

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uporedna analiza klini ko-radiološke prezentacije, histološkog nalaza i operativnog ishoda tumora moždanog stabla”

kandidata mr dr Nikole Repca, zaposlenog u Klinici za neurohirurgiju Klini kog centra Srbije u Beogradu, kao lekar specijalista neurohirurgije. Mentor je Doc. dr Goran Tasi (Klinika za neurohirurgiju Klini kog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu).

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Branko urovi , redovni profesor Medicinskiog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurohirurgiju Klini kog centra Srbije
2. Prof. dr Lukas Rasuli , vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, Klinika za neurohirurgiju Klini kog centra Srbije
3. Prof dr Dragan Pavlovi , redovni profesor Fakulteta za specijalnu edukaciju u rehabilitaciju, Univerziteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicnskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Nikole Repca napisana je na 164 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 12 grafikona, 32 tabele i 6 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korištenih u tekstu.

U **uvodu** je definisan značaj tumora moždanog stabla u ljudskoj populaciji. Navedeni su dosadašnji rezultati istraživanja o anatomiji, hirurgiji i patologiji tumora moždanog stabla. Otuda se u odnosu prema nervnom tkivu i površini moždanog stabla razlikuju dve osnovne grupe primarnih glioma moždanog stabla: intrinzični (endofitni), intratrunkalni, intraaksijalni i egzofitni (ekstrinzični).

Prikazana su aktuelna saznanja o nastanku, specifičnosti i modelu rasta tumora moždanog stabla. Preliminarna istraživanja pokazuju značajno grupisanje mikroglije i makrofaga od strane glioma. Nasuprot upali centralnog nervnog sistema, mikroglija povezana sa tumorom mozga nije aktivna u podsticanju efikasnog antitumorskog T - ćeljskog odgovora. CSC hipoteza se zasniva na ideji da sve kancer proliferativne ćelije nemaju jednak potencijal, i da ćelije sa većom sposobnosti da proliferišu i formiraju nove tumore imaju fenotipska i funkcionalna svojstva kao NSCS. Tokom proteklih nekoliko godina, više istraživača je pokazali da CSC izolovani od ljudskog glijalnog tumora (glioma i ependimoma) prolaze faze samoonavljanja, multilociranja i diferencijacije ćelija, slično normalnom neuronskom stablu i prekursorima ćelijama. Klasifikovanje u tumorske subgrupe predstavlja osnov za definitivnu hiruršku procenu i specifikaciju apsolutnih i relativnih (diskutabilnih) indikacija za hirurško lečenje. Moguće je dosta dobro razlikovati subgrupe tumora kod kojih je hirurška resekcija izvodljiva i donosi značajnu korist bolesniku od onih kod kojih hirurški pokušaji nemaju opravdanje. Takođe, definisanje morfološko-kliničkog tipa tumora određuje izbor optimalnog termina za operaciju, izbor najbezbednijeg i najkraćeg hirurškog pristupa i racionalnu odluku o stepenu radikalnosti prilikom odstranjivanja tumorske mase. Opšta definicija fokalnih tumora moždanog stabla je data na osnovu dijagnostičkih neurovizualizacionih kriterijuma, a razlikovanje dva tipa nodularnih tumora je izvedeno na osnovu mikroskopskih analiza post mortem, te naizgled postoji izvestan stepen terminološke konfuzije. Može biti da

neuroradiološki vi en “edem” u susedstvu tumorskog nodulusa u stvarnosti odgovara tumorskoj infiltraciji vi enoj pod mikroskopom. S druge strane, neki autori su skloni da pod difuznim tumorima podrazumevaju i “fokalne” tumore koji su udruženi sa širokim poljem vidljivog edema. Sa prakti nog hirurškog stanovišta, ini nam se racionalnim da se fokalni tumori sa infiltrativnim rastom smatraju kao prelazna forma izme u jasno difuznih i pravih fokalnih tumora. To me utim otvara i pitanje stepena diskriminativnosti neurovizualizacionih tehnika koje aktuelno stoje na raspolaganju.

Ciljevi rada su precizno definisani. Radna hipoteza istraživanja je bila da su klini ko radiološka prezentacija i histološki tip tumora moždanog stabla prediktori kvaliteta života operisanih bolesnika. Ciljevi sutridje su bili: a). ispitivanje prediktora preživljavanja u odnosu na radiološku prezentaciju, histološki tip i metodu le enja, kao i b). ispitivanje prediktora kvaliteta života bolesnika.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno u Klinici za neurohirurgiju KCS, gde su svih 51 pacijenata bili hospitalizovani i operisani u priodu od 1.01.1996 do 31.12.2012 godine. U studiju su klju eni pacijenti sa histološki verifikovanim primarnim tumorom moždanog stabla. Na osnovu analize podataka dobijenih prilikom uzimanja anamneze izdvojene su oblasti po grupama: demografski podaci, inicijalni simptomi, inicijalni znaci, neuroradiološke karakteristike (CT i MR mozga), lokalizacija, vrsta le enja, histološki tip tumora, period pra enja, stanje bolesnika vrednovano vrednostima Karnofski indeksa na po etku i na kraju pra enja. Komparativna analiza zasnovana je na utvr ivanju razlike u klini koj prezentaciji u zavisnosti od lokalizacije tumora, radikalnosti hirurške resekcije, dužini i kvalitetu preživljavanja, koriš enju intraoperativniog monitoringa, prisutnosti odloženog neurološkog deficita i periodu preživljavanja, upore ivanjem sa do sada publikovanim modelima u do sada publikovanim asopisima in extenso. U studiji su koriš ene metode deskriptivne i analiti ke statistike.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaklju ci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 369 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Iako su tumori moždanog stabla heterogeni po modelu rasta i lokalizaciji, precizna neuroradiološka dijagnoza je neophodna radi planiranja operacije u cilju spremanja dodatnog neurološkog deficita. Precizna histološka verifikacija omogućava predviđanje modela rasta i određuje protokol daljnjeg liječenja.

Difuzni gliomi moždanog stabla ne "poštuju" anatomske barijere (jedra kranijalnih nerava i nervne puteve) i dominantno su visokog stepena maligniteta. Low grade gliomi moždanog stabla kod odraslih imaju fokalni rast, tako da hirurška redukcija tumorske mase bez insistiranja do u zdravo, omogućava dugovremensko preživljavanje bez potrebe za adjuvantnim onkološkim protokolom i bez dodatnog neurološkog deficita.

Ataksija i alterni sindrom kao dominantni inicijalni znaci tumora lokalizovanih u ponto-medularnom spoju su prediktori lošeg ishoda ($p < 0.01$).

Hipodenzni ograničeni tumori koji se ne prebojavaju kontrastom lokalizovani u ponsu, bez pratećeg piramidnog deficita su karakteristika low grade histološke grupe tumora ($p < 0.01$). Tumori koji se dobro prebojavaju kontrastom i bez jasne granice prema okolnom tkivu uz prisutnu kliničku prezentaciju ataksije, alternog sindroma i piramidnog deficita su tipični za histološku grupu astrocitoma gradus IV ($p < 0.01$).

Karnofsky index na kraju praćenja je znatno viši u grupi pacijenata sa tumorom histološke klasifikacije gradus I-II lokalizovane u ponsu sa egzofizičnom komponentom, kod kojih je hirurški opseg podrazumevao redukciju bez dodatne zračenja i hemioterapije ($p = 0.003$).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Gliomi čine 40-60% svih primarnih tumora mozga (Jallo GI 2004; Grimm SA 2013). Gliomi moždanog stabla čine 1% moždanih tumora odraslih i 10% svih moždanih tumora pedijatrijskog uzrasta. Inicijalna prezentacija ovih tumora je predstavljena sa dva pika incidence : 4 – 13 godina i četvrta decenija života (Guillamo JS 2001;

Donaldson SS 2006; Ueoka DI 2009). Gliomi mozga supratentorijalno lokalizovani imaju bolju prognozu kod dece nego kod odraslih, osim glioma lokalizovanih u predelu moždanog stabla gde je preživljavanje u dečijem uzrastu znatno kraće nego kod odraslih (Laigle-Donadey F 2008; Salmaggi A 2008; Ahmed KA 2013; Babu R 2013). Obzirom da rezultati brojnih autora pokazuju da prebojavanje tumora kontrastom nije apsolutno znak lošeg ishoda, snimanje mozga MRI nije dominantan dijagnostički protokol za tumora moždanog stabla (Farmer JP 2001; Guillamo JS 2001; Jallo GI 2004; Jallo G 2006; Ueoka DI 2009). Potvrda specifičnosti glioma moždanog stabla je i u činjenici da se difuzni gliomi moždanog stabla slabo prebojavaju kontrastom (Donaldson SS 2006; Kesari S 2008; Dellaretti M 2012). Kratak vremenski interval između nastanka simptoma i postavljanja dijagnoze, prisustvo intratumorske nekroze i histološka verifikacija visokogradusnog glioma moždanog stabla su prediktori kraćeg vremena preživljavanja (Guillamo JS 2001; Kesari S 2008; Ueoka DI 2009; Reyes-Botero G 2012). U našoj seriji (51 pacijent) prosečno trajanje simptoma pre prijema u bolnicu iznosilo je $6,2 \pm 6,5$ meseci sa medijanom 3 meseca. Minimalno trajanje bilo je 0,5 meseci dok je maksimalno trajanje bilo 36 meseci. Najčešći inicijalni simptom bio hemipareza (68,6%), zatim alterni sindrom (43,1%) i pareza n. VII (35,3%) dok je najređa bila hemiplegija (9,8%). Kod pacijenata (9-17,6%) sa smrtnim ishodom dominirala je ataksija kao inicijalni simptom (HR 5.546 – $p=0.012$). Uzrast ispod 40 godina, trajanje simptoma duže od 3 meseca pre postavljanja dijagnoze, Karnofski skor iznad 70, odsustvo nekroze i prebojavanja kontrastom na snimku MRI mozga i low grade tip tumora su indikatori dugovremenskog preživljavanja pacijenata sa gliomomima moždanog stabla (Salmaggi A 2008). Hirurški standard podrazumeva što radikalnije odstranjenje tumora bez dodatnog neurološkog deficita (Jallo GI 2004; Grimm SA 2013). U našoj seriji 48 pacijenata je operisano (94,1%), u 39 slučajeva (76,5%) je opseg operacije do nivoa redukcije. Histološka verifikacija tumora moždanog stabla je otežana zbog male količine ili nereprezentativnog dela uzetog tkiva, naročito u slučaju stereotaksičke biopsije, tako da potreba za korektnom histološkom dijagnozom nameće direktnu hirurgiju kao metodu izbora (Ueoka DI 2009; Reyes-Botero G 2012; Kickingereder P 2013). Hundesberger prikazuje seriju od 21 pacijenta sa gliomima moždanog stabla koji su se inicijalno prezentovali ataksijom, ispadom n. okulomotorijusa, nestabilnošću u pri hodu i hemiparezom. Pacijenti sa malignim gliomima

su bili stariji (48 god) prose no vreme preživljavanja iznosilo je 5.8 meseci u odnosu na grupu pacijenata sa gliomima nižeg stepena maligniteta (34 god) kod kojih je prose no preživljavanje iznosilo 24.1 mesec (Hundsberger T 2014). U našoj seriji od 51 pacijenta 62.7% su bila muškog pola, a 37,3% ženskog pola, prose ne starosti $30,6 \pm 19,3$ godina. U uzrastu $38,2 \pm 17,9$ godina dominira visokogradusni tip glioma (As. gr. III i IV) ($p=0.017$). Dok histološki tip As. gr. I-II dominantan u mla em uzrastu $25,4 \pm 17,4$ godina ($p=0.045$), sa lokalizacijom u ponsu – ($p=0.021$) i prisutnom egzofiti nom komponentom ($p=0.049$).

Protkol le enja malignih glioma moždanog stabla podrazumeva pored što radikalnije resekcije i primenu zra ne terapije u pojedina nim dozama od 2Gy do opsega od 50 – 55 Gy (Ruben JD 2006; Sharma MS 2008; Mayo C 2010). U našoj seriji od ukupnog broja pacijenata (51) - radioterapijski protkol je sproveden kod 28 pacijenata – kod svih kod kojih je opseg operacije podrazumevao biopsiju, kod 19 pacijenata kod kojih je opseg operacije podrazumevao redukciju (48,7%) i kod 2 od 3 pacijenta koji nisu hirurški le eni. 9 pacijenata (17,6%) je tokom perioda pra enja egzitiralo. Sedam pacijenata je umrlo u prva dva meseca, dok je osmi pacijent umro u petom mesecu po operaciji, a deveti pacijent u 36 mesecu nakon operacije. Šestomese no preživljavanje, isto kao i jednogodišnje i dvogodišnje iznosi 84,3%, dok je trogodišnje preživljavanje 81,5%. Ruben naglašava da hemoterapija posle zra enja pove ava rizik od radionekroze petostruko (Ruben JD 2006)

D) Objavljen rad koji ini deo doktorske disertacije

1. Tasi G, **Repac N**, Nikoli I, Bogosavljevi V, Š epanovi V, Jani ijevi A, Eri -Nikoli A, Rasuli L. ADULT BRAINSTEM GLIOMAS - RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 51 PATIENTS. Turkish Neurosurgery. DOI: [10.5137/1019-5149.JTN.16488-15.1](https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.16488-15.1)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Uporedna analiza kliničke prezentacije, histološkog nalaza i operativnog ishoda tumora moždanog stabla**” dr Nikole Repca predstavlja originalni naučni doprinos.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu rezultata istraživanja kandidat je postavio “model malignog tumora moždanog stabla”: muškarac, preko 40 godina starosti kod koga je neuroradiološki dokazan difuzni tumor stabla koji se dobro prebojava kontrastom, bez jasne granice, inicijalno prezentovan ataksijom, alternim sindromom i hemiparezom ($p < 0.01$)

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veće u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nikole Repca i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.05. 2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Branko Petrović

Prof. dr Lukas Rasuli

Prof. dr Dragan Pavlović

Mentor:

Doc. dr Goran Tasić
