načinjena dijagnostika te će se imati orijentacija o tome da li ste kandidat za učestvovanje u studiji. Kada budete primljeni na Klinikum za neurohirurgiju

sprovešće se po potrebi dodatna dijagnostika i preoperativna priprema za samu stereotaksičnu proceduru. Nakon što se saglasite da učestvujete u ovoj studiji i date svoj pisani informisani pristanak uključujete se u studiju.

■ Procedure tokom studije

Nakon standardne preoperativne pripreme pacijent se uvodi u opštu anaesteziju, te se postavlja stereotaksični ram i pacijent se pozicionira na apratu za kompjuterizovanu tomografiju (CT) pri čemu je glava rigidno fiksirana. Načini se CT pregled glave nativno i potom sa intravenskom aplikacijom kontrastnog sredstva. Neurohirurg nadgleda ovu proceduru kako bi se uverio da je stereotaksični ram dobro pozicioniran i da su svi markeri vidljivi na snimcima. Potom neurohirurg i radiolog određuju koordinate tačke od interesa u samoj leziji dok se za to vreme pacijent transportuje u operacionu salu. Nakon pozicioniranja i osiguravanja pacijenta sledi delimično brijanje poglavine, pravljenje incizije mekih tkiva, trepanskog otvora i incizija tvrde moždane ovojnice. Sledi aspiraciona biopsija prema izračunatim kordinatama, uzimanje materijala za eks tempore i definitivnu patohistološku analizu. Rana se ušiva po slijevima, koža se ušiva intradermalnim šavom. Kontrolni CT pregled se pravi neposredno po završetku intervencije ili narednog dana, u zavisnosti od intraoperativnih dešavanja. Pacijent se u slučaju povoljnog postoperativnog toka otpušta kući četvrtog ili petog dana nakon biopsije.

■ Koristi

Nema nikakve garancije da će pacijent imati direktne koristi od ovog istraživanja, međutim definitivna patohistološka analiza nakon biopsije za pacijenta lično je neophodna radi adekvatnog daljeg lečenja. Takođe rezultati ove kliničke studije mogu doprineti boljem razumevanju bolesti i postavljanju unapređenog protokola dijagnostike tumora mozga, te dovesti do unapređenja lečenja pacijenata u budućnosti.

■ Rizici

Rizik prilikom preoperativne pripreme se ne razlikuje u odnosu na bilo koju drugu standardnu zdravstvenu proceduru koja se svaki put sprovodi pre bilo kakve intervencije u opštoj anesteziji. Ona podrazumeva laboratorijske analize krvi i dodatnu radiološku dijagnostiku. Najčešće je snimanje mozga magnetnom rezonancom koje je bezbolno, bezbedno i zahteva mirovanje tokom snimanja oko 20 minuta. Snimanje magnetnom rezonancom ne podrazumeva izlaganje zračenju. Pregled magnetnom rezonancom nije dozvoljen ukoliko u vašem telu imate metalne delove koji su tu dospeli ili zbog lečenja ili zbog nezgode. Nakon operacije postoji mogućnost pojave bola na mestima na kojima je bio fiksiran stereotaksični ram. Takođe postoji mogućnost pogoršanja opšteg stanja i neurološkog statusa pacijenta. Detaljna analiza stanja pacijenta i eventualna korekcija laboratorijskih parametara pre izvođenja biopsije trebalo bi da dovede do značajnog smanjenja potencijalnog pogoršanja stanja zbog krvarenja na mestu biopsije ili oštećenja važnih neurovaskularnih elemenata tokom same procedure.

■ Dobrovoljno učešće i povlačenje iz studije

Vaše učešće u ovoj studiji je apsolutno dobrovoljno i anonimno. Možete da odbijete da učestvujete ili da se povučete iz studije u svakom trenutku, bez ikakve kazne ili gubitka beneficija na koje imate pravo. Ne morate da obrazložite svoje odbijanje ili povlačenje. Vaša odluka neće uticati ni na Vaše dalje lečenje niti na to kako se prema Vama odnose osobe koje Vas leče u bolnici.

■ Poverljiva priroda podataka

Ova studija će se vršiti i dobijeni rezultati koristiti isključivo u naučne svrhe. Za potrebe studije će se koristiti i podaci iz Vaše bolničke medicinske dokumentacije. Budući da je učešće anonimno, svi Vaši podaci ostaju tajni i neće postojati mogućnost da budete prepoznati iz informacija koje proisteknu iz ove studije.

■ Troškovi i naknada

Nećete biti plaćeni za svoje učešće u studiji. Celokupna priprema i sama procedura stereotaksične biopsije koja je u vezi sa ovom studijom neće Vam biti naplaćena.

■ Dodatne informacije

Ukoliko imate bilo kakva pitanja ili nedoumice koje su u vezi sa ovom studijom ili vašim trenutnim stanjem, nemojte se ustručavati da ih iznesete. Pitanja možete postavljati pre nego što budete uključeni u studiju, u toku boravka na klinici ili nakon otpusta na polikliničkoj kontroli kao i na dole navedene kontakte. Ukoliko se niste saglasili da učestvujete u studiji, takođe imate pravo da dobijete odgovore na vaša pitanja bez ikakve razlike u odnosu na učesnike u studiji.

Asist. dr Bojan Jelača

Klinički centar Vojvodine

Klinika za neurohirurgiju

Hajduk Veljkova 1, 21000 Novi Sad

Tel.: 021/521-745, 021/484-3490

Saglasnost pacijenta o učestvovanju u studiji

Naziv studije: Dijagnostički značaj i pouzdanost stereotaksične biopsije u tretmanu pacijenata sa tumorima mozga

Pročitao/la sam i razumeo/la svrhu studije kao i moguće koristi i rizike od učešća u studiji. Mogu da potvrdim da mi je studija objašnjena. Imao/la sam prilike da postavim pitanja i na svoja pitanja sam dobio/la zadovoljavajuće odgovore.

Svestan/svesna sam toga da:

- mogu dobrovoljno i anonimno učestvovati u studiji, ali isto tako i slobodno odustati od učešća u svakom trenutku, bez obrazlaganja moje odluke,
- ukoliko donesem odluku da ne učestvujem ili da napustim ispitivanje, neću snositi nikakve posledice i ta moja odluka neće uticati na dalji tok i ishod lečenja,
- Moja anonimnost i povreljivost podataka u ovom ispitivanju je garantovana,
- Dobijeni podaci će biti korišćeni isključivo za potrebe ove studije
- Svojim potpisom dajem saglasnost za učešće u ovoj studiji. Dobio/la sam primerak Informacije za pacijenta, i svestan/svesna sam da ću dobiti primerak ove potpisane saglasnosti.

Pacijent:

Ime i prezime štampanim slovima	Potpis	Datum
------------------------------------	--------	-------

Ja, dole potpisani, u potpunosti sam objasnio relevantne detalje i odgovorio na postavljena pitanja o ovoj studiji gore navedenoj osobi.

Istraživač:

Ime i prezime štampanim slovima	Potpis	Datum
------------------------------------	--------	-------

Prilog 2. Informacija za zastupnika pacijenta

Istraživač: Asist. dr Bojan Jelača

Zdravstveni centar: Klinički centar Vojvodine
Klinika za neurohirurgiju
Hajduk Veljkova 1, 21000 Novi Sad
021/521-745

Informacija za zastupnika pacijenta

Naziv studije: Dijagnostički značaj i pouzdanost stereotaksične biopsije u tretmanu pacijenata sa tumorima mozga

Ime i prezime pacijenta

Poštovani/a,

Gore navedeni pacijent se poziva da učestvuje u kliničkom ispitivanju u okviru Doktorskih akademskih studija, tokom koga će se ispitivati pouzdanost stereotaksične biopsije tumora mozga kao procedure pomoću koje se neposredno postavlja patohistološka dijagnoza sa najmanjim rizicima.

Činjenica da je navedenom pacijentu prema do sada načinjenim dijagnostičkim procedurama dijagnostikovana tumorska lezija mozga i da prema indikacijama ordinirajućeg neurohirurga postoji potreba za preciznom patohistološkom verifikacijom pre bilo kakve odluke o daljem lečenju ga čini kandidatom za učestvovanje u ovom istraživanju.

Da biste doneli odluku o tome da li želite da navedeni pacijent učestvuje, molim Vas da pažljivo pročitate informacije u daljem tekstu. Morate biti sigurni da ste razumeli moguće koristi i rizike ispitivanja kako biste mogli doneti odluku baziranu na dovoljnom broju informacija. Ukoliko, nakon što pročitate prilog sa informacijama, budete imali nekih nejasnoća ili pitanja u vezi sa ovim

ispitivanjem, molim Vas da ih bez oklevanja iznesete i dobićete jasan i precizan odgovor.

Ovu studiju je odobrio Etički komitet ove institucije.

Studija će se sprovoditi u skladu sa zakonima i propisima kojima se uređuje oblast kliničkog istraživanja.

Učestvovanje u studiji je dobrovoljno. Ukoliko se odlučite da učestvujete u studiji, a nakon toga promenite mišljenje, takva odluka neće imati apsolutno nikakve posledice po vaš dalji tretman.

■ Informacije o bolesti

Prema dostupnim podacima u Srbiji je prethodne godine incidenca bila 12 pacijenata sa malignim tumorima mozga na 100 000 stanovnika. Pomenute vrste tumora se najčešće javljaju između četvrte i sedme decenije života i u odnosu na druge neoplazme mogu različito da utiču na morbiditet i mortalitet kod pacijenata. U proteklih nekoliko decenija došlo je do značajnog napredka na polju razumevanja tumorskih ćelija a takođe i do razvoja različitih modaliteta dijagnostike i lečenja. Stoga, određene vrste tumora koje u prošlosti nisu bile dostupne hirurškom lečenju niti ciljanom onkološkom lečenju, sada možemo uspešno tretirati novorazvijenim radiohirurškim i adjuvantnim hemioterapijskim metodama.

Stereotaksična biopsija sa ramom je jedna od prvih minimalno invazivnih metoda usvojenih uopšte u neurohirurgiji, ali isto tako i metoda koja je opstala i nakon usvajanja i primene savremenih tehnoloških dostignuća. Ona se vremenom potvrdila kao metoda koja uz minimalnu invazivnost, morbiditet i mortalitet može obezbediti reprezentativne uzorke za patohistološku analizu.

Iako su današnje radiološke tehnike veoma napredovale i daju nam mogućnost ne samo morfološkog, već i funkcionalnog, biohemijskog i metaboličkog uvida još uvek ne mogu u potpunosti da zamene patohistološku analizu što i uzimanje uzorka tumora čini nezamenjivim.

■ Svrha studije

Utvrđivanjem stepena mogućnost postavljanja patohistološke dijagnoze iz dobijenog materijala prilikom stereotaksične biopsije, korelacijom dobijenih rezultata sa prethodno načinjenom dijagnostikom i praćenjem postoperativnog statusa pacijenata, kao i utvrđivanjem prirode komplikacija nakon biopsije dobićemo dragocene informacije za dalje lečenje pacijenata.

■ Učesnici

Ova klinička studija će se sprovesti u okviru Kliničkog centra Vojvodine na Klinici za neurohirurgiju, Urgentnom centru, Centru za radiologiju i Centru za patologiju. Ukupno će učestvovati 35 pacijenata. Studija će obuhvatiti muškarce i žene starije od 18 godina, kojima je prema dostupnim radiološkim metodama dijagnostikovao tumor mozga a od strane ordinirajućeg neurohirurga i stručnog kolegijuma neurohirurške klinike postavljena indikacija za stereotaksičnu biopsiju radi patohistološke verifikacije.

■ Studijske procedure

Većina studijskih procedura koje se sprovode u ovom ispitivanju, su deo rutinske zdravstvene usluge koju se inače dobija od trenutka prijema u bolnicu do trenutka kada iz nje pacijent bude otpušten.

■ Predstudijska procena

Po dolasku pacijenta u Urgentni centar ili Polikliničku službu biće pregledan od strane lekara koji će obaviti razgovor i pregled, nakon čega će se proveriti do tada načinjena dijagnostika te će se imati orijentacija o tome da li je pacijent kandidat za učestvovanje u studiji. Kada pacijent bude primljen na Kliniku za neurohirurgiju sprovešće se po potrebi dodatna dijagnostika i preoperativna priprema za samu stereotaktičnu proceduru. Nakon što se saglasite da učestvujete u ovoj studiji i date svoj pisani informisani pristanak pacijent se uključuje u studiju.

■ Procedure tokom studije

Nakon standardne preoperativne pripreme pacijent se uvodi u opštu anaesteziju, te se postavlja stereotaksični ram i pacijent se pozicionira na apratu za kompjuterizovanu tomografiju (CT) pri čemu je glava rigidno fiksirana. Načini se CT pregled glave nativno i potom sa intravenskom aplikacijom kontrastnog sredstva. Neurohirurg nadgleda ovu proceduru kako bi se uverio da je stereotaksični ram dobro pozicioniran i da su svi markeri vidljivi na snimcima. Potom neurohirurg i radiolog određuju koordinate tačke od interesa u samoj leziji dok se za to vreme pacijent transportuje u operacionu salu. Nakon pozicioniranja i osiguravanja pacijenta sledi delimično brijanje poglavine, pravljenje incizije mekih tkiva, trepanškog otvora i incizija tvrde moždane ovojnice. Sledi aspiraciona biopsija prema izračunatim kordinatama, uzimanje materijala za eks tempore i definitivnu patohistološku analizu. Rana se ušiva po slijevima, koža se ušiva intradermalnim šavom. Kontrolni CT pregled se pravi neposredno po završetku intervencije ili narednog dana, u zavisnosti od intraoperativnih dešavanja. Pacijent se u slučaju povoljnog postoperativnog toka otpušta kući četvrtog ili petog dana nakon biopsije.

■ Koristi

Nema nikakve garancije da će pacijent imati direktne koristi od ovog istraživanja, međutim definitivna patohistološka analiza nakon biopsije za pacijenta lično je neophodna radi daljeg adekvatnog lečenja. Takođe rezultati ove kliničke studije mogu doprineti boljem razumevanju bolesti i postavljanju unapređenog protokola dijagnostike tumora mozga, te dovesti do unapređenja lečenja pacijenata u budućnosti.

■ Rizici

Rizik prilikom preoperativne pripreme se ne razlikuje u odnosu na bilo koju drugu standardnu zdravstvenu proceduru koja se svaki put sprovodi pre bilo kakve intervencije u opštoj anesteziji. Ona podrazumeva laboratorijske analize krvi i dodatnu radiološku dijagnostiku. Najčešće je snimanje mozga magnetnom rezonancom koje je bezbolno, bezbedno i zahteva mirovanje tokom snimanja

oko 20 minuta. Snimanje magnetnom rezonancom ne podrazumeva izlaganje zračenju. Pregled magnetnom rezonancom nije dozvoljen ukoliko u vašem telu imate metalne delove koji su tu dospeli ili zbog lečenja ili zbog nezgode. Nakon operacije postoji mogućnost pojave bola na mestima na kojima je bio fiksiran stereotaksični ram. Takođe postoji mogućnost pogoršanja opšteg stanja i neurološkog statusa pacijenta. Detaljna analiza stanja pacijenta i eventualna korekcija laboratorijskih parametara pre izvođenja biopsije trebalo bi da dovede do značajnog smanjenja potencijalnog pogoršanja stanja zbog krvarenja na mestu biopsije ili oštećenja važnih neurovaskularnih elemenata tokom same procedure.

■ Dobrovoljno učešće i povlačenje iz studije

Učešće pacijenta uključenog u studiju je apsolutno dobrovoljno. Čak i ako ste potpisali Obrazac informisanog pristanka, on/ona ili Vi kao njegov/njen zakonski zastupnik možete da odbijete njegovo/njeno dalje učešće ili da se povučete iz studije u svakom trenutku, bez ikakve kazne ili gubitka beneficija na koje on/ona ima pravo. Vi ili on/ona ne mora obrazložiti svoje odbijanje ili povlačenje. Vaša/njegova/njena odluka neće uticati ni na njegovo/njeno dalje lečenje niti na to kako se prema njemu/njoj odnose osobe koje ga/je leče u bolnici.

■ Poverljiva priroda podataka

Ova studija će se vršiti i dobijeni rezultati koristiti isključivo u naučne svrhe. Za potrebe studije će se koristiti i podaci iz bolničke medicinske dokumentacije. Budući da je učešće anonimno, svi podaci ostaju tajni i neće postojati mogućnost da bilo ko bude prepoznat iz informacija koje proisteknu iz ove studije.

■ Troškovi i naknada

Pacijent neće biti plaćen za učešće u studiji. Celokupna priprema i sama procedura stereotaksične biopsije koja je u vezi sa ovom studijom neće se takođe ne naplaćuje.

■ Dodatne informacije

Ukoliko imate bilo kakva pitanja ili nedoumice koje su u vezi sa ovom studijom ili trenutnim stanjem pacijenta, nemojte se ustručavati da ih iznesete. Pitanja možete postavljati pre nego što se pacijent uključi u studiju, u toku hospitalizacije ili nakon otpusta na polikliničkoj kontroli kao i na dole navedene kontakte.

Asist. dr Bojan Jelača

Klinički centar Vojvodine

Klinika za neurohirurgiju

Hajduk Veljkova 1, 21000 Novi Sad

Tel.: 021/521-745, 021/484-3490

Saglasnost o učestvovanju u studiji

Naziv studije: Dijagnostički značaj i pouzdanost stereotaksične biopsije u tretmanu pacijenata sa tumorima mozga

Pročitao/la sam i razumeo/la svrhu studije kao i moguće koristi i rizike od učešća u studiji. Mogu da potvrdim da mi je studija objašnjena. Imao/la sam prilike da postavim pitanja i na svoja pitanja sam dobio/la zadovoljavajuće odgovore.

Svestan/svesna sam toga da:

- pacijent uključen u studiju može slobodno učestvovati, ali isto tako i slobodno napustiti studiju u svako doba, bez obrazlaganja takve odluke,
- ukoliko ja ili pacijent uključen u studiju donesemo odluku da ne učestvuje ili da napusti ispitivanje, on/ona neće snositi nikakve posledice i ta odluka neće uticati na dalji tok i ishod lečenja,
- anonimnost i povreljivost podataka u ovom ispitivanju je garantovana,
- dobijeni podaci će biti korišćeni isključivo za potrebe ove studije

Ovim dajem svoju saglasnost da dole navedeni pacijent bude učesnik u ovoj studiji. Dobio/dobila sam primerak Informacije za zastupnika pacijenta i svestan/svesna sam da ću dobiti primerak potpisane saglasnosti.

Ime i prezime pacijenta

Zastupnik pacijenta:

Ime i prezime
štampanim slovima

Potpis

Datum

Ja, dole potpisani, u potpunosti sam objasnio relevantne detalje i odgovorio na postavljena pitanja o ovoj studiji gore navedenoj osobi.

Istraživač:

Ime i prezime
štampanim slovima

Potpis

Datum