

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 07.05.2015. godine, broj 4600/14, za završnu ocenu doktorske disertacije pod nazivom "Klini ke i patohistološke karakteristike i terapijski protokol atipi nih i anaplasi nih meningeoma", kandidata dr Ivana Piš evi a mr sci, odre ena je Komisija u sastavu:

1. Prof. Dr Miodrag Raki -Klinika za neurohirurgiju, Klini ki centar Srbije u Beogradu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. Dr Milica Skender-Gazibara-Institut patologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. Dr Miroslav Samardži -Profesor u penziji

Mentor doktorske disertacije je Prof. Dr Danica Gruji i -Klinika za neurohirurgiju, Klini ki centar Srbije u Beogradu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi Komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

IZVEŠTAJ

Doktorska disertacija pod nazivom „Klini ke i patohistološke karakteristike i terapijski protokol atipi nih i anaplasi nih meningeoma” sastoji se iz sedam poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Materijal i metode istraživanja, Rezultati rada, Diskusija, Zaklju ci i Literatura. Disertacija je napisana na 280 strana, sadrži 63 tabele, 22 grafikona i 32 slike. U poslednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 436 navoda.

UVOD se sastoji iz osamnaest delova. U prvom delu uvoda kandidat daje podatke o istorijatu meningeoma, embriologiji nastanka moždanih ovojnica kao i o epidemiologiji i etiološkim faktorima rizika za pojavu meningeoma. Tako e, u prvom delu uvoda kandidat daje detaljne podatke o evoluciji i genetci meningoma sa posebnim osvrtom

na genetske anomalije koje su registrovane kod atipnih i anaplastičnih meningeoma i koje su povezane sa progresijom meningeoma. U nastavku daje podatke o preživljavanju bolesnika sa meningeomima višeg stepena kao i o prognostičkim faktorima koji imaju uticaja na preživljavanje. U središnjem delu uvoda kandidat daje detaljne podatke o različitim klasifikacionim šemama koje su korišćene u gradiranju meningeoma svih tipova kao i razlikama između u klasifikacionih šema koje je objavila SZO, od prve iz 1979. godine do poslednje iz 2007. godine, sa posebnim akcentom na promenama histoloških karakteristika za gradiranje atipnih i anaplastičnih meningeoma. Kriterijumi za histopatološku dijagnostiku meningeoma uopšte, a naročito atipnih i anaplastičnih formi, esto su se menjali tokom prethodnih decenija. Pojedini od ovih kriterijuma su i u najnovijim klasifikacijama podložni subjektivnoj proceni patologa. Budući da su kriterijumi za histopatološko gradiranje meningeoma Klinike Mayo iz 1999. godine pokazali kao mnogo objektivniji od drugih prethodnih klasifikacionih sistema, oni su skoro u celini uključeni u revidiranu klasifikaciju tumora SZO iz 2000. godine i iz 2007. godine. U nastavku daje prikaz svih histoloških podtipova meningeoma naročito atipnih i anaplastičnih formi ovih tumora, sa osvrtom na mehanizam nastanka višestrukih, multiplih, meningeoma i citološki proliferativni potencijal kod ove vrste tumora, posebno meningeoma stepena II i stepena III. U poslednjoj trećini uvoda opisuje načine za postavljanje dijagnoze meningeoma, kao i različite modalitete lečenja, hirurške i nehirurške (zračenje terapija i terapija lekovima), atipnih i anaplastičnih meningeoma, uključujući i preoperativnu embolizaciju ovih tumora. Naročito detaljno se bavi prednostima rane primene zračenja terapije nakon hirurške intervencije kod atipnih i anaplastičnih meningeoma i njenom uticaju na dužinu slobodnog preživljavanja do pojave recidiva kao i na dužinu sveukupnog preživljavanja. U radu je kandidat, uvodnom delu i u rezultatima rada, koristio originalne snimke histopatoloških preparata kao i snimke CT, MR i DSA pacijenata iz analizirane grupe.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA Ciljevi istraživanja su jasno definisani i obuhvataju pre svega faktore koji utiču na tok bolesti i ishod lečenja kod atipnih i anaplastičnih meningeoma a odnose se na karakteristike bolesnika, karakteristike vezane za tumor, karakteristike vezane za hiruršku intervenciju, primenu zračenja terapije nakon operacije, na vreme proteklo od operacije tumora do pojave recidiva (simptomatskog i

asimptomatskog) i na dugovremensku prognozu bolesti. Na kraju, cilj rada je bio da se definiše i optimalni terapijski protokol u le enju atipi nih i anaplasi nih meningeoma na osnovu procene efektivnosti primenjenih terapijskih postupaka i procedura.

MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA Istraživanje je bilo retrospektivno a delimi no i prospektivnog karaktera u koje su bili uklju eni bolesnici sa atipi nim i anaplasi nim intrakranijalnim meningeomima koji su bili podvrgnuti hirurškom le enju na Klinici za neurohirurgiju KCS u Beogradu u periodu od 01. januara 1995. godine do 31. decembra 2006 godine. Period pra enja odnosio se na vreme od prve operacije do kraja perioda pra enja, zaklju no sa februarom mesecom 2012. godine, ili smrtnog ishoda. Dobijeni podaci su obra eni i prikazani tabelarno i grafi ki uz propratnu diskusiju istih a u zavisnosti od prirode posmatranih varijabli. Za deskripciju podataka kandidat je koristio tabelarno i grafi ko prikazivanje, mere centralne tendencije (aritmeti ka sredina i medijana) kao i mere varibijaliteta (standardna devijacija, koeficijent varijacije i standardna greška, minimalne i maksimalne vrednosti). Za me ugrupno pore enje razlike u estalosti pojedinih kategorija atributivnih obeležja koristio je Pearson-ov ² test, dok je za pore enje parametarskih obeležja posmatranja koriš en Student-ov t-test. Kod numeri kih ograni enja tablice dva puta dva primenjen je Fisher-ov test ta ne verovatno e. U tablicama kontigencije ve im od dva puta dva koriš ena je ANOVA (analiza varijanse) za proporcije (F koli nik). Kao neparametarske dopune kod nezavisnih uzoraka primenjen je Mann Whitney-ev U test sume rangova a kod zavisnih uzoraka Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova. U identifikaciji prediktora rezultuju ih obeležja primenjena je logisti ka regresija za binomne i multiple ishode. Analiza vremena preživljavanja kod bolesnika koji su obuhva eni i analizirani u ovom radu ura ena je po Kaplan-Meier metodi i Log rank testom a otkrivanje prediktora ishoda le enja koriš ena je Cox-ova proporcionalno hazardna regresiona metoda kao i metod logisti ke regresije sa Wald-ovim koeficijentom. U svim primenjenim analiti kim metodama nivo zna ajnosti je bio 0,05.

REZULTATI RADA Rezultati rada ove doktorske disertacije su podeljeni u deset delova: demografska analiza, klini ka slika, dijagnosti ke metode, karakteristike vezane za tumor, hirurgija, zra na terapija, recidiviranje i histološki tipovi tumora, analiza ishoda le enja, analiza preživljavanja Kaplan-Meier-ovom metodom i

identifikacija prognostičkih faktora Cox-ovim hazardnim modelom. Prikazani su u vidu 51 tabele, 22 grafikona i 3 slike uz propratni tekst, čiji sadržaj u potpunosti odgovara rezultatima i podacima iznetim u tabelama i grafikonima.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezoao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaključke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima većine drugih autora koji imaju isti naučni interes.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najvažniji zaključci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedeno je 436 bibliografskih jedinica iz stranih i domaćih publikacija, vankuverskim stilom.

B. Kratak opis postignutih rezultata:

U prvom delu rezultata rada izneti su demografski podaci u ispitivanoj grupi. Odnos muškaraca i žena je bio 1,06 : 1 u korist muškaraca. Srednje godine starosti u ovoj grupi bile su $56,32 \pm 11,493$ godine. Najviše bolesnika je bilo u šestoj i sedmoj deceniji života u vreme operacije, njih 67%. U nastavku prikazani su i rezultati eventualnog uticaja različitih starosnih grupa pacijenata na ishod operativnog lečenja. U delu rezultata rada koji govore o klinici kojim su bolesnici u analiziranoj grupi, kandidat saopštava podatke koji se odnose na neurološki nalaz na prijemu. Vidi se da je 38% bolesnika imalo lak neurološki deficit a da je njih 28% bilo bez neurološkog ispada.

Kandidat je za ocenu krajnjeg ishoda lečenja odnosno neurološkog nalaza na otpustu koristio Glasgow outcome score (GOS). Nakon sprovedenog hirurškog lečenja 36,7% bolesnika je bilo bez neurološkog ispada na otpustu, dok je lak neurološki deficit registrovan kod 32,2% operisanih pacijenata. Dalja analiza se odnosila na eventualni uticaj prisustva neurološkog deficita preoperativno, na krajnji ishod operativnog lečenja. Prikazani su, zatim, i podaci o zastupljenosti glavnih simptoma bolesti (fokalni simptomi i znaci povišenog intrakranijumskog pritiska) i uestalost javljanja pojedinih dominantnih znakova bolesti (epileptički napadi, motorni ispadi, poremećaji stanja svesti i prisustvo različitih oblika psihoorganskog sindroma) kao i analiza njihovog

uticaju na neurološki nalaz na otpustu. Izneti su i podaci o dužini trajanja tegoba pre postavljanja dijagnoze i njihovom uticaju na neurološki nalaz na otpustu. Vidi se da je vremenski period od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze odnosno sprovođenja operativnog lečenja relativno kratak, i da je kod 70% bolesnika u ovoj ispitivanoj grupi iznosio do tri meseca. Dalje, kandidat daje podatke o učestalosti javljanja različitih pratećih bolesti u ovoj grupi bolesnika (kardiovaskularne bolesti, respiratorna i gastrointestinalna oboljenja, poremećaji funkcije endokrinog sistema kao i bubrežna insuficijencija) i njihovom uticaju na krajnji ishod lečenja. U delu poglavlja rezultati rada koji se odnose na dijagnostičke procedure, koje su primenjene kod ovih bolesnika, prikazana je učestalost primene CT, MR i DSA u postavljanju dijagnoze.

U nastavku iznosi iscrpne podatke vezanih za karakteristike tumora, učestalosti javljanja ove dve vrste tumora u analiziranoj grupi, o njihovoj lokalizaciji, o učestalosti arahnoidne i uticaju histološkog tipa tumora, mesta pripoja i ograničenosti tumora prema moždanom tkivu na ishod operativnog lečenja.

U delu rezultata rada koji se odnose na hirurgiju, kandidat daje podatke o stepenu radikalnosti uklanjanja tumora po Simpson-ovoj skali i uticaju ekstenzivnosti hirurške resekcije na ishod operativnog lečenja, na načinu rešavanja mesta pripoja tumora i njenom uticaju na neurološki nalaz na otpustu. Ista analiza i poređenje je načinjeno i sa načinom rešavanja defekta tvrde moždane opne nakon operacije kao i sa resekcijom tumorom zahvaćenih koštanih struktura.

U nastavku prikazane su intraoperativne komplikacije, kao i opšte i neurohirurške komplikacije koje su se javljale u neposrednom postoperativnom toku i njihov uticaj na ishod lečenja i učestalost njihovog javljanja u odnosu na godine starosti bolesnika. Takođe, su izneti podaci o broju bolesnika kod kojih je primenjena zračenje na terapiju neposredno nakon operacije tumora kao i o broju operacija recidiva tumora. Potom su date vrednosti poređenja numeričkih i atributivnih osobina bolesnika u odnosu na tip meningeoma i njihov uticaj na ishod operativnog lečenja. U multivarijantnoj analizi ishoda lečenja najpre su precizno izdvojeni faktori koji su bitni za prognozu ishoda lečenja i dužinu preživljavanja bolesnika u analiziranoj grupi.

Analiza preživljavanja je izvršena po Kaplan-Meier metodi gde su grafički prikazani samo rezultati koji su bili statistički značajni dok su ostali, koji nisu bili značajni, pomenuti u tekstu. Na kraju je izvršena identifikacija prognostičkih faktora,

odnosno prediktora smrtnog ishoda, Cox-ovim hazardnim modelom gde su kao značajni izdvojeni: godine starosti bolesnika, histološki tip tumora, prisustvo opštih komplikacija, naročito respiratornih, primena zračne terapije nakon prve operacije kao i lokalizacija tumora.

C. Usporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

Dobijene rezultate istraživanja kandidat je uporedio i prokomentarisao sa podacima iz literature kao i neke specifičnosti ove serije pacijenata. Poznato je da se benigni meningeomi češće javljuju kod žena dok se atipične i anaplastične forme ovih tumora nešto više prisutnije kod muškaraca. U ovoj seriji odnos muškaraca prema pacijentima ženskog pola iznosio je 1,06:1, isto kao i u radu Jo-a i saradnika. U radu Coke-a i saradnika taj odnos je bio 2,4:1, dok je grupi pacijenata Mahmood-a i saradnika bio 1:0,9 u korist muškaraca. U seriji Duntze-a i saradnika taj odnos je bio 1,25:1 u korist muškaraca. U nekim serijama registrovano je češće javljanje atipičnih i anaplastičnih meningeoma kod osoba ženskog pola, kao što je to bio slučaj u seriji Detti-jeve i saradnika, Kane-a i saradnika, Sanai-a i saradnika i Lee-ja i saradnika kao i jednaka zastupljenost javljanja ovih meningeoma što je zabeleženo u radu Gelabert-Gonzalez-a.

Podaci iz literature ukazuju na to da se više agresivne forme meningoma češće javljaju u mlađem životnom dobu u odnosu na benigne forme ovih tumora. U ovoj grupi bolesnika prosečna starost svih bolesnika, u vreme postavljanja dijagnoze odnosno izvedene operacije, iznosila je 56 godina. Prosečna starost pacijenata muškog i ženskog pola bila je 58 godina odnosno 55 godina. Do svih njih podataka došli su Komotar i saradnici, Duntze i saradnici, Detti-jeva i saradnici, Jo i saradnici, Yu i saradnici, u svojim istraživanjima, gde su srednje godine bolesnika u vreme operacije bile 56,1 godina, 55 godina, 58,5 godina, 56 godina odnosno 52,3 godine. U nekim serijama zabeležene su više vrednosti prosečne godina starosti kao u seriji Gelabert-Gonzalez-a. U nekim istraživanjima registrovane su i niže vrednosti srednjih godina javljanja meningeoma gradus II i gradus III, kao što je bio slučaj u seriji Sekereci-ja i saradnika.

Kao glavni simptom bolesti, u ovoj grupi pacijenata, u 60% slučajeva dominirali su fokalni znaci dok su u 40% slučajeva bili znaci povišenog intrakranijumskog pritiska.

Kod bolesnika analiziranih u ovom radu motorni ispadi su bili zabeleženi kod 63,2% bolesnika, epileptički napadi i različiti oblici psihoorganskog sindroma i premećaja svesti, kao glavnih simptoma bolesti, registrovani su kod po 27,8% odnosno 10% pacijenata. Tumor je bio asimptomatski kod 13,3% bolesnika. Motorni ispadi bili su vodeći simptom u seriji Mahmood-a i saradnika dok su u radu Detti-jeve i saradnika glavni simptomi bili glavobolja (41%), motorni i senzitivni ispadi (29%) kognitivni poremećaji (20%) i epileptički napadi (10%). Istraživanje Sanai-a i saradnika pokazalo je da su glavobolja i epileptički napadi registrovani kod 48% odnosno 34% bolesnika, dok su motorni ispadi bili vodeći znak bolesti kod 21% pacijenata a da je kod 14% tumor bio asimptomatski.

Dužina trajanja tegoba, pre postavljanja dijagnoze, kod pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningeomima je kraća nego kod pacijenata sa benignom varijantom ovih tumora. To se može objasniti bržim rastom i većim biološkim potencijalom meningeoma gradus II i gradus III. U ovoj seriji bolesnika dužina trajanja tegoba pre operacije bila je relativno kratka. Kod nešto više od 44% pacijenata anamneza je bila kraća od mesec dana, kod 26% bolesnika tegobe su trajale duže od 3 meseca, dok su tegobe u trajanju duže od 6 meseci zabeležene kod nešto manje od 7% pacijenata.

Atipični i anaplastični meningeomi najčešće su lokalizovani na konveksitetu. U ovoj seriji mesto pripoja meningeoma u 35% slučajeva je bilo na velikomozdanom falksu, u 30% na konveksitetu, na bazi prednje i srednje lobanjske jame u 15,5% kao i na parasagitalnoj duri, dok su u zadnjoj lobanjskoj jami ovi tumori bili zabeleženi kod svega 4% pacijenata. U seriji Komotar-a i saradnika 60% bolesnika je imalo konveksitetnu lokalizaciju, parasagitalno/falksnu 13,3%, dok je mesto pripoja na bazi prednje i srednje lobanjske jame zabeleženo kod 22% bolesnika odnosno kod nešto više od 4% u zadnjoj lobanjskoj jami. U radu Palme i saradnika 40% tumora imalo je pripoj na duri konveksiteta, parasagitalno/falksna lokalizacija je zabeležena kod 18% bolesnika, dok je mesto insercije na bazi prednje lobanjske jame i na sfenoidalnom grebenu imalo 16% odnosno 10% bolesnika. U seriji Zhou-a i saradnika lokalizacija na konveksitetu velikog i malog mozga kao i u moždanim komorama je registrovana kod 72,4% pacijenata, kod 16,6% na sfenoidalnom grebenu dok je parasagitalno/falksna lokalizacija zabeležena kod nešto manje od 5% slučajeva. U istraživanju koje su sproveli Maier i saradnici kao i Gelabert-Gonzalez i saradnici pokazano je da atipični i

anaplasi ni meningeomi mnogo š e imaju parasagitalno falksnu i konveksitetnu lokalizaciju nego benigni meningeomi. U radu Detti-jeve i saradnika konveksitetna lokalizacija meningeoma višeg gradusa je zabeležena u 47% slu ajeva, parasagitalno/falksna kod 28% operisanih a kod 23% pacijenata na bazi prednje i srednje lobanjske jame. U seriji Lee-ja i saradnika lokalizaciju tumora na konveksitetu imalo je skoro 48% bolesnika, parasagitalno/falksnu 21% a skoro 16% na bazi prednje i srednje lobanjske jame. Što se tiše histološkog tipa tumora, u ovoj grupi, 85% bolesnika je bilo sa atipi nim a 15% sa anaplasi nim meningeomima. Prema podacima iz literature u ve ini serija procenat bolesnika sa atipi nim meningeomima se kre e od 75% do 88% (Detti-jeva i saradnici, Vranic i Popovic, Duntze i saradnici).

Stepen radikalnosti hirurške intervencije je jedan od faktora koji uti e na dužinu preživljavanja ovih pacijenata. U analiziranoj grupi radikalna hirurška resekcija tumora, Simpson gradus I i Simpson gradus II, postignuta je u 90% slu ajeva, subtotalna redukcija tumora i redukcija tumora na injena je u nešto više od 6% odnosno 3% slu ajeva. Visok stepen resekcije tumora, u ovoj seriji, u skladu je stepenom radikalnosti zabeleženim u drugim serijama iz literature u kojima se resekcija tumora po Simpson gradus I i II kre e od 79% odnosno 80% u seriji Lee-ja i saradnika odnosno Detti-jeve i saradnika, do 92% kod Yu-a i saradnika i ak 100% kod Komotar-a i saradnika. Primena zra ne terapije neposredno nakon hirurške intervencije dovodi do zna ajnog produženja perioda slobodnog preživljavanja do pojave recidiva kao i do produženja vremena sveukupnog preživljavanja pacijenata sa atipi nim i anaplasi nim meningeomima što je i pokazano u ovom istraživanju a u skladu je sa rezultatima iz savremene literature (Sekereci i saradnici; Jo i saradnici; Yu i saradnici; Duntze i saradnici; Komotar i saradnici; Dziuk i saradnici; Pourel i saradnici).

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji ine deo teze:

1. Piscevi I, Villa A, Mili evi M, Ili R, Cavallo ML, Gruji i D: The influence of adjuvant radiotherapy in atypical and anaplastic meningiomas: A series of 88 patients in a single institution. World Neurosurgery 2015.

2. Tasi G, Jovanovi V, Radulovi D, Petrovi B, Pišević I, Nikolić I: Kliničke odlike i rezultati hirurškog lečenja bolesnika sa petroklijalnim meningeomima. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2006; sveska 5-6: 183-186.

E. ZAKLJUČAK (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Doktorska disertacija pod nazivom "Kliničke i patohistološke karakteristike i terapijski protokol atipičnih i anaplastičnih meningeoma" dr Ivana Piševića predstavlja originalni naučni doprinos o tematici o kojoj, do sada, nije sprovedeno istraživanje u našoj zemlji.

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 istraživanja su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani i upoređeni sa podacima sličnih istraživanja iz savremene literature, iz kojih su izvedeni odgovarajući i zaključci koji nam mogu pomoći kako u svakodnevnom kliničkom radu, tako i u daljem istraživanju pacijenata sa meningiomima višeg stepena, kako u lečenju istih tako i u određivanju faktora rizika za pojavu ove vrste tumora tako i prediktora pojave recidiva. Ovo se posebno odnosi na primenu postoperativne adjuvantne radioterapije kod pacijenata sa atipičnim i anaplastičnim meningiomima, gde je kandidirao publikovao rezultate u jednoj od vodećih međunarodnih neurohirurških publikacija.

F. Predlog Komisije za ocenu završene doktorske disertacije:

Doktorska disertacija pod nazivom „Kliničke i patohistološke karakteristike i terapijski protokol atipičnih i anaplastičnih meningeoma” dr Ivana Piševića po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim ciljevima istraživanja, bogatom materijalu i dobro osmišljenoj metodologiji, detaljno i precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada pa Komisija, sa zadovoljstvom, predlaže Naučnom veću u Medicinskom fakultetu u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „Kliničke i patohistološke karakteristike i terapijski

protokol atipičnih i anaplastičnih meningeoma”, kandidata dr Ivana Piševića i odobri javnu odbranu, radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Mentor:

Članovi Komisije:

Prof. Dr Danica Grujić

Prof. Dr Miodrag Rakić

Prof. Dr Milica Skender-Gazibara

Prof. Dr Miroslav Samardžić

Beograd, 08. juna 2015. godine