

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Nikola Repac

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

Doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Nikola Repac

**COMPARATIVE ANALYSIS OF
CLINICAL AND RADIOLOGICAL
PRESENTATION, HISTOLOGICAL
FINDINGS AND OPERATIVE OUTCOME
OF BRAINSTEM TUMORS**

Doctoral dissertation

Beograd, 2016.

Mentor: Doc. Dr sci med. Dr med. Goran Tasić, docent Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Komisija:

1. Prof.Dr sci med. Dr med. Branko Đurović, redovni profesor Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

2. Prof.Dr sci med. Dr med Lukas Rasulić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

3. Prof.Dr sci med. Dr med Dragan Pavlović, redovni profesor Fakulteta za specijalnu
edukaciju i rehabilitaciju Univerziteta u Beogradu

Uporedna analiza kliničko-radiološke prezentacije, histološkog nalaza i operativnog ishoda tumora moždanog stabla

Gliomi moždanog stabla čine manje od 2% tumora mozga odraslih. Terapeutske opcije su limitirane i one su udružene sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta.

Materijal i metod. Prikazujemo seriju od 51 pacijenta hospitalizovanog u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 1998 do 2012 godine. Beležili smo demografske i kliničke varijable, kao i histopatološki nalaz i klinički ishod.

Rezultati. Od 51 pacijenta 62,7% su bila muškog pola, a 37,3% ženskog pola, prosečne starosti $30,6 \pm 19,3$ godina. U uzrastu $38,2 \pm 17,9$ godina dominira visokogradusni tip glioma (As. gr. III i IV) – $t=2,481$, $p=0,017$. Dok histološki tip As. gr. I-II dominantan u mlađem uzrastu $25,4 \pm 17,4$ godina - $X^2=4,013$; $p=0,045$, sa lokalizacijom u ponsu - $X^2=5,299$; $p=0,021$ i prisutnom egzofitičnom komponentom - $X^2=3,862$; $p=0,049$. Ataksija kao inicijalni simptom je prediktor lošeg ishoda - HR 5.546; $p=0,012$.

Zaključak. Zbog specifične lokalizacije gliomi moždanog stabla (GMS) zbog svoje lokalizacije i danas predstavljaju veliki izazov za neurohirurge, zbog potrebe identifikacije bezbednog pristupa i mogućnosti što radikalnije resekcije. Histološka verifikacija GMS određuje potrebu za dodatnim terapijskim procedurama – zračenje i hemioterapija. Benefit od korektne dijagnoze ogleda se u izbegavanju potencijalno neželjenih terapijskih efekata.

Ključne reči: Gliomi moždanog stabla, odrasli, histologija, preživljavanje

Comparative analysis of clinical and radiological presentation, histological findings and operative outcome of brainstem tumors

Brain stem gliomas constitute less than 2% of brain tumors in adults. Therapeutic options are limited and brainstem gliomas are associated with a high morbidity and mortality.

Materials and methods. We reviewed the records of 51 patients with brainstem gliomas treated at the Institute of Neurosurgery, Clinical Center of Serbia in Belgrade between 1998 and 2012. We recorded demographic and clinical variables as well as radiological findings and survival.

Results. Of the 51 patients 62.7% were male and 37.3% female, mean age 30.6 ± 19.3 years. At the age 38.2 ± 17.9 years dominated the high grade type of glioma (As. Gr. III and IV) - $t = 2.481$, $p = 0.017$. While histological type As. gr. I-II dominant in the younger age 25.4 ± 17.4 years - $X^2 = 4.013$; $p = 0.045$, with localization in the pons - $X^2 = 5.299$; $p = 0.021$ and present exophytic component - $X^2 = 3.862$; $p = 0.049$. Ataxia as initial symptom is a predictor of poor outcome - HR 5.546; $p = 0.012$.

Conclusion. Due to its specific localization brain stem gliomas (BSG) today present a major challenge for neurosurgery, because of need for safe approach due to radical resection. Histological verification BSG determines the need for additional therapeutic procedures - radiation and chemotherapy. Benefit from correct diagnosis is reflected in the avoidance of potentially adverse effects of treatment.

Keywords: Adults, brainstem gliomas, histology, survival.

SADRŽAJ:

1 UVOD	1
1.1 Tumori moždanog stabla	1
1.1.1 Modeli rasta tumora moždanog stabla	2
1.1.1.1 Intrinzični tumori	3
1.1.1.1.1 Difuzni tumori	4
1.1.1.1.2 Fokalni solidni tumori	4
1.1.1.1.3 Fokalni cistični tumori	7
1.1.1.1.4 Cerviko-medularni tumori	7
1.1.1.2. Egzofitični tumori	8
1.1.2 Lokalizacija	9
1.1.3 Morfološka klasifikacija	10
1.1.3.1 Tumori mezencefalona	12
1.1.3.2 Tumori ponsa	13
1.1.3.3 Tumori romboidne fose	13
1.1.3.4 Tumori medule oblongate	14
1.1.3.5 Cerviko-medularni tumori	15
1.1.4 Patohistologija tumora moždanog stabla	16
1.1.4.1 Step en maligniteta	17
1.1.4.2 Vaskularizacija tumora	19
1.1.4.3 Rekurentni rast i diseminacija tumora	19
1.2 Bezbedne zone za inciziju moždanog stabla	20
1.2.1 CEREBELARNI PEDUNKULUSI	20
1.2.1.1 Anatomska osnova	20
1.2.1.2 Incizije	21
1.2.2 ČETVRTA MOŽDANA KOMORA	22
1.2.2.1 Transvermisni pristup	22
1.2.2.2 Pristup kroz cerebelo-medularnu fisuru	23
1.2.3 POD IV KOMORE	25
1.2.3.1 Medularne akustičke strije	26

1.2.3.2	FLM	27
1.2.3.3	Jedra donje grupe kranijalnih živaca	28
1.2.4	Funkcionalni anatomske odnosi između tumora moždanog stabla i jedara kranijalnih živaca	31
1.2.4.1	Mezencefalon	32
1.2.4.2	Lemniskalni trougao	33
1.2.4.3	Interpedunkularna fosa	33
1.2.4.4	Fosa kvadrigemina mediana	34
1.2.4.5	Cerebelarni pedunkulusi	34
1.2.4.6	Pod četvrte komore	35
1.2.4.7	Suprafacijalni trougao	35
1.2.4.8	Infracijalni trougao	36
1.2.4.9	Sulkus medianus	36
1.2.4.10	Maping poda četvrte komore	37
1.2.4.11	Ventrolateralni deo ponsa	38
1.2.4.12	Medula oblongata	38
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	40
3.	MATERIJAL I METOD	41
3.1.	Materijal	41
3.2.	Metodologija	41
4.	REZULTATI	43
4.1	Anamnestički podaci	43
4.2.	Neuroradiološke karakteristike	48
4.3	Histo-patološka slika	49
4.4	Terapija	52
4.5	Ishod lečenja	54
5.	DISKUSIJA	72
6.	ZAKLJUČCI	121
7.	LITERATURA	122

1. UVOD

1.1 Tumori moždanog stabla

Tumori moždanog stabla se mogu šematski razvrstati prema različitim kriterijumima:

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

Procena svakog pojedinačnog tumora moždanog stabla prema navedenim kriterijumima ima odlučujući klinički značaj. Na osnovu takve procene moguće je bilo uočiti dosta dobru korelaciju pojedinih morfoloških subtipova tumora sa njihovim biološkim karakteristikama i pogodnostima za hirurško lečenje. Na osnovu toga su definisane brojne specifične subgrupe tumora moždanog stabla sa različitim hirurškim implikacijama. Klasifikovanje u tumorske subgrupe predstavlja osnov za definitivnu hiruršku procenu i specifikaciju apsolutnih i relativnih (diskutabilnih) indikacija za hirurško lečenje (tabela 1.1). Moguće je dosta dobro razlikovati subgrupe tumora kod kojih je hirurška resekcija izvodljiva i donosi značajnu korist bolesniku od onih kod kojih hirurški pokušaji nemaju opravdanje. Takođe, definisanje morfološko-kliničkog tipa tumora određuje i izbor optimalnog termina za operaciju, izbor najbezbednijeg i najkraćeg hirurškog pristupa i racionalnu odluku o stepenu radikalnosti prilikom odstranjivanja tumorske mase.

Tabela 1.1 Opšta morfologija tumora moždanog stabla

- A. DIFUZNI TUMORI (centralni, epicentar u ponsu)
- B. FOKALNI INTRIZIČNI TUMORI SOLIDNI
 - a. potpuno intrinzični
 - b. intrinzični sa egzofitnom komponentom
- C. FOKALNI CISTIČNI TUMORI
 - a. cista sa muralnim nodusom
 - b. cista unutar tumora
- D. DORZALNI EGZOFIGITIČNI TUMORI (iz poda IV komore)
- E. CERVIKOMEDULARNI TUMORI
 - a. cerviko-medularni
 - b. medulo-cervikalni

Svakako da se mogu videti i tumori koji izmiču klasifikacijskim shemama. kao i prelazne forme između dva definisana tipa. Takođe, neki tumori tokom svoje evolucije menjaju konfiguracije te mogu preći iz jednog morfološkog tipa u drugi. Otuda je neophodno da se svaki tumor moždanog stabla procenjuje individualno. Prema morfološkim osobenostima, glijalni tumori moždanog stabla se razlikuju od drugih, ređih, neoplastičnih i ekspanzivnih lezija. Stoga se razmatranja u ovom tekstu odnose na gliome moždanog stabla, a morfološke karakteristike ostalih tumorskih formacija se opisuju u odgovarajućim odeljcima.

1.1.1 Modeli rasta tumora moždanog stabla

Primarni tumori moždanog stabla se definišu kao lezije koje nastaju unutar pojedinih segmenata moždanog stabla (mezencefalon, pons, medula oblongata). Neki od ovih tumora ostaju definitivno u granicama moždanog stabla, a drugi se šire u cervikalni segment kičmene moždine, ili u cerebelarne pedunkulose, ili u četvrtu moždanu komoru i susedni subarahnoidalni prostor (tabela 1.2). Otuda se u odnosu prema nervnom tkivu i

površini moždanog stabla razlikuju dve osnovne grupe primarnih glioma moždanog stabla: intrinzični (endofitični, intratrunkalni, intraaksijalni) i egzofitični (ekstrinzični).

Tabela 1.2 Tipovi rasta glioma moždanog stabla

- A. DIFUZNI RAST - difuzni tumori, “hipertrofija ponsa”
- B. EKSPANZIVNI RAST - fokalni nodularni tumori sa jasnom tumorskom tumorskom granicom (“tumorska kapsula”)
- C. INFILTRATIVNI RAST - fokalni tumori sa zonom tumorke infiltracije (pseudofokalni tumori)

Intrinzični tumori moždanog stabla su prave intraparenhimatozne lezije smeštene unutar granica moždanog stabla i od njegove površine su odvojeni slojem naizgled normalnog nervnog tkiva. Intrinzični tumori nastaju ispod pije mater i ispod “glije limitans” bazalne membrane koju formiraju posebne grupe astrocita, a koja oblaže ceo centralni nervni sistem. Tumori nastaju iz nervnih ćelija i njihovih procesusa, ili iz glijalnih ćelija.

Pod egzofitičnim (ekstrinzičnim) tumorima moždanog stabla se podrazumevaju lezije koje se manjim ili većim delom nalaze izvan granica moždanog stabla (tabela 1.3).

Tabela 1.3 Korelacije između predilekcionih mesta i morfoloških tipova glioma moždanog stabla

LOKALIZACIJA	MORFOLOŠKI TIP
CENTRALNO	uglavnom difuzni
LATERALNO	uglavnom cirkumskriptni
DORZOLATERALNO	uglavnom cirkumskriptni
VENTRALNO	uglavnom cirkumskriptni

1.1.1.1 Intrinzični tumori

Među intrinzičnim tumorima moždanog stabla se razlikuju difuzni tumori, solidni i fokalni (cirkumskriptni, nodularni) i cistični tumori.

1.1.1.1.1 Difuzni tumori

Difuzno-rastući tumori izazivaju globalno uvećanje moždanog stabla, u prvom redu ponsa koji predstavlja epicentar ovih tumora, te su tradicionalno označavani kao “hipertrofija ponsa” [1]. Prema preciznijoj definiciji, tumor moždanog stabla je difuzan ako je zahvatio više od jednog susednog segmenta moždanog stabla ili ako je prečnik tumorske mase veći od 2cm [2].

Difuzni tumori proizilaze iz glijalnih ćelija oko konektivnih nervnih vlakana, šire se duž ovog sistema vlakana ali ga, po svoj prilici, ne infiltrišu i ne destruiraju u dugom vremenskom periodu. Ove karakteristike difuznog rasta tumora objašnjavaju kliničku opservaciju da je neurološki deficit iznenađujuće oskudan u poređenju sa široko rasprostranjenim tumorom. Ova disproporcija morfološkog i kliničkog nalaza traje sve do pozne faze razvoja tumora kada nastupa naglo pogoršanje neurološkog stanja bolesnika.

Prema histopatološkoj prirodi, difuzni tumori su astrocitomi različitog stepena maligniteta.

Tradicionalno, difuzni tumori su bili sinonim za neoplazme moždanog stabla i verovatno je da većina od njih pripada ovom tipu. U vezi sa tim, postavlja se i pitanje njihovog preoperativnog prepoznavanja i greške u interpretaciji neuroradiološke slike. Prema CT nalazima, difuzni tumori su zauzimali između 14% i 36% svih glioma moždanog stabla. Međutim, studije sa NMR su pokazale da neki tumori, koji na CT izgledaju kao fokalni, uistinu to nisu i esktenzivnije zahvataju moždano stablo i cerebelum procenjuje se da stvarna učestanost difuznih tumora moždanog stabla iznosi između 60% i 70% [3].

1.1.1.1.2 Fokalni solidni tumori

Fokalni tumori moždanog stabla se definišu kao cirkumskriptna tumorska masa, ograničena na jedan segment moždanog stabla i ima prečnik manji od 2cm, koja nije praćena edemom susednog nervnog tkiva [4]. Kritičnu veličinu prečnika za definiciju fokalnih tumora neki autori pomeraju na 2.5cm [3]. Veličina fokalnog tumora je

sinonim njegove zapremine koja se, kada konfiguracija to dozvoljava, može izračunati prema formuli $V = p \times a \times b \times c$ (V = zapremina tumora; a, b, c = tri prečnika tumora izmerena na CT preseccima debljine 5mm ili na NMR) [5]. Prema histološkoj slici ovi tumori su uglavnom low grade astrocitomi (pilocitični, fibrilarni, protoplazmatski).

Fokalni tumori su makroskopski jasno ograničeni i ima se utisak da pre vrše kompresiju nego invaziju susednog nervnog tkiva. Međutim, mikroskopske analize autopsičkog materijala su pokazale da se mogu razlikovati dva tipa solidnih fokalnih tumora: potpuno ograničeni nodularni tumori i nodularni tumori sa zonom infiltracije susednog nervnog tkiva [6]. Otuda se može uslovno govoriti o fokalnim tumorima sa infiltrativnim rastom.

a) Ekspanzivni fokalni tumori formiraju “tumorsku kapsulu” koju čine aksoni tumorskih astrocita. Ovi tumori uistinu potiskuju, ali ne infiltrišu susedno nervno tkivo moždanog stabla, a unutar tumorskog nodulusa nema nervnih elemenata. Samo kod nekih tumora ovog tipa može postojati uska zona infiltracije, koja nije veća od 2mm. Ovi tumori potiskuju nervne elemente u pravcu koji zavisi od lokalizacijske varijante tumora. Tako, naprimer, tumori unutar kaudalnog dela moždanog stabla pomeraju jedra dorzolateralno, a piramidne puteve potiskuju prema nadole i upolje. Kaudalni tumori moždanog stabla pomeraju i jedra i duge puteve u ventrolateralnom smeru. Delimično egzofitični tumori pomeraju jedra u dorzomedijalnom, a puteve u ventromedijalnom pravcu. Značajno neuropatološko i kliničko pitanje se odnosi na faktore koji utiču na očuvanje funkcije moždanog stabla, odnosno mogućnosti rehabilitacije bolesnika posle operacije fokalnih tumora moždanog stabla. Prema konceptu Blinkova [7], očuvanje funkcija pojedinih segmenata moždanog stabla zavisi od broja preostalih sačuvanih neurona, a što je ustanovljeno brojanjem na serijskim mikroskopskim preseccima. Vitalna aktivnost neurona koje je tumor komprimirao, spljoštio i sveo čak na uska udružena vretena takođe može biti očuvana. Objašnjenje ovog fenomena je u činjenici da formacije moždanog stabla, pomerene ili potisnute tumorom, poseduju deformisanu ali gustu i u potpunosti propustljivu kapilarnu mrežu. Klinička implikacija ekspanzivnog rasta fokalnih tumora se ogleda u činjenici da i voluminozni fokalni tumori uzrokuju samo diskretne simptome i minorni neruološki deficit. Sa hirurškog stanovišta ovi tumori su interesantni jer imaju morfološki osnov za radikalno odstranjenje.

b) Fokalni tumori koji rastu infiltrativno su takođe naizgled jasno cirkumskriptni. Međutim, tumorske ćelije izvan nodulosa široko infiltrišu susedno tkivo moždanog stabla, a zona infiltracije obično iznosi oko 5mm. I kod ovog tipa tumora postoji dobra granica između tumorskog nodulosa i zone infiltracije. U samom središtu tumora ćelijski denzitet iznosi oko 400 000/ mm, dok se u infiltrativnoj zoni nalazi relativno mala količina tumorskih ćelija. U ovoj zoni se mogu naći ognjišta nekroze i dilatirani krvni sudovi sa mikroćelijskom infiltracijom. Oko dilatiranih krvnih sudova se nalaze ostrvca tumorskih ćelija, a u nekim slučajevima tumor vrši invaziju tkiva moždanog stabla u vidu tumorskih jezičaka. Na histološkim preparatima su pronalazene i male kolonije tumorskih ćelija, udaljene kako od glavnog tumorskog nodusa tako i jedne od drugih. Sa hirurškog aspekta, ovaj tip tumora bitno ograničava radikalnost resekcije, a u slučajevima rasutih udaljenih ostrvaca tumora može se postaviti pitanje svrsishodnosti hirurških pokušaja uopšte.

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 viđen “edem” u susedstvu tumorskog nodulosa u stvarnosti odgovara tumorskoj infiltraciji viđenoj 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 [4]. Sa praktičnog hirurškog stanovišta, čini nam se racionalnim da se fokalni tumori sa infiltrativnim rastom smatraju kao prelazna forma između jasno difuznih i pravih fokalnih tumora. To međutim otvara i pitanje stepena diskriminativnosti neurovizualizacionih tehnika koje aktuelno stoje na raspolaganju.

Značajno je da fokalni intrinzični tumori mogu tokom svoje evolucije dosegnuti površinu moždanog stabla, probiti piju mater i postati egzofitični (v. Egzofitični tumori).

Neki intrinzični tumori, u momentu njihovog otkrivanja, dosežu pijačnu ili ependimalnu granicu moždanog stabla, ali je ne prekoračuju. Oni se mogu označiti kao *površni tumori moždanog stabla*. Sa stanovišta hirurške pristupačnosti opravdano je da se posmatraju kao zasebna grupa tumora.

Fokalni tumori se mogu naći u svim delovima moždanog stabla, ali su najčešći u cerebelarnim pedunkulusima (50%), zatim u meduli oblongati (40%), a najređi su u ponsu (10%) [8]. Oko 20% fokalnih solidnih tumora ima i cističnu komponentu.

1.1.1.1.3 Fokalni cistični tumori

Potrebno je razlikovati prave cistične tumore moždanog stabla od solidnih tumora moždanog stabla sa ognjištima cistične degeneracije ili tumora sa manjom cističnom komponentom. Takođe kod nekih solidnih tumora se može formirati cistična formacija tokom njihovog rekurentnog rasta posle hirurške resekcije.

Primarni cistični gliomi moždanog stabla su veoma slični cističnim tumorima cerebeluma, mada su znatno ređi od njih. Postoje dva tipa ovih tumora: cista sa malim muralnim nodulusom i cista čiji je zid kompletno obložen slojem tumorskog tkiva. Cistični tumori moždanog stabla su uvek benigni astrocitomi. Sa hirurške tačke gledišta, ovi tumori su pogodni kako za evakuaciju ciste tako i za radikalno odstranjenje solidnog dela, posebno ako je on u vidu muralnog nidusa.

1.1.1.1.4 Cerviko-medularni tumori

Saopštenjima Epsteina i saradnika, ustanovljeni su i definisani cervikomedularni tumori kao poseban entitet, među endofitičnim tumorima moždanog stabla i rasvetljen je njihov model rasta [4, 9].

Cervikomedularni tumori su endofitične lezije na spoju medule oblongate i cervikalnog dela medule spinalis, koji zahvataju obe navedene strukture i ne šire se prema ponsu.

Prema tačnom mestu nastanka i modelu rasta, razlikuju se dva tipa cervikomedularnih tumora:

- a) Tumori koji nastaju unutar gornjih segmenata cervikalne medule spinalis rastu rostralno prema obeksu, a zatim skreću unazad (dorzalno) u cisternu magnu i šupljinu četvrte komore. Većina tumora pripada ovom tipu.
- b) Tumori koji nastaju unutar cervikomedularnog spoja rastu intrinzično poput cilindra i šire se unutar cervikalne medule spinalis i medule oblongate (medulocervikalni tumori).

Model rasta cervikomedularnih tumora je karakterističan i njega određuju tzv. anatomske barijere moždanog stabla s jedne strane i benigna priroda tumora (low grade astrocitomi) ove lokalizacije s druge strane.

Na cervikomedularnom spoju, anatomske barijere predstavljaju piramidalna dekusacija, unutrašnje fibre arkuate i lemniskus medialis i eferentna vlakna iz donjeg olivarnog kompleksa (koja se pružaju iz ventromedijalne pozicije prema donjem cerebelarnom pedunkulusu koji je lociran posterolateralno). Verovatno da sve tri barijere nisu istog značaja, ali u kombinaciji one mogu sprečiti aksijalni rast benignih astrocitoma. Dodatno, cilindar moždanog stabla je ograničen napred i lateralno sa pijom, a njegova dorzalna površina je pokrivena ependimom poda četvrte komore, koji predstavlja mekšu barijeru u odnosu na piju. otuda, navedene anatomske barijere u sprezi sa pijalnom ovojnicom mogu da usmere celokupni rast tumora.

Rast benignih cervikomedularnih tumora ograničavaju cirkumferencijalna pijalna ovojnica, cervikalna medula spinalis i ukrštena vlakna donjeg dela medule oblongate. Ova barijera usmerava rast tumora prema obeksu gde postoji manja rezistencija za njegovo širenje. Tumor može značajno potisnuti cervikomedularnu barijeru naviše ali je ne penetrira. Na kraju tumor može probiti unutar četvrte komore na nivou obeksa, koji predstavlja slabu tačku barijere. NMR slika u najvećem broju slučajeva pokazuje da je medula oblongata uistinu potisnuta rostralno, ali nije infiltrisana tumorom.

Cervikomedularni tumori su gotovo bez izuzetka low-grade gliomi i podležu opisanom modelu rasta. Ratko, postoje i maligni tumori koji nastaju unutar medule spinalis. Ako rastu rostralno ovi tumori prolaze kroz cervikomedularnu barijeru i difuzno infiltrišu medulu oblongatu. Brzina evolucije i neurološka slika pomažu da se ovi tumori razlikuju od benignih ukoliko postoji dvoumljenje u interpretaciji neurodijagnostičke slike.

1.1.1.2. Egzofitični tumori

Sa hirurškog stanovišta je važno razlikovati dva tipa egzofitičnih tumora. Prvi tip predstavljaju tumori koji primarno nastaju unutar moždanog stabla, a tokom rasta probijaju njegovu površinu i nastavljaju da rastu egzofitično. Oni se mogu definisati kao intrinzični tumori sa egzofitičnom komponentom. Egzofitična komponenta se može formirati na dorzalnoj, lateralnoj ili ventralnoj površini moždanog stabla. Drugom tipu

pripadaju tumori koji nastaju iz subependimalnog glijalnog tkiva na podu četvrte komore i fungiraju unutar komorne šupljine. Ovaj tip tumora, koji u svakom pogledu predstavlja poseban entitet, se označavaju kao dorzalni egzofitični tumori [10]. Oni zahvataju samo mali deo moždanog stabla a preko 90% tumorske mase se nalazi unutar četvrte komore. Mogu imati relativno mali pedunkulus kojim su spojeni sa subependimalnim tkivom iz koga su nastali. Dorzalni egzofitični tumori moždanog stabla su po pravilu spororastući astrocitomi i treba ih razlikovati od brojnih ependimoma, nekih meduloblastoma i astrocitoma vermisa koji se ne razmatraju kao primarni tumori moždanog stabla.

1.1.2 Lokalizacija

Za razliku od supratentorijalnih, kod tumora moždanog stabla postoji izvesna korelacija između lokalizacije i modela rasta, koju je uočio i shematski sistematizovao Yasargil [11, 12]. Unutar svih segmenata moždanog stabla je zapazio predilekciona mesta za razvoj tumora i, shodno tome, tumore klasifikovao kao centralne, lateralne, dorzolateralne i ventralne. Dorzalni, lateralni i ventralni gliomi mezencefalona su uglavnom jasno fokalni tumori. Nasuprot njima gliomi tegmentuma i baze mezencefalona su mahom difuzni. Gliomi centralnog dela ponsa su po pravilu primarno difuzni i bilateralni. Samo mali broj pontinih tumora (10%) je unilateralan i dobro ograničen. Predodređenost centralno začetih glioma moždanog stabla da rastu po difuznom modelu za sada nema objašnjenja.

Uočeno je takođe da neki gliomi ponsa rastu infiltrativno duž srednjeg cerebelarnog pedunkulusa u cerebelarnu hemisferu. Pontini tumori se šire kaudalno duž donjeg cerebelarnog pedunkulusa ali ga ne infiltrišu. interesantno je da, prema Yasargilovom iskustvu sa velikim brojem slučajeva, solitarni tumori nikada nisu nađeni unutar substancije nigre i nukleusa rubera.

Zapažena je i dosta dobra korelacija lokalizacije fokalnih tumora moždanog stabla i njihove histopatološke prirode [8]. Fokalni tumori mezencefalona i medule oblongate kao i cervikomedularni tumori su gotovo uvek low grade astrocitomi. Objavljeno je da i fokalni gliomi ponsa u dece, koji zahvataju jedra nervusa facijalisa, takođe imaju benignu histološku sliku, odnosno da su juvenilni pilocitični astrocitomi [13].

1.1.3 Morfološka klasifikacija

Pokazano je da postoje jasno definisani različiti modeli rasta tumora moždanog stabla, uključujući i njihove prelazne forme. Utvrđeno je da postoji dobra korelacija između primarne lokalizacije tumora i određenih morfoloških tipova tumora. Takođe je dokazano da postoji dobra korelacija između pojedinih morfološko-lokalizacijskih karakteristika tumora i njihove histopatološke slike (tabela 1.4). Iz narednih odeljaka će se videti da su klinički tok i neurološka prezentacija različiti za različite morfološko-lokalizacijsko-histološke tipove tumora. Na osnovu ovih činjenica bilo je moguće izvesti shematsku klasifikaciju subgrupe glioma moždanog stabla. Prema istorijskom saopštenju Epsteina i McClearya iz 1986.godine, intrinzični gliomi moždanog stabla (astrocitomi) u dece su klasifikovani kao difuzni, fokalni i cervikomedularni [4]. Na istraživanju grupe od 32 bolesnika je pokazano da su svi difuzni tumori bili maligni (gradus III, IV), fokalni tumori su uglavnom ili skoro svi, bili benigni (gradus I,II), a cervikomedularni su bez izuzetaka bili benigni. Ova klasifikacija je bila osnov da se kasnije svi tumori moždanog stabla podele na pet velikih grupa: difuzni, fokalni, dorzalni egzofitični, cistični i cervikomedularni. Sa akumulacijom novih kliničkih neurovizualizacionih intraoperativnih i autopsičkih iskustava, broj specifičnih subgrupa tumora moždanog stabla je mogao biti proširen. Na tabeli 4. je prikazana shematska klasifikacija u koju se sigurno ne može smestiti svaki pojedinačni tumor, ali koja sigurno obuhvata najveću većinu tumora moždanog stabla.

Tabela 1.4 Subgrupe glioma moždanog stabla

A. TUMORI MEZENCEFALONA

1. Difuzni (centralni, tegmentalni, pontomezencefalični)
2. Fokalni tektalni (intrinzični, mali, benigni, dečji)
3. Egzofitični tektalni → cisterna lamine kvadrigemine
4. Tegmentalni fokalni (dorzolateralni, lateralni)
5. Pedunkularni fokalni (ventralni)
6. Tumori Silvijevog akveduktusa (“pencil glioma”)

B. TUMORI PONSA

1. Difuzni (centralni, “hipertrofija ponsa”)
2. Fokalni intrinzični
 - *lateralni egzofitični
3. Egzofitični lateralni → (u pontocerebelarnu cisternu)
4. Egzofitični ventralni → (u parapontinu cisternu)

C. TUMORI ROMBOIDNE FOSE

1. Dorzalni egzofitični → četvrta komora
 - ekstenzija u foramen magnum
 - ekstenzija u lateralnu cisternu ponsa

D. TUMORI MEDULE OBLONGATE

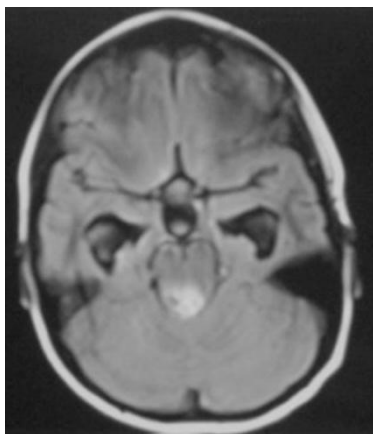
1. Difuzni (centralni, pontomedularni, cervikomedularni)
2. Fokalni intrinzični solidni
3. Fokalni intrinzični cistični
4. Egzofitični solidni

E. CERVIKOMEDULARNI TUMORI

1. Cerviko - medularni (fokalni, benigni, egzofitični → cisterna magna)
2. Medulo - cervikalni (fokalni, benigni)
3. Difuzni maligni spinomedularni

1.1.3.1 Tumori mezencefalona

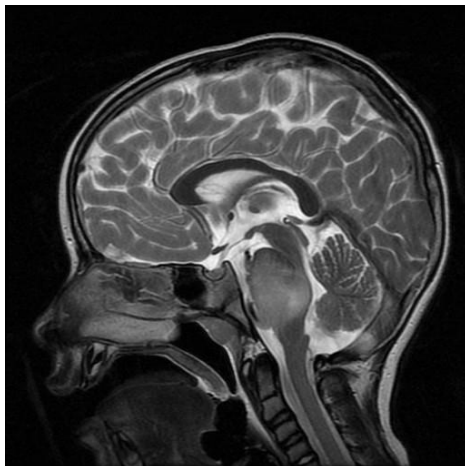
1. Difuzni gliomi mezencefalona zahvataju njegov centralni deo (tegmentum), a u mezencefalonu se javljaju kao ekstenrirani tumori sa epicentrom u ponsu. Po pravilu su maligni gliomi.
2. Fokalni intrinzični tumori tectuma mezencefalona su spororastući mali benigni astrocitomi u dece, koji dovode do pozne stenozne Silvijusovog akveduktusa [14].
3. Egzofitični tumori tectuma mezencefalona su većih dimenzija i verovatno nastaju progresivnim uvećanjem nekih od fokalnih intrinzičnih tectalnih glioma. Rastu egzofitično u pravcu gornjeg vermisa i zadnjeg dela treće komore. Glavni deo ovih tumora ispunjava cisternu lamine kvadrigemine. Ponekad se mogu proširiti čak do srednjeg dela bočne moždane komore i do lateralnog dela cisterne ambiens.
4. Fokalni tumori tegmentuma su smešteni na njegovom dorzolateralnom ili lateralnom aspektu.
5. Ventralni fokalni tumori mezencefalona su unilateralne lezije ograničene na jedan cerebelarni pedunkulus. često se šire u talamus ili pons, ili u oba ova segmenta. Najniže postavljeni deo ovih tumora može se klasifikovati i kao varijetet tumora kaudalnog dela moždanog stabla (6). Mogu biti i značajnih dimenzija sa egzofitičnom komponentom koja puni lateralne delove cisterne ambiens i lateralne cisterne ponsa. Može dosegnuti i medijalni deo srednje lobanjske jame.
6. Tumori Silvijusovog akveduktusa su veoma retki, mali cirkumskriptni tumori koji ne penetriraju centralnu sivu supstancu.



Slika 1.1 MR slika tumora mezencefalona u Flair sekvenci

1.1.3.2 Tumori ponsa

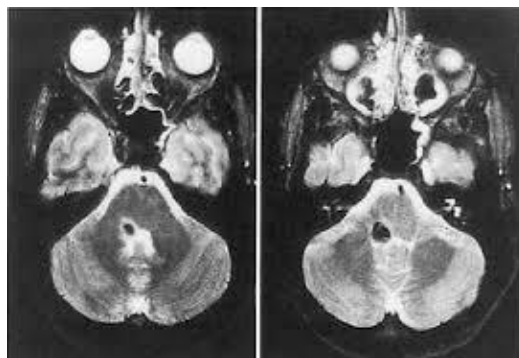
1. Difuzni tumori ponsa su centralno postavljeni maligni gliomi ponsa, sa ekstenzijom rostralno i kaudalno, bez jasnih granica. Verovatno predstavljaju najčešću subgrupu tumora moždanog stabla.
2. Fokalni, pravi intrinzični tumori ponsa su retki. Posebno se izdvajaju “fokalni juvenilni pilocitični astrocitomi” ponsa koji zahvataju jedro nervusa facijalisa u dečijem uzrastu.
3. Lateralni egzofitični tumori ponsa su fokalni tumori sa egzofitičnom komponentom u pontocerebelarnoj cisterni.
4. Ventralni egzofitični tumori ponsa su unilateralne fokalne lezije sa egzofitozom u parapontinoj cisterni.



Slika 1.2 MR slika tumora ponsa u T2 sekvenci

1.1.3.3 Tumori romboidne fose

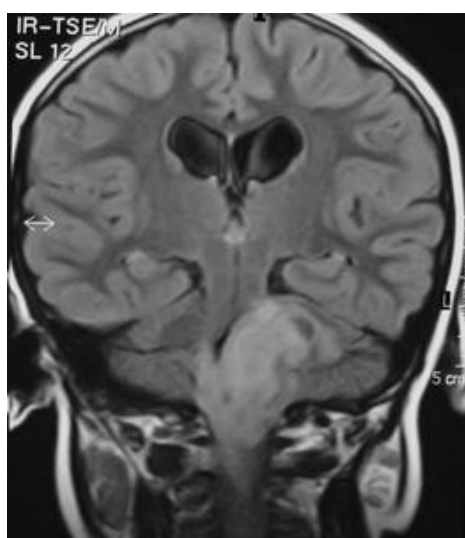
Dorzalni egzofitični tumori, poreklom iz subependimalnog sloja poda četvrte komore koji rastu unutar komorne šupljine. Kroz foramen Magendi se mogu širiti u cisternu magnu, a preko Luschkinog foramena mogu dospeti u lateralnu cisternu ponsa. ponekad se mogu širiti u oba navedena pravca. Uglavnom su low-grade astrocitomi.



Slika 1.3 MR slika dorzalnog egzofitičnog tumora

1.1.3.4 Tumori medule oblongate

1. Difuzni tumori medule oblongate su centralno postavljeni maligni gliomi koji u oblongatu dospevaju ili širenjem iz ponsa ili, ređe, rostralnim širenjem malignih tumora cervikalne medule spinalis.
2. Fokalni solidni intrinzični tumori medule oblongate su tipični intratrunkalni tumori bez egzofitične komponente u četvrtu komoru ili parapontine cisterne. često su low-grade astrocitomi.
3. Cistični tumori medule oblongate obično imaju cistu sa muralnim nodulusom i slični su cističnim cerebelarnim astrocitomima.
4. Egzofitični tumori medule oblongate su unilateralni fokalni tumori sa egzofitičnim delom u lateralnoj pontinoj cisterni. Od šupljine četvrte komore ovi tumori su odvojeni slojem tkiva moždanog stabla. Mnogi od njih su low-grade astrocitomi.

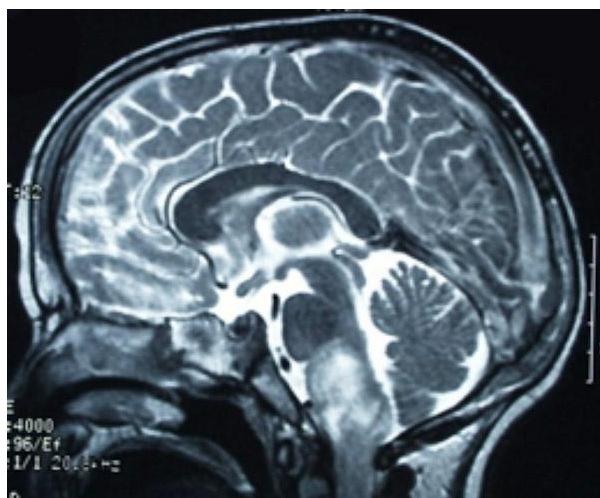


Slika 1.4 MR slika egzofitičnog tumora produžene moždine

1.1.3.5 Cerviko-medularni tumori

1. Cervikomedularni tumori su specifičan subtip benignih fokalnih intrinzičnih tumora sa čestom egzofitozom u cisternu magnu. (Detaljno su opisani u prethodnom odeljku).
2. Difuzni tumori cerviko-medularnog spoja su retki maligni tumori cervikalnog segmenta kičmene moždine koji se šire rostralno.

Sa hirurškog stanovišta tumori moždanog stabla predstavljaju cilj koji treba dosegnuti najkraćim putem. Hirurški put je direktan do egzofitičnih tumora, dok je za intrinzične lezije indirektan i vodi preko očuvanog nervnog tkiva moždanog stabla. I u jednom i u drugom slučaju je neophodna hirurška ekspozicija određenog vertikalnog segmenta i određene površine, odnosno strane moždanog stabla. Lokalizacijski bliski tumori se mogu prikazati istim hirurškim pristupom. Četiri glavne anatomske strukture oko kojih su, bliže ili dalje, smešteni gotovo svi tumori moždanog stabla su incizura tentorijuma, pontocerebelarni ugao, pod četvrte komore i cerviko-medularni spoj (tabela 1.5). Sa tog stanovišta je korisno grupisanje tumora moždanog stabla prema hirurško-anatomskim kriterijumima koje su učinili Bricolo i Turazzi, a koje je prikazano na tabeli 5 [15]. Ono služi za globalnu anatomsku orijentaciju i izbor hirurškog pristupa. U nivou incizure tentorijuma su dorzalni i dorzolateralni tumori mezencefalona, u pontocerebelarnom uglu su egzofitični tumori donjeg dela moždanog stabla i u njega se projektuju neki fokalni intrinzični tumori. U šupljini četvrte komore su dorzalni egzofitični tumori, a na njen pod se projektuju neki intrinzični fokalni tumori. Na cervikomedularnom spoju su cervikomedularni tumori.



Slika 1.5 MR slika tumora cerviko-medularnog prelaza u T2 sekvenci

Tabela 1.5. Hirurško-anatomske grupe tumora moždanog stabla

- A. Tumori na nivou incizure tentorijuma
(rostralni deo zadnje lobanjske jame, mezencefalon)
- B. Tumori sa protruzijom/egzofitičnom komponentom u
pontocerebralnom uglu
- C. Tumori ponsa i otvorenog segmenta medule oblongate,
poreklom iz poda četvrte komore
- D. Tumori zatvorenog segmenta medule oblongate, na
cerviko-medularnom spoju

Stroga shematska vertikalna sistematizacija tumora prema određenim segmentima moždanog stabla se zasniva na označavanju segmenta u kome je primarno ishodište tumora ili je u njemu smeštena najveća zapremina tumora. Brojni fokalni tumori, međutim, zahvataju ne samo jedan već dva ili čak sva tri segmenta moždanog stabla. U seriji Pierre-Kahna i saradnika od 75 operisanih tumora moždanog stabla u dece (72 egzofitična ili površna i 3 intrinzična), u 45% slučajeva je tumor bio ograničen isključivo na jedan segment (najčešće u meduli oblongati) [16]. U jednoj trećini slučajeva tumor je bio ponto-medularni ili ponto-mezencefalični (pedunkularni), a u oko 21% su bili zahvaćeni tumorom i medula oblongata i ponsa i cerebralni pedunkulus.

1.1.4 Patohistologija tumora moždanog stabla

Tumori moždanog stabla najčešće, ili gotovo uvek, imaju astrogljalno poreklo. Histološka slika i klasifikacija astrocitoma moždanog stabla uglavnom korespondira sa istim tumorima u drugim delovima centralnog nervnog sistema.

Astrocitomi niskog stepena maligniteta (low-grade) su podeljeni u tri dobro poznate grupe: fibrilarni, protoplazmatički i gemistocitički. Prema WHO klasifikaciji tumora centralnog nervnog sistema ove tri grupe su, prema biološkom ponašanju, kategorizovane kao semibenigni tumori (gradus II). Pilocitički astrocitomi (gradus I prema WHO-klasifikaciji) su izdvojeni kao posebna grupa zbog još povoljnijeg

biološkog ponašanja u odnosu na prethodne. Ovi tumori, prema tradicionalno korišćenoj terminologiji, odgovaraju takozvanom polarnom spongioblastomu.

Među low grade astroцитomima moždanog stabla, predominantni su fibrilarni i pilocitični tip. Pilocitični astroцитomi, kao najbenignija forma astroglijalnih tumora, imaju posebne histomorfološke karakteristike u koje spadaju fuziformne ćelije, Rosenthalova vlakna i granularna tela. Izgleda da je prisustvo Rosenthalovih vlakana kod juvenilnog pilocitičkog astroцитoma indikator najpovoljnijeg kliničkog toka.

Anaplastični astroцитomi moždanog stabla (gradus III) pokazuju različite stepene ćelijske diferencijacije i ponekad mogu predstavljati problem za razlikovanje od meduloblastoma. Ova dilema se može razrešiti imunohistochemijskom analizom.

Glioblastom multiforme je redak tumor u moždanom stablu. Ćelijska kompozicija ovih tumora može biti potpuno heterogena, što je veoma važno imati na umu kada se procenjuje mali fragment tumora dobijen stereotaksičkom biopsijom. Polja dobro diferenciranih ćelija koje odgovaraju izgledu benignih astroцитoma, mogu koegzistirati sa multiformnim glioblastomom.

Tumori sa histološkom slikom low grade astroцитoma (gradus I i II) mogu sadržati sitne fokuse anaplastičnih ćelija i tada se kategorizuju u anaplastične astroцитoma.

1.1.4.1 Stepen maligniteta

Iako prognostički značaj patohistološke slike tumora moždanog stabla nije potpuno rasvetljen, ipak, pruženi su brojni dokazi da spororastući tumori (nižeg stepena maligniteta) očitо imaju bolju prognozu u odnosu na anaplastične tumore [5, 17-19]. Čini se čak, da je histološki stepen maligniteta tumora najbitniji među navedenim prognostičkim faktorima. Prognoza bolesti je dakle predvidiva, ako je sigurno poznat patohistološki stepen maligniteta tumora, međutim, u vezi sa tim postoje i dva ograničavajuća momenta. Biopsija tumora se često ne radi pre sprovedene terapije (zračenja i/ili hemioterapije) te je patohistološki stepen nepoznat. S druge strane, u slučajevima kada je biopsija izvedena, uzeti primerak tkiva ne mora reprezentovati celinu tumorske mase što može dovesti do dijagnostičke zablude [2, 20]. Tako naprimer, glioblastom ima veliku komponentu koja, ako se pregleda izolovano, može biti kategorisana kao gliom II stepena [2, 19]. Očitо je da navedene činjenice relativizuju

vrednost patohistološkog stepena tumora moždanog stabla, kao faktora dugovremenske prognoze.

Učestalost low grade i anaplastičnih formi među tumorima moždanog stabla može se procenjivati na osnovu hirurških biopsija i na osnovu autopsičkih analiza. Prema nalazima hirurških serija, oko 60% tumora su low grade astrocitomi, a u 40% su anaplastični astrocitomi ili glioblastomi [2, 17, 21]. Prema serijama sa obdukcionijskih nalaza, učestalost anaplastičnih malignih glioma koju su izneli Kovnar i Parhom je evidentno veća i kreće se od 60% do 90% [22]. Ova značajna razlika je verovatno posledica različitih populacija bolesnika sa tumorom moždanog stabla koji se podvrgavaju hirurškoj biopsiji, za razliku od onih kojima se definitivna dijagnoza postavlja post mortem.

Činjeni su brojni pokušaji da se ustanovi eventualna korelacija između stepena malignosti tumora i dužine preživljavanja bolesnika. Međutim, gliomi moždanog stabla su heterogena grupa tumora ne samo po histološkoj slici već i po lokalizaciji i tipu rasta. Uz to, na prognozu bitno utiče i primenjena terapija. Stoga dobijeni podaci analizom nehomogenih serija ne dozvoljavaju konzistentne zaključke koji bi mogli služiti kao orijentir za prognozu. U seriji od 28 operisanih glioma moždanog stabla, Shibamoto je utvrdio duže srednje vreme preživljavanja za bolesnike sa low grade tumorima (24 meseca) u poređenju sa anaplastičnim lezijama (7 meseci), ali je stopa petogodišnjeg preživljavanja bila samo 10% za low grade tumore nasuprot 7% za maligne tumore [5]. Pored astrocitoma u moždanom stablu se nalaze, znatno ređe i druge neoplastičke lezije, među kojima su najznačajniji gangliogliomi i hemangioblastomi. Izuzetnu retkost predstavljaju metastaze, subependimomi, limfomi i lipomi na dorzalnoj površini moždanog stabla.

Od ne-neoplastičnih ekspanzivnih lezija najveći hirurški značaj imaju abscesi moždanog stabla i znatno manje neuroepitelijalne ciste.

Za diferencijalnu dijagnozu mas-lezija moždanog stabla dolaze u obzir i vaskularne lezije: kavernomi, arteriovenske malformacije i intraparenhimatozni hematomi različite netraumatske etiologije.

1.1.4.2 Vaskularizacija tumora

Tumori moždanog stabla se obično smatraju oskudno vaskularizovanim lezijama. Međutim, Korshunov i saradnici su došli do nalaza da 40% tumora moždanog stabla sadrži u sebi konglomerate krvnih sudova koji imaju strukturu sličnu arteriovenskim malformacijama [23]. Neki od ovih tumora se čak klinički inicijalno oglašavaju simptomima i znacima krvarenja. Vaskularizacija tumora moždanog stabla prvo preko medijalnih grana bazilarne arterije, koje se mogu dobro kontrolisati korišćenjem bipolarne dijatermije u toku odstranjenja tumorskog tkiva [11]. Sa hirurškog aspekta je značajno da samo kompletno odstranjenje tumora garantuje bezbednu hemostazu. Odstranjenje fragilnih tumorskih sudova dozvoljava lakšu kontrolu normalnih perforantnih arterija pomoću bipolarne koagulacije.

1.1.4.3 Rekurentni rast i diseminacija tumora

Za gliome moždanog stabla je tipično da se rekurentni rast tumora odvija na mestu njegovog nastanka. Klinička progresija bolesti je uzrokovana ponovnom progresijom rasta tumora. Lokalni recidivi glioma moždanog stabla su glavni uzroci letalnog ishoda bolesti.

Za razliku od meduloblastoma ili ependimoma koji su poznati po drop-metastazama, intraspinalna diseminacija tumorskih ćelija iz primarnih glioma moždanog stabla je vrlo retka, odnosno, izuzetno retko se dokumentuje tokom života. Na obdukcionom materijalu je nađena solitarna metastaza u kaudi ekvini, tri slučaja spinalnih intra- i ekstra- duralnih metastaza, nekoliko slučajeva meningealne gliomatoze [24-26]. Spinalne metastaze daju maligni astrocitomi, a zabeležen je samo jedan slučaj pilocitičnog astrocitoma [27]. Opisano je i spinalno metastaziranje nebiopsiranog glioma moždanog stabla, a posle zračne terapije [28].

1.2 Bezbedne zone za inciziju moždanog stabla

1.2.1 CEREBELARNI PEDUNKULUSI

1.2.1.1 Anatomska osnova

Gornji cerebelarni pedunkulus (*brachium conjunctivum*) predstavlja vezu cerebeluma sa mezencefalonom i velikim mozgom. Zajedno sa srednjim pedunkulusom gradi bočni zid četvrte komore. Njegov prividan početak na mezencefalonu označen je zadnjom ivicom lamine kvadrigemine. Oba kraka divergiraju put kaudalno, ograničavajući gornji (pontinski) trougao romboidne fose, na čijem bočnom uglu skreću dorzalno ka cerebelumu, u koji ulaze sjedinjeni sa ostala dva cerebelarna pedunkulusa iste strane u zajedničko stablo [29].

Srednji cerebelarni pedunkulus (*brachium pontis*) je najvećeg kalibra, povezuje pons i cerebelum i pripada bočnom zidu četvrte komore. Prividan početak srednjih pedunkulusa odgovara granici ventralne i lateralne strane ponsa, koju označava tačka izbijanja oba korena trigeminalnog živca. Kraci su upravljani direktno put dorzalno ka cerebelumu i spolja od bočnog ugla rombaste jame se sjedinjuju sa prividnim završetkom gornjeg i donjeg kraka odgovarajuće strane u kratko zajedničko stablo. Zajedničko stablo ponire u cerebelum kroz njegovu poprečnu jamu koja se naziva i posterolateralna fisura.

Donji cerebelarni pedunkulus (*corpus restiforme*) je prividan produžetak zadnjeg funikulusa i retroolivarnog dela lateralnog funikulusa kičmene moždine, i povezuje cerebelum sa kičmenom moždinom i medulom oblongatom. Prividan početak leži u visini donjeg ugla romboidne jame, neposredno rostralno od triju tuberkuluma na dorzalnoj strani medule oblongate. Odatle oba kraka divergiraju ograničavajući lateralno donji (medularni) trougao romboidne jame i na bočnom uglu ove jame skreću naglo dorzalno u cerebelum. Cerebelarni pedunkulusi konvergiraju na lateralnom zidu i krovu četvrte komore i na tom mestu mogu biti povređeni prilikom hirurških manipulacija [30].

Gornji cerebelarni pedunkulus je naročito izložen povređivanju u toku operacije tumora koji zahvataju gornji deo krova komore iznad nivoa tuberkuluma dentatuma. Glavni

putevi ovog kraka su ventralni spinocerebelarni i cerebelotalamički i cerebelobulbarni put. Povredom cerebelobulbarnog i cerebelotalamičkog puta nastaje težak ipsilateralni intencioni tremor, dizmetrija i dekompozicija pokreta. Sindrom je umeren i brzo se ublažava, ako je pedunkulus samo delimično reseciran.

Donji cerebelarni pedunkulus je izložen povređivanju u toku hirurških manipulacija u lateralnom recesusu. Glavni putevi u ovom kraku su dorzalni spinocerebelarni, olivocerebelarni i cerebelovestibularni [31]. Povreda donjeg kraka izaziva poremećaj ravnoteže sa trunkalnom ataksijom i teturavim hodom.

Srednji cerebelarni pedunkulus je najmasivniji od sva tri pedunkulusa i sadrži oko 20 miliona vlakana [32]. U nivou horizontalne fisure cerebeluma (koja deli prednju stranu cerebeluma na gornji i donji deo), srednji pedunkulus leži blisko uz flokulus.

1.2.1.2 Incizije

Odstranjenje retkih intrinzičnih lezija koje zahvataju srednji cerebelarni pedunkulus je izvodljivo ili kroz šupljinu IV komore ili preko dorzalne incizije ovog pedunkulusa. Tomita saopštava o tri slučaja lezije srednjeg cerebelarnog pedunkulusa u dece, posle incizije pedunkulusa kroz IV komoru [33]. U sva tri slučaja je registrovan težak postoperativni morbiditet koji se popravio u roku od nekoliko meseci do godinu dana. Konovalov i Atieh takođe navode mogućnost incizije srednjeg cerebelarnog pedunkulusa bez detaljnih informacija. Opisuju inciziju ovog pedunkulusa, preko retromastoidnog pristupa, koja je primenjena u jednom slučaju intrapontinog hematoma, posle čega su registrovali izvesno poboljšanje neurološkog deficita [6]. Nedavno su Ogata i Yonekava (1997) opisali detaljno anatomsku osnovu i hiruršku tehniku incizije dorzalne površine srednjeg cerebelarnog pedunkulusa, koju su izveli u četiri slučaja, sa povoljnim ishodom [34].

Region brahiuma ponsa je dobro prikazan korišćenjem paramedijalne varijante supracerebelarnog infratentorijalnog pristupa (koja je ranije opisana). Za pristup pedunkulusu korišćen je put preko cerebelomezencefalične fisure. Incizija pedunkulusa je započinjana neposredno kaudalno od hemisferičnih grana gornje cerebelarne arterije, između perforantnih arterija i paralelno sa njima. Ravan disekcije je bila skoro paralelna sa vlaknima u pedunkulusu. Postoperativno, nije bilo pogoršanja cerebelarne ataksije ili

je bila samo tranzitorna. Za nešto ekstenzivniji uvid u površinu pedunkulusa, autori preporučuju i dodatnu longitudinalnu inciziju preko gornje površine lobulusa kvadrangularisa. dodatna incizija lobulusa kvadrangularisa. Dodatna incizija je neophodna za lezije koje se šire i u pomenuti lobulus.

Bezbednost longitudinalne incizije paralelno sa vlaknima srednjeg cerebelarnog pedunkulusa se verovatno zasniva na njegovoj voluminoznosti, odnosno ogromnom broju vlakana sa istom funkcijom.

1.2.2 ČETVRTA MOŽDANA KOMORA

Prilikom pristupa kroz IV komoru, koji se najčešće koristi u hirurgiji moždanog stabla, postoji rizik od hirurške povrede važnih funkcionalnih struktura. Te strukture se nalaze na zidovima komore (nukleus dentatus, cerebelarni pedunkulusi), u podu komore i moždanom stablu, uključujući i grane zadnje donje cerebelarne arterije. Otuda je neophodno da hirurg odabere najmanje rizičan put do ciljnog dela četvrte komore i da ima na umu mesta na podu komore kroz koja se može ući u stablo relativno bezbedno.

1.2.2.1 Transvermisni pristup

Za ulazak u šupljinu IV moždane komore klasično se koristi longitudinalna incizija i razdvajanje (spliting) vermisa na njegovoj subokcipitalnoj površini koju su uveli Dandy i Kempe [35, 36]. Tradicionalno se smatralo da splitting vermisa ne izaziva funkcionalne poremećaje, ako se pažljivo izbegne povreda zupčastog jedra cerebeluma (nucleus dentatus).

Nucleus dentatus je parno jedro, smešteno neposredno rostralno od gornjeg pola tonzile, u posterolateralnom delu krova četvrte komore, i projektuje se na zidu komore kao tuberkulum dentatum. Oba jedra su uzamčena oko superolateralnih recesusa četvrte komore blizu lateralnih ivica donjeg veluma medulare [30]. Nucleus dentatus može biti povređen prilikom incizije i retrakcije vermisa i manipulacija na kaudalnom delu krova četvrte komore. Prema klasičnim neurološkim znanjima, povreda ovog jedra izaziva težak i dugotrajni poremećaj ravnoteže kao i intencioni tremor pri voljnim pokretima ekstremiteta.

Ekstenzivnija povreda vermisa može izazvati poremećaj ravnoteže sa trunkalnom ataksijom, teturav hod i oscilacije glave i tela i nistagmus pri zauzimanju uspravnog položaja tela. Pritom voljni pokreti ekstremiteta ostaju nekompromitovani.

Posle odstranjenja srednjelinijjskih tumora koji zahvataju vermis, u dece se, kao komplikacija, može javiti tranzitorni cerebelarni mutizam [37]. Pacijenti su svesni, sa očuvanim razumevanjem govora, ali nemaju sposobnost govora. Tačan anatomski supstrat ove komplikacije nije poznat, ali se veruje da su u njega uključeni donji delovi vermisa (piramis, uvula i nodulus).

1.2.2.2 Pristup kroz cerebello-medularnu fisuru

Zahvaljujući napretku u poznavanju mikrohirurške i NMR-anatomije cerebelomedularne fisure, ova fisura počinje da se koristi kao prirodni anatomski put za ulazak u kavum četvrte komore [11, 15, 30, 32, 38, 39]. Minuciozna mikrohirurška tehnika dozvoljava praktično atraumatsku ekspoziciju četvrte komore, bez hirurške lezije nervnog tkiva. Na taj način se izbegava potencijalni rizik kojim je opterećena klasična resekcija vermisa.

Cerebelomedularna fisura je veoma kompleksan usek koji razdvaja prednje-donji deo cerebeluma od medule oblongate. Prednji zid ove fisure čine zadnja površina medule oblongate, donji velum medulare i tela horioidea. Njen zadnji zid gradi uvula vermisa u srednjoj liniji, a tonzile cerebeluma i lobulusi biventeri lateralno [30]. Deo cerebelomedularne fisure između tonzila, tele horioideje i donjeg veluma medulare se naziva telo-velo-tonzilarna pukotina i ona predstavlja ključ za ulazak u kavum četvrte komore. Put kroz ovu pukotinu je oznažen kao telo-velarni pristup četvrtoj komori [30, 32].

Ključne tačke pristupa:

- Izvodi se nežna elevacija i razdvajanje cerebelarnih tonzila, a potom mobilizacija i pomeranje zadnje donje cerebelarne arterije (PICA) koja prolazi kroz samu fisuru.
- Prikazuje se horioidna tele i donji velum medulare kao dva tanka sloja tkiva koji formiraju donji deo krova četvrte komore. Tela horioidea je pripojena za kaudalnu ivicu donjeg veluma medulare i širi se na dole preko donjeg dela krova četvrte komore. Za ivice poda komore tela je pripojena malim grebenastim zadebljanjima

zvanim tenija. Za unutrašnju površinu tele je pripojen horioidni pleksus četvrte komore.

- Tela horioidea se preseca longitudinalno, do spoja sa donjim velumom medulare. Otvaranjem tele horioideje se vizualizuju pod i kavum četvrte komore, od Silvijevog akveduktusa do obeksa, izuzimajući delove krova komore.
- Ukoliko otvaranje horioidne tele ne obezbeđuje dovoljnu ekspoziciju, preseca se i donji velum medulare. Njegovim otvaranjem se prikazuju i skriveni delovi krova komore, kao što su fastigium i superolateralni recessus.
- Za prikazivanje lateralnog recessusa IV komore telarno otvaranje se može pomeriti lateralno. Elevacijom tonzilarnе površine od posterolateralne površine medule oblongate prikazuje se deo horioidne tele koji prekriva lateralni recessus. Preseca se tenija, kojom je tela pripojena za ivicu poda komore, i prikazuju se strukture koje čine zidove lateralnog recessusa.

Potencijalni rizik ovog pristupa IV komori predstavlja povreda zadnje donje cerebelarne arterije i njenih grana. Ova arterija nastaje i pravi petlju unutar cerebelomedularne fisure, dajući grane za donji velum medulare, donji cerebelarni pedunkulus i deo cerebeluma. Ponekada je neophodno žrtvovanje nekih horioidalnih grana ove arterije prilikom sekcije horioidne tele. To međutim nije praćeno neurološkim konsekvencama, jer horioidalne grane, kada već uđu u telu retko imaju i neuralne grančice [40]. Eventualna povreda grana koje su distalno od medularnih grana u nivou krova IV komore ne daje sindrom medularne infarkcije, ali izaziva sindrom sličan labirintitusu [41].

Yasargil opisuje sličan put preko valemule koji ide kroz fisuru između piramis-uvula kompleksa i tonzile (posterolateralna fisura) sa disekcijom i pomeranjem horioidnog pleksusa, označavajući kao "tonzilo-uvularni pristup" [12].

Preko telovelarnog pristupa se mogu odstraniti tumori poda IV komore, neki tumori dorzalnog mezencefalona koji se propagiraju u kavum IV komore, kao i ekscentrični lateralni tumori u predelu akustičkog polja romboidne jame i srednjeg cerebelarnog pedunkulusa [15].

Ekspozicija IV komore preko telovelarnog pristupa je bezbedna procedura jer posle izolovane sekcije horioidne tele i veluma medulare nisu primećene neurološke sekvele.

1.2.3 POD IV KOMORE

Prilikom odabiranja pristupa intrinzičnim lezijama ponsa i medule oblongate kroz pod IV komore, hirurrg mora imati na umu važne funkcionalne strukture čije povređivanje može uzrokovati težak neurološki deficit kao što su hemiplegija, poremećaj gutanja, teška ataksija ili težak poremećaj konjugovanih pokreta očiju. To znači da se mora apsolutno izbeći povređivanje piramidnog trakta, jedara donjih kranijalnih živaca (IX, X< XII), medijalnog lemniskusa, longitudinalnog medijalnog fascikulusa (FLM) obostrano, paramedijalne pontine retikularne formacije (PPRF), i asocijativnih puteva cerebeluma (koji povezuju njegov korteks, preko nukleusa dentatusa sa jedrima u moždanom stablu).

U strukture koje se moraju sačuvati spadaju facijalni živac (VII), abducens (VI), okulomotorni živac (III) i njihova jedra. Međutim rizik od unilateralne lezije jedne od ovih strukture, uključiv i unilateralnu leziju FLM može biti prihvatljiv ukoliko on predstavlja cenu za odstranjenje benignog fokalnog tumora ili za odstranjenje ugrožavajućeg kavernoma, odnosno hematom u ponsu.

Konačno, povreda nekih, lateralno položenih, struktura na podu IV komore, uzrokuje tolerantni ili kompenzatorni neurološki deficit [42]. Primeri za to su unilateralne lezije vestibularnih i kohlearnih jedara, cerebelarnih pedunkulusa, lateralnog lemniskusa i jedra trigeminusa, koje izazivaju poremećaj ravnoteže, cerebelarnu ataksiju, unilateralno oštećenje sluha i poremećaj osetljivosti jedne polovine lica.

Pod IV komore, romboidnog oblika, je prosečno dugačak 33mm (mereno od obeksa do projekcije kohlearnog živca (IV), na njegovom ishodištu na dorzalnoj površini mezencefalona) i širok 36mm u nivou lateralnih recesusa. Glavni spoljašnji orijentiri na podu IV komore su sulkus medijanus, sulkus limitans, kolikulus facijalis, medularne strije i obeks.

Sa hirurškog stanovišta su značajni topometrijski odnosi između spoljašnjih anatomskih orijentira i jedara i nervnih puteva unutar moždanog stabla.

Facijalni kolikulus je prouzrokovan jedrom abducensa i kolenom korenih vlakana facijalnog živca koja u vidu luka obilaze oko dorzalne strane jedra abducensa. Jedro nervusa abducensa je smešteno ispod i u lateralnom delu kolikulusa, medijalno od gornje jamice, a njegova vlakna izlaze na medijalnoj strani jedra. Klasično je opisano i

trouglasto jedro koje se nalazi dorzalno od jedra abducensa i unutrašnjeg kolena facijalnog živca. Motorno jedro facijalnog živca ne učestvuje u formiranju istoimenog kolikulusa već je smešteno ventrolateralno od jedra abducensa, ispod eminentiae teres, u nizu spoljašnjeg stuba motornih jedara. Korena vlakna facijalnog živca se penju dorzalno ka kolikulusu, gradeći unutrašnje koleno i obilazeći unutra put spolja oko dorzalne strane jedra abducensa, a potom silaze ka fosi postpontini gde izbijaju na površinu moždanog stabla [29].

Od velikog hirurškog značaja su morfometrijski odnosi kolikulusa facijalisa i drugih struktura na i u podu IV komore. Donja ivica kolikulusa je udaljena od obeksa, prema Lang-u, prosečno 14,2 (11,5 - 18,0) mm [43, 44]. Prema histološkom materijalu, unutrašnje koleno facijalnog živca je od dna romboidne jame udaljeno samo 0,25mm. Najpovršnija vlakna FLM u zoni jedra abducensa, prolaze na 0,7mm od površine romboidne jame. Motorno jedro facijalnog živca je od površine romboidne jame udaljeno od 3,1 do 5mm, a njegov centralni deo se nalazi na 5mm od srednje linije. Jedro hipoglosusa (XII) se, u ovom regionu, svojim najpovršnijim delom nalazi neposredno ispod dna romboidne jame, a njegov centralni deo je udaljen 2mm od srednje linije. Kaudalnije, u nivou obeksa jedro XII kranijalnog živca je postavljeno dublje, na 2,6mm ispod dorzalne površine [43, 44].

Klinički značaj facijalnog kolikulusa je klasično poznat. Lezije (tumori, hematomi) u regionu facijalnog kolikulusa mogu prouzrokovati disfunkciju facijalnog živca, abducensa, poremećaj pokreta očiju i vestibularnu disfunkciju.

1.2.3.1 Medularne akustičke strije

Postavljene su poprečno i divergiraju ka sulkusu medianusu gde poniru i ukrštaju se. Ove poprečne pruge povezuju nukleus arkuatus medule oblongate sa korom velikog mozga [31]. Strije su češće postavljene poprečno, ali mogu biti i kose. Kada su kose obično imaju tok od srednjeg dela fose romboidee u sulkusu medianusu i idu koso, upolje i napred. U 2-5% slučajeva mogu ići i preko facijalnog kolikulusa. Značajno je imati na umu da je broj ovih strija varijabilan (od 1 do 12) a da mogu nedostajati sa jedne strane ili čak i obostrano u gotovo 14% slučajeva [43, 44]. Takođe nije moguće utvrditi stalan topografski odnos sa facijalnim kolikulusom. Zbog toga se medularne

strije ne mogu smatrati apsolutno sigurnim anatomskim orijentirima u hirurgiji poda IV komore.

1.2.3.2 FLM

Leži ispod poda IV komore u srednjoj liniji, sa obe strane sulkusa medianusa i izložen je riziku od povređivanja pri manipulacijama na podu IV komore.

FLM je glavni put koji povezuje vestibularna i kohlearna jedra sa jedrima koja kontrolišu ekstraokularne mišiće (jedra II, IV i VI kranijalnog živca : "jedra okulogira"). Ovaj fascikulus vrši koordinaciju pokreta očiju i glave. Bitan je i za kontrolu konjugovanih pokreta očiju.

U nivou kolikulusa facijalisa postoje složeni neuronski odnosi ovog kompleksnog sistema. Internuklearni neuroni iz jedra abducensa ukrštaju srednju liniju i nastavljaju ushodno kroz kontralateralni FLM do okulomotornog kompleksa (jedra III i IV). Vlakna iz PPRF, odnosno paraabducentnog jedra s jedne strane idu do jedara abducensa na obe strane. Sa hirurškog stanovišta je značajno da između jedara abducensa (u kolikulusu facialisu) i jedara okulomotorijusa (u mezencefalonu) nema ukrštenih vlakana FLM. Otuda je moguće hirurški ući u pod IV komore kroz sulkus medianus. Ako se retrakcijom ne povrede dva FLM, okulomotorne funkcije mogu ostati neporemećene [15]. Paramedijalne incizije poda IV komore (suprafacijalna, infrafacijalna) se takođe pozicioniraju lateralno od FLM kako bi se izbegla njihova povreda [42].

Lezija FLM između jedara abducensa u ponsu i jedara okulomotorijusa u mezencefalonu, izaziva internuklearnu oftalmoplegiju, tj. diskonjugovani pokret očiju, budući da VI i III kranijalni živac učestvuju u konjugovanju pogleda. Nastupa paraliza medijalnog pravog očnog mišića na strani lezije a i moguća je pojava disociranog nistagmusa, tj. pri pogledu u stranu postoji divergentni strabizam [45].

Pontini centar za horizontalni pogled se smešten u nivou facijalnog kolikulusa u blizini jedra abducensa (u samom jedru abducensa, u paraabducentnom jedru ili možda u PPRF). Povreda u nivou kolikulusa izaziva paralizu horizontalnog pogleda, moguće i totalni gubitak brzih pokreta oka horizontalno i ventrikularno, kao i paralizu facijalnog živca perifernog tipa.

Lemniskus medialis (LM)

LM zajedno sa putevima dorzalne kolumne kičmene moždine predstavlja kompleksan sistem koji prenosi senzacije lakog dodira, osećaje vibracija, osećaje položaja i pokreta delova tela i odgovoran je za taktilnu diskriminaciju [31].

Vlakna fascikulusa gracilisa i fascikulusa kuneatusa (iz dorzalne kolumne kičmene moždine) se završavaju u istoimenim jedrima ispod istoimenih tuberkuluma. Neuron drugog reda polaze iz ovih jedara, odmah se potpuno ukrštaju i prelaze na suprotnu stranu i kao lemniskus medialis se završavaju u lateralnom jedru talamusa. Na svom putu kroz moždano stablo, lemniskus medialis prolazi kroz medulu oblongatu gde se, na nivou olive, nalazi neposredno pozadi (iza) piramide; u ponsu je smešten u prednjem delu njegovog tegmentuma dublje od struktura facijalnog kolikulusa. U mezencefalonu prolazi kroz bok mezencefalona, zauzimajući donji horizontalni krak, tzv. senzitivnog ugla tegmentuma.

Povrede klave, tuberkuluma kuneatusa i lemniskusa medialis izazivaju ataksiju zbog oštećenja dubokog i pozicionog senzibiliteta.

1.2.3.3 Jedra donje grupe kranijalnih živaca

U donjem (medularnom) delu pod IV komore, između sulkusa medijanusa i sulkusa limitansa nalaze nagomilana tri parna trougla dajući mu izgled pisarskog pera (calamus scriptoria). Ispod ovih trouglova nalazi se jedro hipoglosusa, jedro vagusa i area postrema.

Trougao hipoglosnog živca prekriva jedro istoimenog živca i nalazi se medijalno od donje rupice (fovea inferior). Kaudalno od donje fovee i između hipoglosnog trougla i donjeg dela vestibularnog polja, nalazi se sivo trouglasto polje (ala cinerea ili vagusni trougao), koje pre pokriva parasimpatično motorno jedro vagusa (nucleus dorsalis nervi vagi). Prozračni nabor, funiculus seprans, čini bazu vagusnog trougla i odvaja ga od uskog jezičastog polja koje se pruža između ovog funikulusa i donjeg cerebelarnog kraka, a koje se naziva area postrema. Area postrema se smatra cirkumventrikularnim organom i ima ulogu u refleksu povraćanja.

Jedro hipoglosnog živca je površno motorno jedro, dugačko oko 18mm. Njegov rostralni deo je najpovršniji i nalazi se neposredno ispod poda romboidne jame, a njegov

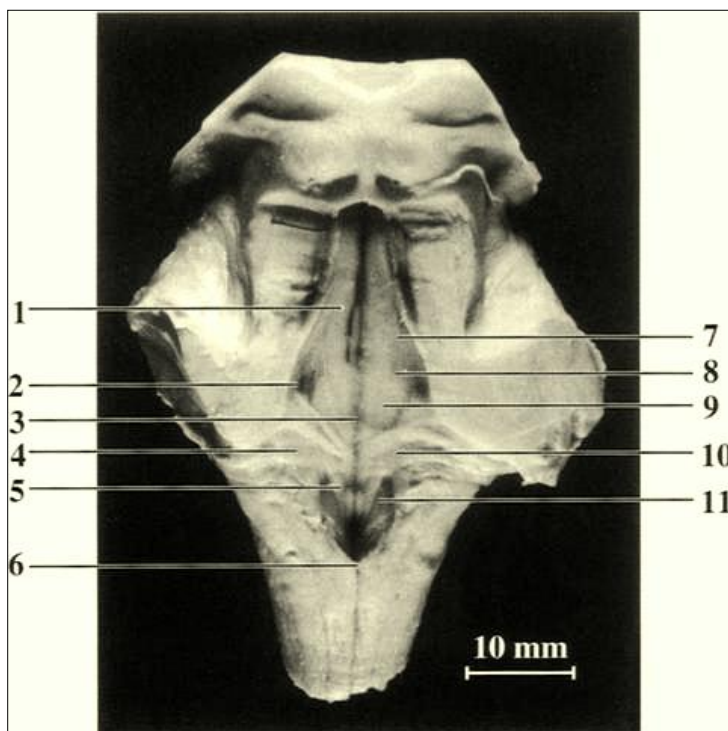
centralni deo je udaljen 2mm od srednje linije. Kaudalnije, u nivou obeksa, ovo jedro je postavljeno dublje, na 2,6 mm ispod dorzalne površine, odnosno neposredno ventrolateralno od centralnog kanala [43, 44]. Levo i desno jedro su u veoma bliskom odnosu i retko je povreda samo jednog od njih. Povreda motornog jedra hipoglosnog živca u nivou trougla izaziva paralizu i atrofiju mišića iste strane jezika zbog čega je otežano kretanje bolusa hrane u ustima i javljaju se disfagija i dizartrija.

Somatomotorno, parasimpatičko jedro vagusnog živca (nucleus dorsalis nervi vagi) se nalazi ispod vagusnog trougla i leži lateralno i dorzolateralno od jedra hipoglosnog živca a ventromedijalno od solitarnog jedra (nucleus tracti solitarii). U blizini dorzalnog, parasimpatičnog jedra vagusa, nalaze se dva važna jedra donje grupe kranijalnih živaca: nucleus ambiguus i nucleus tracti solitarii (solitarno jedro).

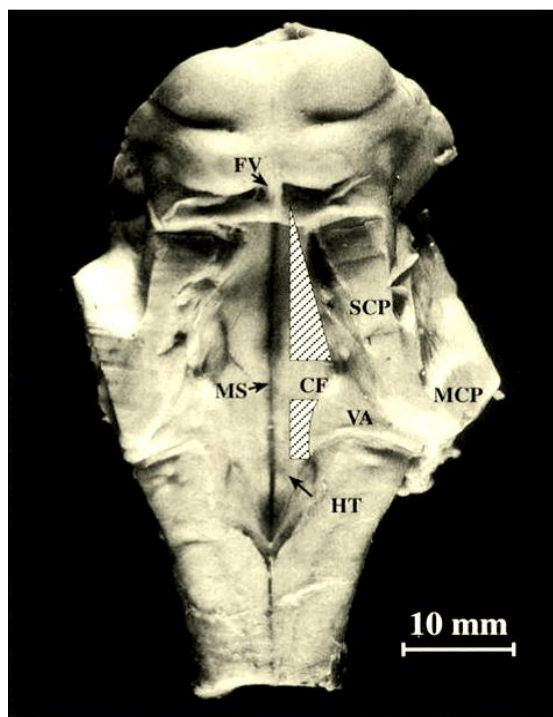
Nucleus ambiguus je somatomotorno jedro, zajedničko za hipoglosus i vagus, koje daje eferentna vlakna za inervaciju mišića farinksa, mekog nepca i gornjeg dela ezofagusa i larinksa. Nalazi se u ventrolateralnom delu medule oblongate, duž spoljašnjeg stuba motornih jedara, dugačko je oko 16mm i sadrži između 1100 - 2700 ćelija [44]. Ovo jedro je izloženo povređivanju prilikom odstranjenja fokalnih tumora medule oblongate. Povrede ova dva jedra vagusa (somatosenzornog i visceromotornog) mogu izazvati paralizu mekog nepca sa regurgitacijom hrane u nos, paralizu faringealne muskulature sa poremećajem žvakanja i gutanja, paralizu laringalnog mišića sa afonijom/disfonijom, gubitak refleksa kašlja sa mogućom aspiracionom pneumonijom, a akutne bilateralne povrede dovode do teške tahikardije.

Deo nukleusa ambigusa se smatra centrom za kašljanje. Ovo jedro ima ulogu u potiskivanju zalogaja u jednjak [31].

Solitarno jedro (nucleus tractus solitarii) je viscero-senzitivno jedro zajedničko za IX i X živac, koje dobija aferentna vlakna iz respiratornih organa, digestivnog sistema, srca i krvnih sudova. Zbog brojnih veza sa mnogim delovima mozga, ovo jedro je uključeno u mnoge autonomne funkcije: disanje, rad srca, regulacija krvnog pritiska, ishrana, refleksi salivacije, gutanje, kašalj, povraćanje [31]. Ovo jedro je postavljeno površno, ali lateralnije u odnosu na jedro hipoglosnog živca.



1. Eminentia mediana
2. Fovea superior
3. Sulcus medianus
4. Area vestibularis
5. Trigonum n. Hypoglossii
6. Obex
7. Sulcus limitans
8. Sulcus limitans incisura
9. Coliculus facialis
10. Striae medulares
11. Trigonum n., vagii



- FV – Frenulum velii
 MS – sulcus medianus
 CF – Coliculus facialis
 HT – Trigonum n. Hypoglossii
 VA – Area vestibularis
 SCP – Pedunculus cerebellaris superior
 MCP - Pedunculus cerebellaris medialis

Slika 1.6 Bezbedni pristupi lezijama moždanog stabla

1.2.4 Funkcionalni anatomske odnose između tumora moždanog stabla i jedara kranijalnih živaca

Sa hirurškog stanovišta nije dovoljno samo dobro poznavanje normalne topografije jedara kranijalnih živaca u moždanom stablu, već i odnos tumora i motornih jedara VII, IX, X i XI kranijalnih živaca. Budući da ekspanzivne lezije pomerajući nervno tkivo moždanog stabla izmeštaju i susedna jedra, čime relativizuju značaj normalnih anatomske orijentira, posebno na podu IV komore.

Primenjujući modifikovanu metodu Strauss i Morota su pokušali da načine neurofiziološko mapiranje motornih jedara na podu IV komore pomoću direktne elektrostimulacije poda IV komore intraoperativno i registraciju električne aktivnosti u odgovarajućim kranijalnim mišićima. Ova procedura je izvedena kod 7 tumora ponsa, 9 tumora medule oblongate i 2 pontomedularna tumora [46, 47].

Ustanovljeno je da tumori na različitim mestima u moždanom stablu na različiti način pomeraju motorna jedra kranijalnih živaca. Tumori ponsa tipično rastu tako što potiskuju jedra facijalnog živca oko ivica tumora. Motorna jedra oko tumora su identifikovana u 6 od 7 slučajeva tumora ponsa i u 2 od 9 slučajeva tumora medule oblongate. Tumori medule oblongate tipično rastu više egzofitično i potiskuju jedra ventralno. Jedno ili više motornih jedara je bilo potisnuto ventralno u odnosu na tumor u 7 od 9 slučajeva tumora medule oblongate i u oba slučaja pontomedularnih tumora.

Ove činjenice, dobijene neurofiziološkim mappingom, moraju se imati na umu prilikom incizije poda IV komore kod pontinih fokalnih tumora koji su, po pravilu, intrinzične lezije. Pri odstranjenju medularnih tumora, prema navedenim činjenicama, hirurrg mora da ima na umu da se na ventralnom delu tumorskog kavuma verovatno nalaze jedra motornih živaca.

Potencijalno oštećenje mozga i moždanog stabla prilikom direktnih operacija lezija u moždanom stablu može nastati iz nekoliko razloga. U toku procedure pristupanja površini moždanog stabla, može doći do lezije mostnih vena i oštećenja zbog incizije mozga ili njegove retrakcije. Za razliku od egzofitičnih lezija moždanog stabla, direktna operacija intrinzičnih, intraaksijalnih lezija (fokalni tumori, hematomi, kavernomi, angiomi), nosi visok stepen rizika i u pogledu smrtnosti i u pogledu postoperativnog morbiditeta uglavnom iz više razloga: zbog povrede perforantnih arterija, zbog

nedovoljno precizno odabranog mesta za inciziju stabla, zbog povrede moždanog stabla tokom odstranjenja patološkog supstrata ili zbog povrede uzrokovane retrakcijom. Otuda proističe i potreba da se identifikuju bezbedne ulazne zone u moždano stablo sa ciljem da se izbegne lezija važnih funkcionalnih struktura. U tom smislu veliki značaj ima precizna preoperativna anatomska lokalizacija lezije, koja je danas moguća sa velikim stepenom preciznosti zahvaljujući vizualizaciji koja se dobija nuklearnom magnetskom rezonancom. Od značajne pomoći u toku same operacije može biti intraoperativna ultrasonografska detekcija tačne pozicije lezije, posebno kada je ona smeštena ispod poda četvrte komore.

Na osnovu anatomske studije koje su dobile potvrdu i u praktičnom hirurškom iskustvu, utvrđena su relativno bezbedna anatomska mesta na površini moždanog stabla u kojima je dozvoljena incizija: na podu četvrte moždane komore, na dorzalnoj strani mezencefalona, na lateralnoj strani mezencefalona, na lateralnoj strani ponsa, na ventralnoj strani mezencefalona i na dorzalnoj strani medule oblongate. Nesumnjivo je poželjno da incizija moždanog stabla bude što kraća i u tom smislu se preporučuje da dužina incizije ne premašuje 1cm [42]. Neki autori međutim, zavisno od operative potrebe izvode incizije moždanog stabla varijabilne dužine od 7 do 30 mm i nalaze da je u nekim slučajevima potrebno izvesti više od jedne incizije [6].

1.2.4.1 Mezencefalona

Mada su indikacije za direktnu operaciju intrinzičnih fokalnih lezija u mezencefalonu dosta retke, ipak postoji potreba da se razmotre relativno bezbedne ulazne zone i u ovaj segment moždanog stabla, u prvom redu zbog benignih i hirurški lečivih lezija kao što su kavernomi. Obzirom na tri moguće lokalizacije mezencefalnih intrinzičnih lezija, razmatraju se incizije na dorzalnoj površini, lateralnom aspektu i ventralnoj strani mezencefalona.

1.2.4.2 Lemniskalni trougao

Za ekscentrične unilateralne lezije mezencefalona koje su prekrivene laminom kvadrigeminom dolazi u obzir longitudinalna incizija ispod mesta izlaska nervusa kohlearisa, u lemniskalnom trouglu [6, 12].

Bočna strana mezencefalona je horizontalno postavljenim žljebom (sulkus lateralis mezencefali) podeljena na gornji i donji deo. Gornji deo je trouglastog oblika i naziva se trigonum lemnisci, a odgovara spoljašnjoj površini tegmentuma ispod koje prolazi centralni akustički put (lemniskus lateralis ili akustikus). Bazu lemniskalnog trougla čini sulkus lateralis mezencefali; njegovu zadnju ivicu tvori pedunkulus cerebularis superior, a njegovu medijalnu ivicu predstavlja brahium donjeg kolikulusa [29]. Površina ovog trougla je izbrazdana ushodnim lučnim prugama prouzrokovanim površnim vlaknima lemniskusa lateralisa koja se završavaju u donjem kolikulusu i medijalnom korpusu genikulatumu.

1.2.4.3 Interpedunkularna fosa

Retki mezencefalični tumori lokalizovani blizu njegove ventralne površine mogu se dosegnuti kroz malo pravougaono polje u fosi interpedunkularis [15].

Za potrebe ove incizije izvodi se pterionalna kraniotomija i odabira put kroz Silvijevu fisuru. Uzak pravougaoni prostor koji dopušta hirurški pristup ventralnoj strani mezencefalona je ograničen važnim neurovaskularnim elementima: dole - arterijom cerebularis superior; gore - arterijom cerebri posterior; medijalno - ishodištem okulomotorijusa iz moždanog stabla i bazilarnom arterijom; lateralno - piramidalnim traktom i ivicom tentorijuma. U mezencefalon se može ući između korena okulomotorijusa i piramidalnih vlakana u pedunkulusu, kroz medijalniji deo cerebralnog pedunkulusa, čime se motorni trakt štiti od povrede. Piramidalni trakt zahvata oko tri petine pedunkulusa i lezija piramidalnog trakta u ovoj zoni ne mora dovesti do poremećaja dobre ili normalne motorne aktivnosti.

1.2.4.4 Fosa kvadrigemina mediana

Ukoliko je fokalna lezija mezencefalona postavljena centralno, ispod lamine kvadrigemine, onda dolazi u obzir razmatranje medijalne longitudinalne incizije kroz fosu kvadrigeminu medijanu [15].

Ovaj žljeb je upravljn sagitalno od sredine zadnje ka sredini prednje ivice lamine kvadrigemine. Između donjih kolikulusa je širi, a potom se sužava u usku brazdu između gornjih širih kolikulusa, a zatim se ponovo proširuje u trigonum subpineale [29].

Incizija se izvodi između sredine gornjih i donjih kolikulusa, i strogo u sagitalnoj ravni, kako bi se izbegle lezije jedara nervusa okulomotorijusa i nervusa trohlearisa. Dolazi u obzir samo plitka incizija kako bi se poštedeo fascikulus longitudinalis medialis. Za dobar uvid u predeo gde će se izvesti incizija najpogodniji je supracerebelarni infratentorijalni pristup.

1.2.4.5 Cerebelarni pedunkulusi

Lezije koje su smeštene duboko u srednjem cerebelarnom pedunkulusu (brachium pontis) ponekad ne mogu biti identifikovane na površini pedunkulusa. Za njihovo otkrivanje se može izvesti longitudinalna incizija na dorzalnoj strani srednjeg cerebelarnog pedunkulusa. Incizija se započinje neposredno kaudalno od hemisferičnih grana arterije cerebelaris superior, paralelno i između perforantnih arterija [34]. Ravan disekcije dobijena ovom incizijom je skoro paralelna sa vlaknima u pedunkulusu. Nađeno je da su ovako izvedena incizija i disekcija pedunkulusa bezbedne po neurološku funkciju jer se pogoršanje cerebelarne ataksije ili ne javlja posle operacije ili je samo tranzitorno. Činjenica je, međutim, da je ovaj tip incizije izveden samo u 4 slučaja, ali izgleda prihvatljivo da je disekcija srednjeg cerebelarnog pedunkulusa duž njegovih vlakana relativno bezbedan hirurški postupak.

Za potrebe ove incizije se koristi supracerebelarni infratentorijalni put, a bolji operativni uvid u površinu srednjeg cerebelarnog pedunkulusa se dobija kada se načini dodatna longitudinalna incizija preko gornje površine lobulusa kvadrangularisa.

1.2.4.6 Pod četvrte komore

Na podu četvrte komore su dozvoljene incizije na tri mesta: a) medijalna incizija u sulkusu medianusu iznad kolikulusa facialisa, b) paramedijalna incizija iznad kolikulusa facialisa i c) paramedijalna incizija ispod kolikulusa facialisa. Glavna pažnja prilikom ovih incizija je usmerena na izbegavanje povreda lemniskusa medialis i kortikospinalnog trakta. Povoljna anatomsko okolnost je da u podu četvrte komore nema perforantnih arterija, te je time i isključena mogućnost izazivanja ishemijske lezije moždanog stabla.

Kyoshima i saradnici [42], su uspešno primenili paramedijalne incizije poda četvrte komore u tri slučaja sa intrinzičnim lezijama moždanog stabla, izvodeći ih iznad, odnosno ispod kolikulusa facialisa, kroz zone koje su označili kao suprafacijalni i infrafacijalni trougao. U dubini ovih trouglova su lemniskus medialis i kortikospinalni trakt, a medijalno od njih je fascikulus longitudinalis medialis. Otuda su ove incizije dozvoljene za pristup unilateralnim lezijama moždanog stabla koje su lokalizovane dorzalno u odnosu na lemniskus medialis.

1.2.4.7 Suprafacijalni trougao

Medijalnu ivicu ovog prostora čini fascikulus longitudinalis medialis, kaudalnu ivicu predstavlja projekcija intraparenhimskih vlakana nervusa facialisa, a bočnu ivicu određuju gornji i donji cerebelarni pedunkulus. Sa ciljem da sačuvaju fascikulus longitudinalis, nervus facialis i jedro nervusa abducensa incizija se izvodi longitudinalno, na 4 do 5mm lateralno od sulkusa medianusa i započinje se kaudalno od ivice gornjeg cerebelarnog pedunkulusa. Dužina incizije je oko 1cm, mada može biti dovoljno i 7mm, jer se incizija produžava tokom retrakcije. Retrakcija moždanog stabla je dozvoljena ili rostralno ili lateralno. Rostralna retrakcija je bezbedna jer su jedra nervusa okulomotorijusa dovoljno udaljena od granica ovog trougla.

1.2.4.8 Infracijalni trougao

Medijalnu ivicu infracijalnog trougla čini fascikulus longitudinalis medialis, donju ivicu određuju strije medulares, a lateralna ivica je određena projekcijom intraparenhimskih vlakana nervusa facijalisa. Longitudinalna incizija se izvodi na 4 do 5mm lateralno od sulkusa medianusa a započinje od donje ivice medularnih strija prema nagore. U poređenju sa suprafacijalnim, ovaj trougao je manji i okružen većim brojem funkcionalno važnih struktura, tako da i incizija poda komore treba da bude kraća. Smatra se da je inicijalna dužina incizije od oko 5mm sasvim odgovarajuća za ovaj prostor, s tim što se prilikom retrakcije može povećati maksimalno do 1cm. Dozvoljena je retrakcija moždanog stabla samo u polje, budući da je jedro nervusa facijalisa smešteno dublje, a da njegova vlakna prolaze iznad jedra nervusa abducensa.

Incizije u suprafacijalnom i infracijalnom trouglu su potencijalno rizične po neurološke funkcije ukoliko se ne poštuju granice trouglova i ograničenja u pogledu njihove dužine i dubine. Lezija gornjeg cerebelarnog pedunkulusa prouzrokuje hemiataksiju; lezija jedra nervusa trigeminusa daje senzomotorno oštećenje lica; lezija fascikulusa longitudinalisa medialis je praćena poremećajem motorike bulbusa i nistagmusom; lezija jedra nervusa abducensa proizvodi paralizu ovog živca; povreda parapontine retikulrane formacije izaziva paralizu pogleda upolje; oštećenje lemniskusa medialis uzrokuje ataksiju i oštećenje dubokog senzibiliteta; povreda lateralnog spinotalamičnog trakta dovodi do analgezije i termanestezije a lezija kortikospinalnog puta izaziva motornu slabost.

Ograničenja u korišćenju suprafacijalnog i infracijalnog trougla za inciziju poda četvrte komore dolaze do izražaja kada intraaksijalna lezija svojim rastom poremeti normalnu anatomsku arhitekturu poda četvrte komore te se ne mogu identifikovati reperne tačke.

1.2.4.9 Sulkus medianus

Direktna operacija srednjelinijskih tumora ponsa koji nemaju egzofitičnu komponentu je opterećena visokim rizikom od oštećenja važnih funkcionalnih struktura i zahteva izbor najkraćeg puta kroz bezbednu zonu. Kod njih dolazi u obzir medijalna

longitudinalna incizija kroz sulkus medianus. Incizija je relativno bezbedna ako se izvodi iznad nivoa kolikulusa facijalisa, odnosno iznad nivoa jedra abducensa do mezencefalnog jedra okulomotorijusa. Ova incizija je bezbedna zbog anatomske činjenice da se izvodi između dva fascikulusa longitudinalisa medijalisa koja na nivou ovako odabrane incizije nemaju ukrštajuća vlakna, pa prema tome ne postoji mogućnost ni njihove lezije prilikom intraoperativne retrakcije. Ukrštajuća vlakna su koncentrisana na nivou kolikulusa facijalisa gde bi srednjelinijska incizija pod četvrte komore prekinula aksone internukleranih neurona koji presecaju srednju liniju iz jedra abducensa i nastavljaju u kontralateralnom longitudinalnom medijalnom fascikulusu do okulomotornog kompleksa [15].

Neophodno je da retrakcija bude pažljiva i blaga kako bi se izbegla povreda medijalnih longitudinalnih fascikulusa, koja na ovom nivou dovodi do internuklearne oftalmoplegije.

1.2.4.10 Mapping pod četvrte komore

Pored sulkusa medianusa i kolikulusa facijalisa, strije medulares su jedan od glavnih anatomskih repera za izbor mesta incizije pod četvrte komore. One predstavljaju granicu između pontinog i oblongatnog dela romboidne jame i sastavljene su od vlakana koja poprečno presecaju pod četvrte komore. Međutim, individualne varijacije u broju i pravcu vlakana i njihovom rastojanju od kolikulusa facijalisa često ne dozvoljavaju hirurгу da precizno lokalizuje kolikulus. Kaudalno od medularnih strija smeštena su jedra donje grupe kranijalnih živaca tako da je ponekad teško ući bezbedno u moždano stablo u prostoru između strija i obeksa. U neurohirurškom odeljenju New York Medical University se stoga izvodi intraoperativna neurofiziološka lokalizacija motornih jedara na podu četvrte komore [18]. Primenjena je modifikovana metoda Straussa i saradnika kod 14 pacijenata sa tumorom ponsa, medule oblongate i cervikomedularnog spoja [47].

Lokalizaciju kolikulusa facijalisa i motornih jedara IX, X i XII kranijalnog živca su određivali pomoću električne stimulacije pod komore i elektromiografskog praćenja odgovora pomoću elektroda plasiranih u musculus orbicularis okuli i musculus orbicularis oris, posterolateralni zid farinksa i unutrašnje mišiće jezika. Motorna jedra

na podu četvrte komore su uspešno identifikovana putem neurofiziološkog mapinga u svih 14 slučajeva. U 10 od 12 slučajeva kod kojih kolikulus facijalis i/ili strije medulares nisu bili jasno vidljivi u operativnom polju, mapping poda komore je odigrao odlučujuću ulogu u određivanju mesta tumorske resekcije. Strie medulares su bile vidljive u 9 od 14 slučajeva i kaudalna polovina poda četvrte komore je uspešno mapirana u većini slučajeva, ali je neurofiziološki odgovor teško dobijan u slučajevima sa intramedularnim tumorom.

Smatra se da bi mapping poda četvrte komore trebalo da postane obavezan standard u operacijama tumora i drugih lezija lokalizovanih u ponsu i pontomedularnom segmentu. Nedostatak ovako dobijenog neurofiziološkog mapinga je što registracija odgovora nije moguća i tokom manipulacije sa tumorom, a neposredni postoperativni neurofiziološki odgovor nije referentan za procenu da li je tokom operacije došlo do lezije motornih jedara, odnosno dugih puteva moždanog stabla.

1.2.4.11 Ventrolateralni deo ponsa

Unilateralnim lezijama u ventrolateralnom delu ponsa, bez egzofitne komponente, koji su intrinzični i izbočuju deo ponsa u pontocerebelarnu cisternu može se pristupiti longitudinalnom incizijom na njegovoj bočnoj strani. Posle otvaranja pontocerebelarne cisterne i retrakcije cerebeluma prikazuje se mesto izlaska nervusa trigeminusa i nervusa facijalisa iz moždanog stabla između ova dva živca izvodi se longitudina incizija [12, 48].

Ovaj prostor može biti veoma uzak ako se planira ekstenzivna resekcija tumora, ali je pogodan za izvođenje biopsije. Prema našem iskustvu ova incizija je pogodanija za jasno demarkirane lezije kao što su kavernomi, nego za neoplazme, izuzimajući one sa egzofitičnom komponentom [49]. Izvođenje incizije na ovom mestu se ostvaruje preko retromastoidnog pristupa kao za tumore pontocerebelarnog ugla.

1.2.4.12 Medula oblongata

Cervikomedularni tumori sa ekstenzijom u subarahnoidni prostor se mogu smatrati egzofitičnim tumorima i opisani su u odgovarajućem odeljku. Mnogo teži hirurški

problem predstavljaju duboke lezije u granicama otvorenog segmenta medule oblongate. One se mogu dosegnuti medijalnim putem kroz sulkus medularis medianus posterior [12].

Ova hirurška procedura manje pripada incizijama, a više korišćenju normalnog anatomskog puta kao što je sulkus medianus koji se pažljivo otvara putem blagog tupog pomeranja oba funikulusa dorzalisu upolje. Otvaranje sulkusa zahteva postupnost zbog moguće lezije aferentnih senzitivnih puteva u funikulusu dorzalisu, što može izazvati težak dizestetički bol. Otvaranje se nastavlja nadole do tumora.

Fokalni tumori medule oblongate koji izazivaju prominenciju poda četvrte komore treba da budu dosegnuti preko njihovog najpovršnijeg mesta. Međutim, preporučuje se da incizija bude izvan srednje linije i barem 1,5 cm rostralno od obeksa. Time se smanjuje rizik od povrede jedara X, XI i XII kranijalnog živca [4].

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

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

3. MATERIJAL I METOD

3.1. Materijal

Planirana klinička studija odvijaće se u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu uz saglasnost direktora klinike. Studija je delom retrospektivnog delom prospektivnog karaktera. Osnovni materijal je personalna serija mentora i kandidata od 51 operisanih pacijenata sa tumorom moždanog stabla u Klinici za neurohirurgiju KCS u priodu od 1.01.1996 do 31.12.2012 godine.

3.2. Metodologija

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

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

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

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

U studiji će biti korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike. Od deskriptivne statistike, koristile bi se: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere disperzije (standardna devijacija, varijansa i raspon od minimalne do maksimalne vrednosti) i distribucija frekvencija obeležja posmatranja i procentualni prikaz istih.

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

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

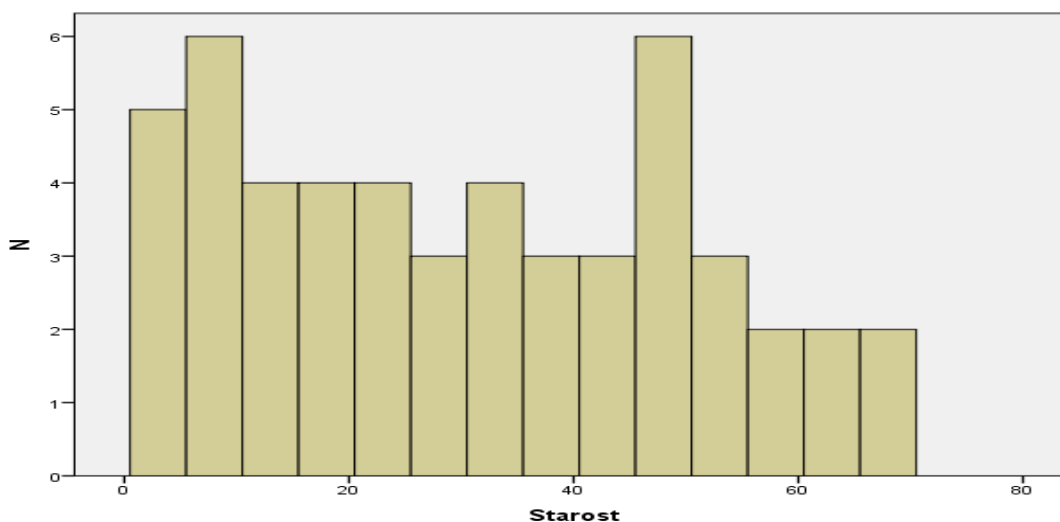
Rezultati će biti prikazani tabelarno i grafički pomoću odgovarajućih metoda u koje spadaju: histogram (poligon frekvencija), bar chart (štapićasti dijagram) , pie chart (pitasti dijagram) i dijagram rasturanja (scatter diagram). Podaci će biti obrađeni uz računarsku podršku SPSS 12.0 softverskog paketa.

4. REZULTATI

4.1 Anamnestički podaci

U studiju je ušao 51 pacijent. Prosečna starost pacijenata iznosila je $30,6 \pm 19,3$ sa medijanom 29 godina i minimumom 3 godine, a maksimumom 70 godina. Raspon godina iznosio je 67 godina. Distribucija pacijenata prema starosti prikazana je grafikonom 4.1.

Grafikon 4.1. Starost

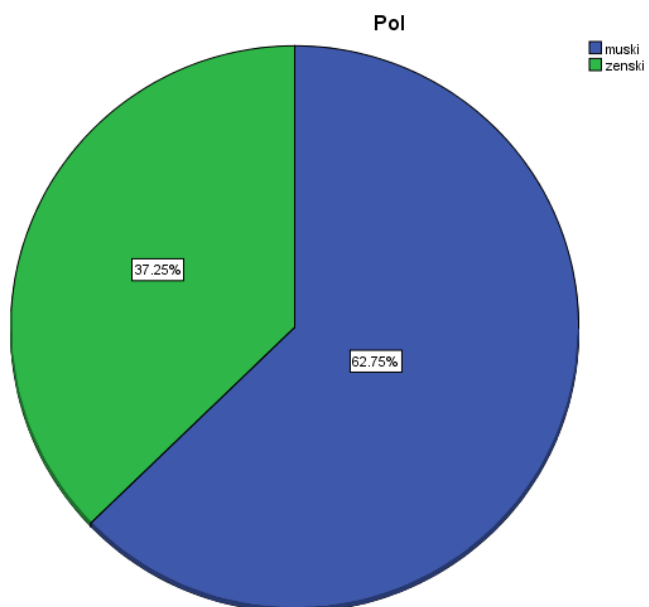


Od ukupno 51 pacijenta, 32 pacijenta (62,7%) su bila muškog pola, a 19 pacijenata (37,3%) su bila ženskog pola. Analizirajući ovu distribuciju Hi-kvadrat testom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike po polu u ovom uzorku ($X^2=3,314$; $p=0,069$), mada je signifikantnost analize blizu konvencionalnog nivoa značajnosti od 0,05. Distribucija po polu prikazana je grafikonom 4.2

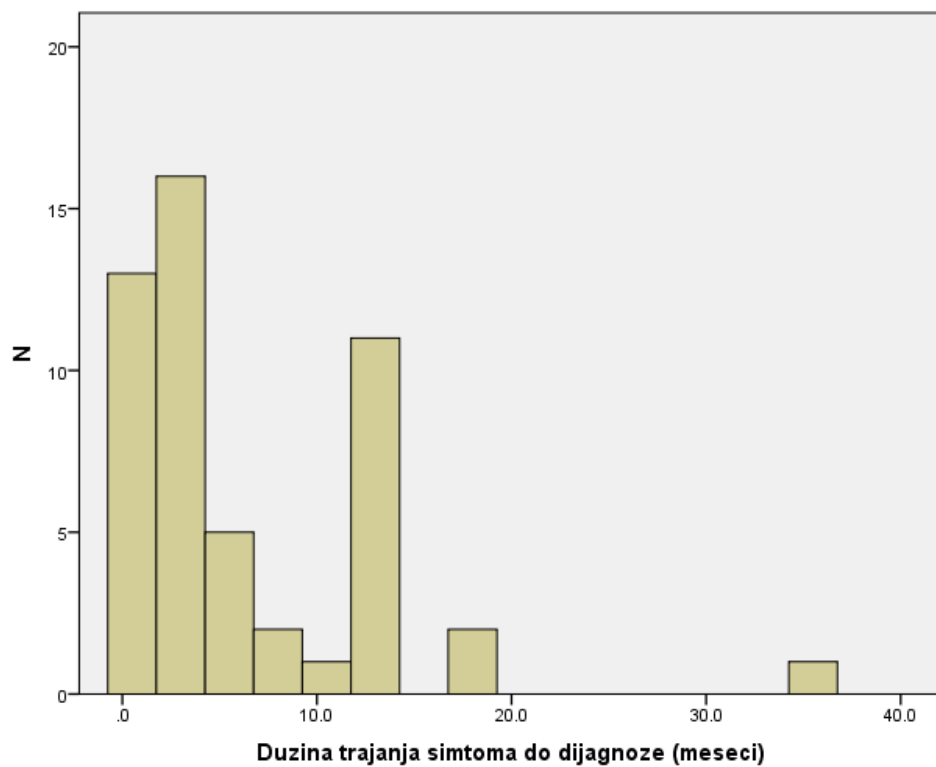
Prosečno trajanje simptoma bilo je $6,2 \pm 6,5$ meseci sa medijanom 3 meseca. Minimalno trajanje bilo je 0,5 meseci dok je maksimalno trajanje bilo 36 meseci. Distribucija pacijenata u odnosu na trajanje simptoma prikazana je grafikonom 4.3.

Na grafikonu se vidi da je većina pacijenata imala trajanje simptoma do dijagnoze manje od 20 meseci, a samo jedan pacijent je imao simptome koji su trajali tri godine.

Grafikon 4.2 Distribucija po polu



Grafikon 4.3 Trajanje simptoma



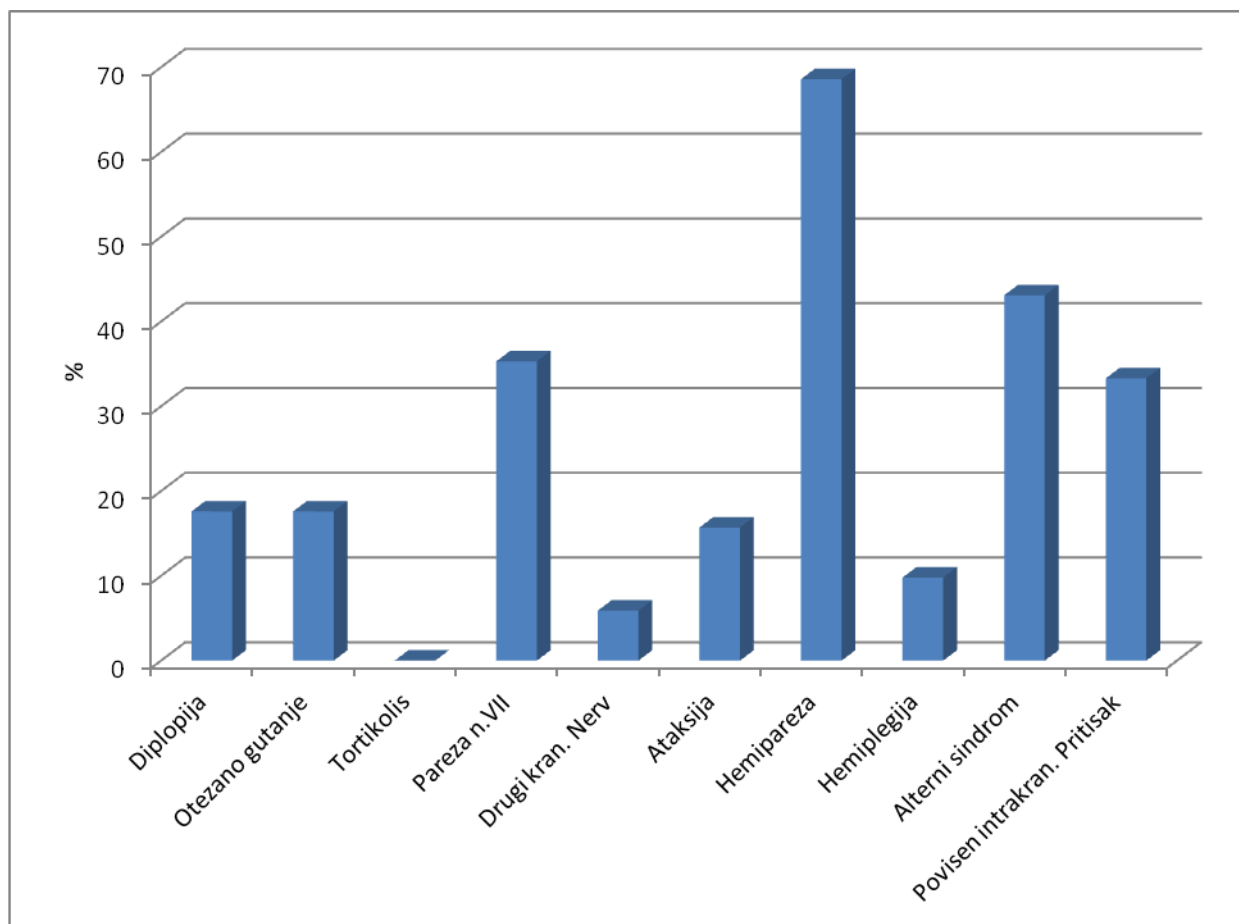
Pacijentima je uzet anamnestički podatak o simptomatologiji koju su imali. Distribucija pacijenata prema inicijalnim simptomima prikazana je u tabeli 4.1.

Tabela 4.1. Inicijalni simptomi

		N	%
Diplopija	ne	42	82.4%
	da	9	17.6%
Otežano gutanje	ne	42	82.4%
	da	9	17.6%
Tortikolis	ne	51	100.0%
	da	0	0.0%
Pareza n.VII	ne	33	64.7%
	da	18	35.3%
Drugi kranijalni nervi	ne	48	94.1%
	da	3	5.9%
Ataksija	ne	43	84.3%
	da	8	15.7%
Hemipareza	ne	16	31.4%
	da	35	68.6%
Hemiplegija	ne	46	90.2%
	da	5	9.8%
Alterni sindrom	ne	29	56.9%
	da	22	43.1%
Povišen intrakran. pritisak	ne	34	66.7%
	da	17	33.3%

Iz tabele se vidi da je najčešći simptom bio hemipareza, dok je najređa bila simptomatologija drugog kranijalnog nerva i hemiplegija. Distribucija pacijenata prema inicijalnim simptomima prikazana je i grafički (Grafikon 4.4).

Grafikon 4.4. Inicijalni simptomi



Pored inicijalnih simptoma, pacijenti su analizirani i na osnovu inicijalnih znakova.

Distribucija pacijenata u odnosu na inicijalne znake prikazana je u tabeli 4.2.

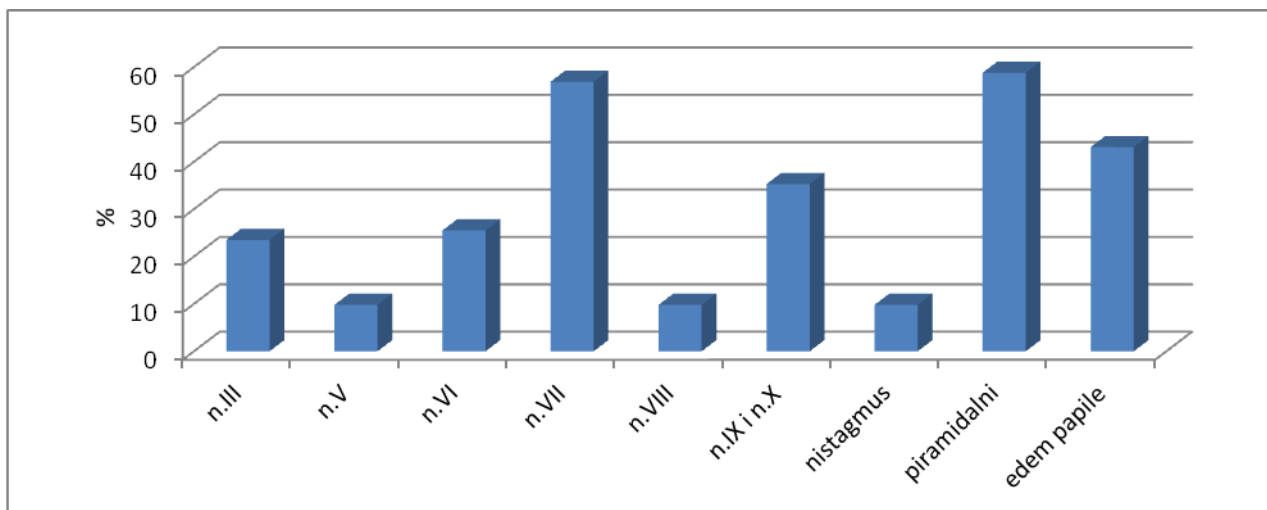
Najčešći inicijalni znak bio je poreklom od n.VII i od piramidalnog puta. Najređi inicijalni znaci bili su od n.V, n.VIII i nistagmus.

Distribucija pacijenata prikazana je i grafički (Grafikon 4.5).

Tabela 4.2 Inicijalni znaci

		N	%
n.III	ne	39	76.5%
	da	12	23.5%
n.V	ne	46	90.2%
	da	5	9.8%
n.VI	ne	38	74.5%
	da	13	25.5%
n.VII	ne	22	43.1%
	da	29	56.9%
n.VIII	ne	46	90.2%
	da	5	9.8%
n.IX i n.X	ne	33	64.7%
	da	18	35.3%
Nistagmus	ne	46	90.2%
	da	5	9.8%
Piramidalni	ne	21	41.2%
	da	30	58.8%
Edem papile	ne	29	56.9%
	da	22	43.1%

Grafikon 5. Inicijalni znaci



4.2. Neuroradiološke karakteristike

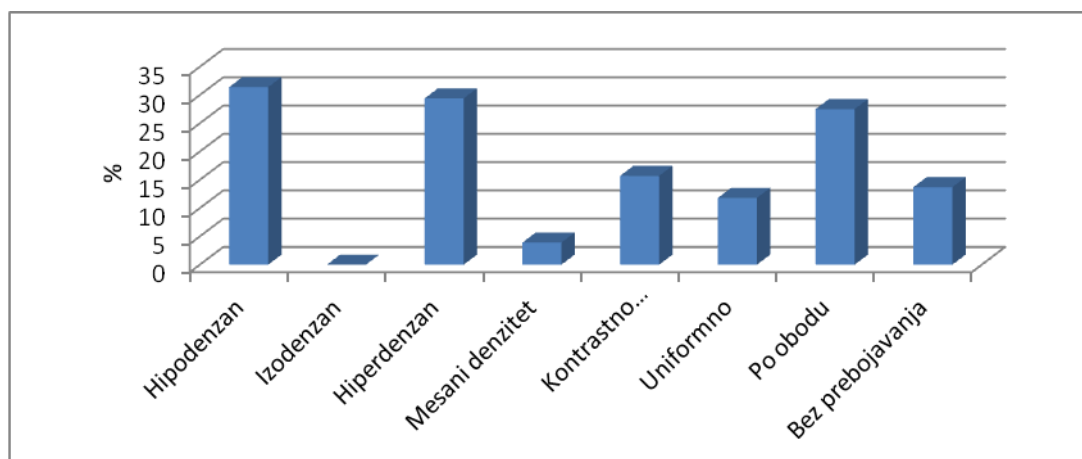
U tabeli 4.3 prikazana je distribucija pacijenata u odnosu na neuroradiološke karakteristike pacijenata

Tabela 4.3. Neuroradiološke karakteristike pacijenata

		N	%
Hipodenzan	ne	35	68.6%
	da	16	31.4%
Izodenzan	ne	51	100.0%
	da	0	0.0%
Hiperdenzan	ne	36	70.6%
	da	15	29.4%
Mešani denzitet	ne	49	96.1%
	da	2	3.9%
Kontrastno prebojavanje	ne	43	84.3%
	da	8	15.7%
Uniformno	ne	45	88.2%
	da	6	11.8%
Po obodu	ne	37	72.5%
	da	14	27.5%
Bez prebrojavanja	ne	44	86.3%
	da	7	13.7%

Iz tabele se vidi da je najveći broj pacijenata imao hipodenzno i hiperdenzno i prebojavanje po obodu, dok je najmanji procenat pacijenata imao mešani denzitet. Nijedan pacijent nije imao izodenzan nalaz. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 4.6).

Grafikon 4.6. Neuroradiološke karakteristike



4.3 Histo-patološka slika

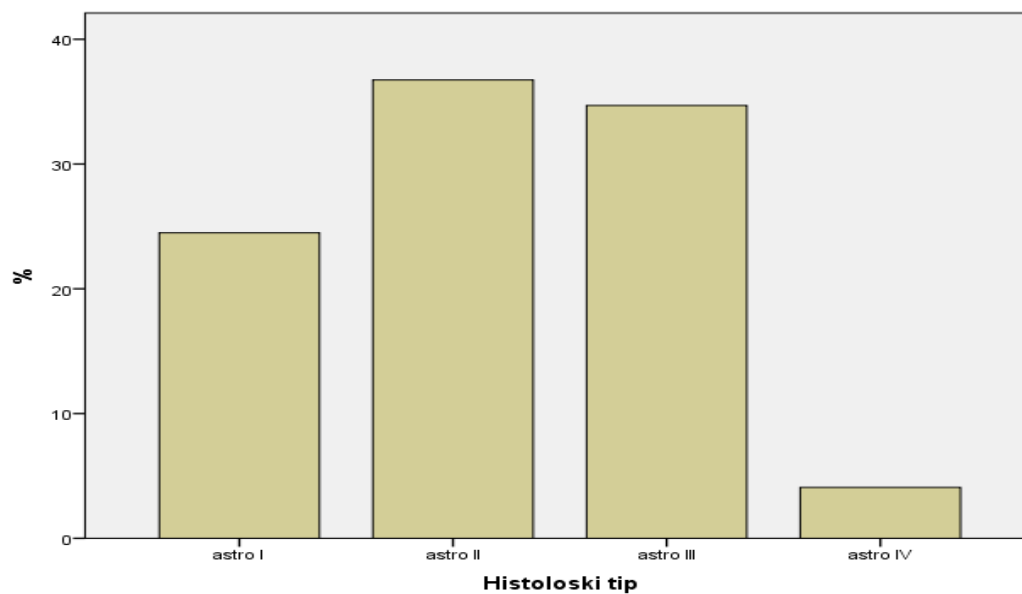
Pacijenti su na osnovu histološkog tipa tumora podeljeni u šest grupa. Distribucija pacijenata u odnosu na histološki tip, prikazana je u tabeli 4.4.

Najčešći tip bio je astro II i astro III dok astro I nešto ređi. Ostali histološki tipovi bili su daleko ređi od ova tri tipa. Distribucija je prikazana i grafički (Grafikon 4. 7).

Tabela 4.4. Histološki tip

	N	%
astro I	12	24.5
astro II	18	36.7
astro III	17	34.7
astro IV	2	4.1
Ukupno	49	100.0

Grafikon 4.7. Histološki tip



Pacijentima je određivana lokalizacija tumora. Distribucija pacijenata u odnosu na lokalizaciju tumora prikazana je u tabeli 4.5.

Tabela 4.5. Lokalizacija tumora

		N	%
Difuzni	ne	37	72.5%
	da	14	27.5%
Mezencefalon	ne	33	64.7%
	da	18	35.3%
Pons	ne	28	54.9%
	da	23	45.1%
Pons&medula	ne	39	76.5%
	da	12	23.5%
Cerviko-medularni	ne	46	90.2%
	da	5	9.8%
Egzofitični	ne	34	66.7%
	da	17	33.3%

Na osnovu distribucije pacijenata vidimo da je najveći procenat pacijenata imao tumor lokalizovan u ponsu dok je cerviko-medularna lokalizacija bila najređa. Distribucija pacijenata prikazana je i grafički (Grafikon 4.8).

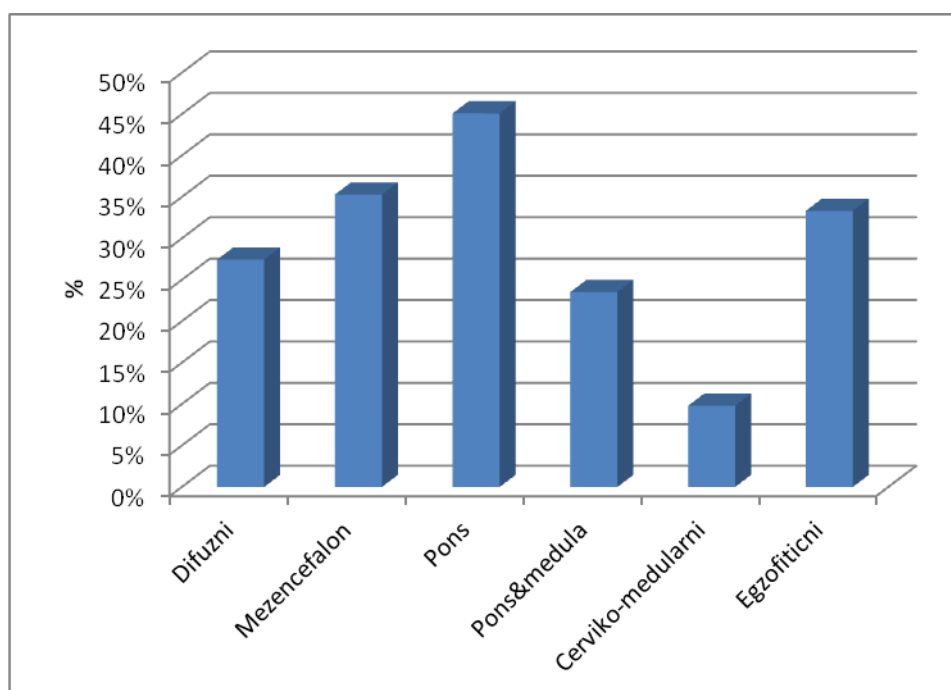
Pacijentima je određivan karnofski indeks na početku i na kraju praćenja. Deskriptivna statistika svih pacijenata na početku i na kraju prikazana je u tabeli 4.6.

Tabela 4.6. Karnofski indeks

	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
na početku	50	66.60	9.60	70	50	90
na kraju	42	75.48	16.26	75	50	100

Prosečna vrednost na kraju veća je nego na početku. Ali podaci na početku dati su za sve pacijente, dok su na kraju dati samo za pacijente koji su živi. Deskriptivna statistika je odvojena za one koji su živi i one koji su umrli i prikazana je u tabeli 4.7.

Grafikon 8. Lokalizacija tumora



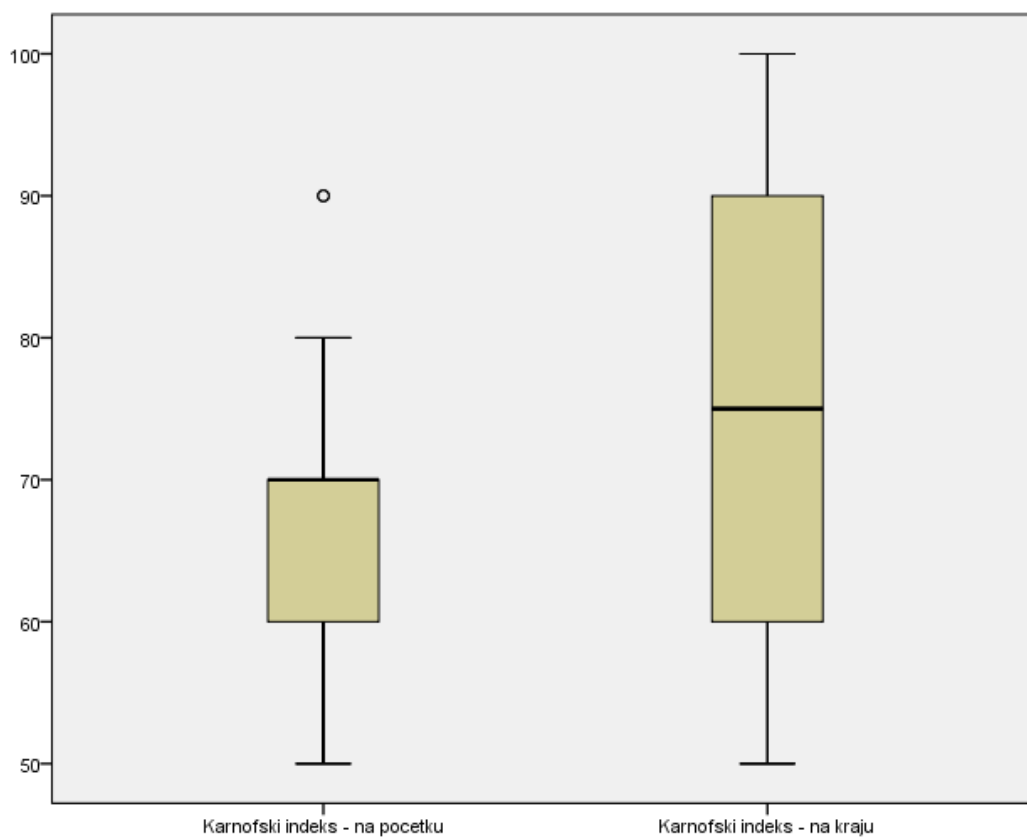
4.4 Terapija

Tabela 4.7. Karnofski indeks u odnosu na egzitus

Exitus indeks	Karnofski	N	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
ne	na pocetku	42	66.90	9.24	70	50	90
	na kraju	42	75.48	16.26	75	50	100
da	na pocetku	8	65.00	11.95	60	50	90

Postoji statistički značajna razlika između vrednosti karnofski indeksa pre i na kraju praćenja u grupi pacijenata koja nije imala egzitus ($t=-3,130$; $p=0,003$). Distribucija pacijenata na početku i na kraju u odnosu na karnofski indeks prikazana je grafikonom 4.9.

Grafkon 4.9. Karnofski indeks na početku-na kraju praćenja



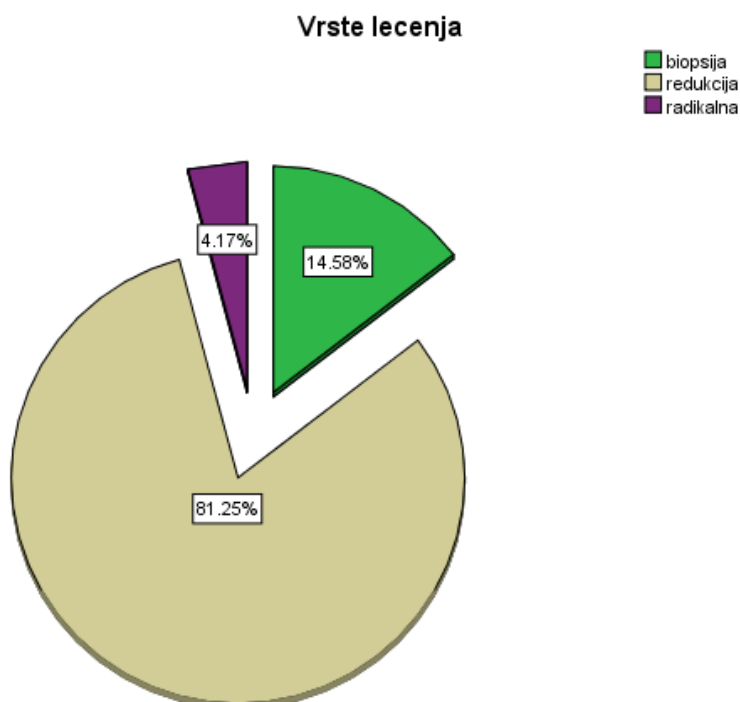
Distribucija pacijenata u odnosu na vrstu terapije prikazana je u tabeli 4. 8. Iz tabele se vidi da je od ukupnog broja pacijenata, 3 pacijenta nisu operativno lečena, dok je 94,1% lečeno operativno. Najveći procenat pacijenata lečen je redukcijom, dok je najmanji procenat imao radikalnu hirurušku terapiju.

Tabela 4.8. Hirurško lečenje

	N	%	% od hir. lečenih
ne	3	5.9	
biopsija	7	13.7	14,6
redukcija	39	76.5	81,2
radikalna	2	3.9	4,2
ukupno	51	100.0	100.0

Distribucija pacijenata u odnosu na hirurško lečenje prikazana je i grafički (Grafikon 4.10).

Grafikon 4.10. Distribucija pacijenata prema vrsti hirurškog lečenja

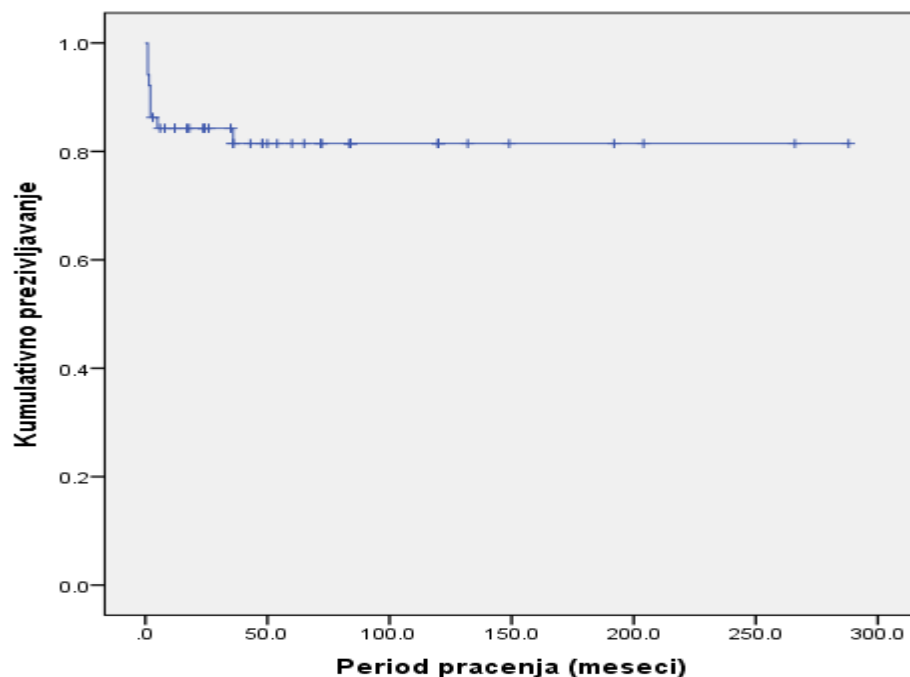


Od ukupnog broja pacijenata 28 pacijenata (54,9%) imalo je radioterapiju, dok 23 pacijenta (45,1%) nije imalo radioterapiju. Radioterapiju imali su svi pacijenti kojima je rađena biopsija (svih 7 pacijenata), 19 pacijenat (48,7%) od ukupno 39 pacijenata kojima je rađena redukcija i 2 od ukupno 3 pacijenta koji nisu hirurški lečeni.

Od ukupnog broja pacijenata 9 pacijenata imalo je smrtni ishod (17,6%) dok 42 pacijenta (82,4%) nije. Preživljavanje je grafički prikazano pomoću krive preživljavanja (Grafikon 4. 11).

4.5 Ishod lečenja

Grafikon 4.11. Preživljavanje



Sedam pacijenata je imalo smrtni ishod u prvih dva meseca, dok je osmi pacijent umro u petom mesecu po operaciji, a deveti pacijent u 36 mesecu nakon operacije. Šestomesečno preživljavanje, isto kao i jednogodišnje i dvogodišnje iznosi 84,3%, dok je trogodišnje preživljavanje 81,5%. Prosečno preživljavanje iznosi 235,9 meseci (95% interval poverenja 204,9-266,8). U prvom koraku Cox regresionom analizom analiziran je uticaj pola, starosti i dužine trajanja simptoma do dijagnoze. Rezultati analize su

prikazani u tabeli 4.9. Iz tabele se vidi da nijedan od navedenih prediktora nije značajan za preživljavanje. U narednom koraku su analizirani inicijalni simptomi. Rezultati testiranja prikazani su u tabeli 4.10 Iz tabele se vidi da je jedino ataksija statistički značajan prediktor mortaliteta. Ostali prediktori pokazuju izvestan trend ka egzitusu ali nema statističke značajnosti. Analiza preživljavanja prikazana je krivom preživljavanja sa ataksijom kao faktorom (Grafikon 4.12).

Tabela 4.9 Cox regresiona analiza za pol, starost i dužinu trajanja simptoma

		Exitus		HR (95% IP)	p vrednost
		ne	Da		
Pol	muški	25 (78.1%)	7(21.9%)	0.453 (0.094-2.180)	0.323
	ženski	17(89.5%)	2(10.5)		
Starost		29.1±18.7	37.6±21.5	1.022 (0.988-1.057)	0.215
Deca		14 (82.4)	3 (17.6%)	1.035 (0.259-4.142)	0.961
Odrasli		28 (82.4%)	6 (17.6%)		
Duž traj. Simp.		6.6±6.9	4.4±3.9	0.941 (0.819-1.082)	0.393
Do mesec dana		7 (70.0%)	3 (30%)	0.489 (0.122-1.957)	0.312
Više od mesec dana		35 (85.4%)	6 (14.6%)		

Grafikon 4.12 Kriva preživljavanja sa ataksijom kao faktorom

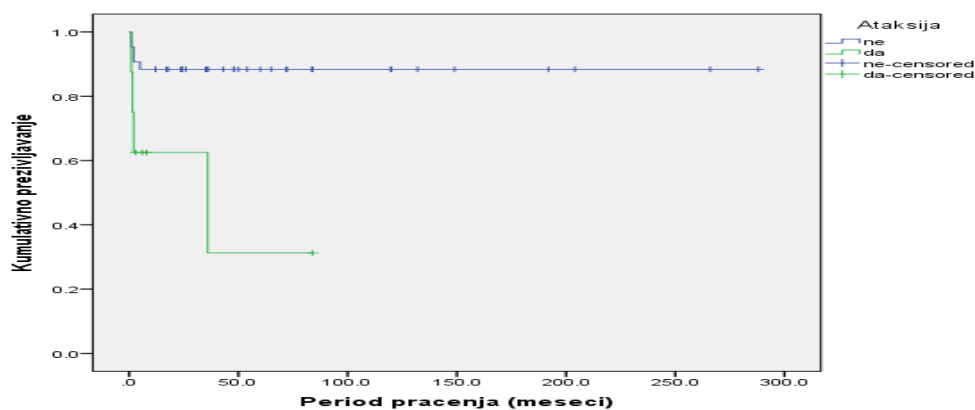


Tabela 4.10 Inicijalni simptomi u odnosu na preživljavanje

		Egzitus	HR (95% IP)	p vrednost
Diplopija	ne	8 (19.0%)	0.581 (0.073-4.649)	0.609
	da	1 (11.1%)		
Otežano gutanje	ne	7 (16.7%)	1.411 (0.290-6.861)	0.670
	da	2 (22.2%)		
Tortikolis	ne	9 (17.6%)		
	da	0 (0.0%)		
Pareza n. VII	ne	5 (15.2%)	1.637 (0.439-6.112)	0.463
	da	4 (22.2%)		
Drugi kranijalni nervi	ne	8 (16.7%)	2.331 (0.290-18.706)	0.426
	da	1 (33.3%)		
Ataksija	ne	5 (11.6%)	5.546 (1.469-20.941)	0.012
	da	4 (50.0%)		
Hemipareza	ne	3 (18.8%)	0.904 (0.226-3.616)	0.886
	da	6 (17.1%)		
Hemiplegija	ne	9 (19.6%)	0.042 (0.001-510.243)	0.509
	da	0 (0.0%)		
Alterni sindrom	ne	4 (13.8%)	1.725 (0.461-6.457)	0.418
	da	5 (22.7%)		
Povišen IKP	ne	5 (14.7%)	1.597 (0.427-5.965)	0.486
	da	4 (23.5%)		

Analogno inicijalnim simptomima analizirani su i inicijalni znaci. Rezultati Cox regresione analize prikazani su u tabeli 4.11.

Iz tabele se vidi da nijedan od inicijalnih znakova nije statistički značajan prediktor mortaliteta. Ipak, od svih, najviše se izdvaja nistagmus.

U narednoj tabeli prikazana je neuroradiološka analiza u odnosu na smrtni ishod (tabela 4.12). Iz tabele se vidi da nijedna od neuroradioloških karakteristika nije statistički značajna. Ipak, jasno se vidi da je mešani denzitet faktor koji ima najveći HR.

Tabela 4.11. Inicijalni znaci u odnosu na preživljavanje

		Egzitus	HR (95% IP)	p vrednost
n.III	ne	9 (23.1%)	0.032 (0.001-19.042)	0.290
	da	0 (0.0%)		
n.V	ne	8 (17.4%)	1.237 (0.155-9.900)	0.841
	da	1 (20.0%)		
n.VI	ne	6 (15.8%)	1.613 (0.403-6.463)	0.499
	da	3 (23.1%)		
n.VII	ne	5 (22.7%)	0.612 (0.164-2.290)	0.466
	da	4 (13.8%)		
n.VIII	ne	9 (19.6%)	0.042 (0.001-510.243)	0.509
	da	0 (0.0%)		
n.IX I n.X	ne	6 (18.2%)	0.919 (0.230-3.680)	0.905
	da	3 (16.7%)		
Nistagmus	ne	7 (15.2%)	2.924 (0.606-14.101)	0.181
	da	2 (40.0%)		
Piramidalni	ne	3 (14.3%)	1.441 (0.360-5.762)	0.606
	da	6 (20.0%)		
Edem papile	ne	6 (20.7%)	0.624 (0.156-2.498)	0.506
	da	3 (13.6%)		

Tabela 4.12. Neuroradiološke karakteristike i preživljavanje

		Egzitus	HR (95% IP)	p vrednost
Hipodenzan	ne	6 (17.1%)	1.051 (0.263-	0.944
	da	3 (18.8%)	4.208)	
Izodenzan	ne	9 (17.6%)	Nijedan pacijent nije imao izodenz.	
	da	0 (0.0%)		
Hiperdenzan	ne	7 (19.4%)	0.689 (0.143-	0.643
	da	2 (13.3%)	3.320)	
Mešani denzitet	ne	8 (16.3%)	3.156 (0.394-	0.279
	da	1 (50.0%)	25.302)	
Kontrastno prebojavanje	ne	9 (20.9%)	0.037 (0.001-	0.391
	da	0 (0.0%)	68.782)	
Uniformno	ne	8 (17.8%)	1.008 (0.126-	0.994
	da	1 (16.7%)	8.067)	
Po obodu	ne	6 (16.2%)	1.275 (0.318-	0.732
	da	3 (21.4%)	5.103)	
Bez prebrojavanja	ne	8 (18.2%)	0.756 (0.094-	0.792
	da	1 (14.3%)	6.044)	

Pacijenti su prema histološkom tipu podjeljeni u šest grupa, ali zbog potreba analize pacijenti sa astro IV su zajedno sa low grade gliomima i HP spojeni u jednu kategoriju (**kategorija ostalo**) i tako analizirani (zbog malog broja pacijenata u ove tri kategorije). Rezultati Cox regresione analize su prikazani u tabeli 4.13

Tabela 4.13. Histološki tip tumora i preživljavanje

	Egzitus	HR (95% IP)	p vrednost
Astro I	1 (8.3%)	1 - referentna kat.	
Astro II	2 (11.1%)	1.347 (0.130-15.854)	0.767
Astro III	4 (23.5%)	3.395 (0.378-30.517)	0.275
Astro IV	1 (50%)	8.029 (0.487-132.485)	0.145

Vidimo da kako raste nivo maligniteta, tako je veća šansa za letalnim ishodom. Ipak, nema statistički značajnih rezultata, što je posledica malog uzorka.

Nakon histološkog tipa analizirana je i lokalizacija tumora. Rezultati Cox analize prikazani su u tabeli 4.14.

Tabela 4.14 Lokalizacija i preživljavanje

		Egzitus	HR (95% IP)	p vrednost
Difuzni	ne	6 (16.2%)	1.339 (0.335-5.356)	0.679
	da	3 (21.4%)		
Mezencefalon	ne	8 (24.2%)	0.211 (0.026-1.689)	0.143
	da	1 (5.6%)		
Pons	ne	4 (14.3%)	1.558 (0.418-5.808)	0.509
	da	5 (21.7%)		
Pons&medula	ne	6 (15.4%)	1.730 (0.432-6.923)	0.438
	da	3 (25.0%)		
Cerviko-medularni	ne	8 (17.4%)	1.158 (0.145-9.275)	0.890
	da	1 (20.0%)		
Egzofitični	ne	4 (11.8%)	2.796 (0.748-10.446)	0.126
	da	5 (29.4%)		

Iz tabele se vidi da su lokalizacije koje su najnepovoljnije za preživljavanje egzofitični i pontomedularni. Ipak, kao i u prethodnim analizama zbog malog uzorka nije bilo moguće dobiti statističku značajnost.

Karnofski indeks na početku ispitivan je kao prediktivni faktor mortaliteta i ustanovljeno je da on nije statistički značajan prediktor.

Prve analize koje su urađene vezano za promenu KI su sociodemografske karakteristike i njihov uticaj na promenu KI. Deskriptivna statistika promene KI u odnosu na pol prikazana je u tabeli 4.15.

Tabela 4.15 Pol u odnosu na promenu KI

	Karnofski indeks	na početku			na kraju	
		n	$\bar{x}\pm sd$	med	$\bar{x}\pm sd$	med
Pol	Muški	25	67.2±7.9	70	75.2±15.8	80
	Ženski	17	66.5±11.1	70	75.8±17.3	70

Analizom varijanse ponovljenih merenja utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u KI pre i posle ($F=9,517$; $p=0,004$), ali nema statistički značajnog uticaja pola na ovu promenu ($F=0,063$; $p=0,804$).

Daljom analizom utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između polova na početku ($p=0,805$) ni na kraju ($p=0,896$). Ipak, utvrđeno je da postoji statistički značajna promena KI kod muškaraca na početku-na kraju ($p=0,032$) i kod žena ($p=0,037$).

Daljom analizom testirano je da li starost utiče na promenu KI i na osnovu rezultata analize varijanse ponovljenih merenja utvrđeno je da starost nema statistički značajnog efekta na ovu promenu ($F=2,746$; $p=0,105$; $\text{Eta}^2=0,064$).

Istom analizom testirano je i da li dužina trajanja simptoma do dijagnoze utiče na promenu KI i slično kao starost, utvrđeno je da nema statistički značajnog uticaja na promenu KI ($F=0,090$; $p=0,766$; $\text{Eta}^2=0,002$).

U daljoj analizi testiran je uticaj inicijalnih simptoma na promenu KI. Deskriptivna statistika i analiza prikazani su u tabeli 4.16.

Iz tabele se vidi da nema statistički značajne interakcije između simptoma i promene Karnofski indeksa. Ipak, jasno je da postoji značajna promena KI u većini slučajeva, ali je u određenim simptomima testiranje urađeno na malom uzorku pa nije dobijena statistička značajnost. Ali u određenim slučajevima tako gde je simptom bio prisutan, jasno se vidi da nije došlo do promene KI čime je i potvrđeno da nema statistički značajne promene.

Takođe, analizom je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa po KI pre i KI posle. Jedino postoji statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez hemiplegije na početku po KI.

Tabela 4.16. Inicijalni simptomi u odnosu na KI

Simptom	Karnofski indeks		na početku		Na kraju		Pre-posle ^a (p vred.)	Uticaj simptoma ^b
	ne	da	n	x±sd	med	x±sd		
Diplopija	ne	34	66.2±9.2	70	74.7±16.6	70	0.009	F=0.001;
	da	8	70.0±9.3	70	78.8±15.5	85	0.176	p=0.975
Otežano gutanje	ne	35	68.0±9.0	70	76.9±16.6	80	0.006	F=0.053;
	da	7	61.4±9.0	60	68.6±13.5	70	0.299	p=0.819
Tortikolis	ne	42	66.9±9.2	70	75.5±16.3	75	0.003	
	da	0		.				
Pareza n.VII	ne	28	66.8±10.2	70	75.7±16.4	75	0.012	F=0.033;
	da	14	67.1±7.3	70	75.0±16.5	75	0.110	p=0.856
Drugi kran. nervi	ne	40	66.5±8.6	70	75.8±16.5	75	0.002	
	da	2	75.0±21.2	75	70.0±14.1	70	-	-
Ataksija	ne	38	66.8±9.6	70	76.6±16.0	80	0.001	Z=-1.307;
	da	4	67.5±5.0	70	65.0±17.3	60	0.785 ^w	p=0.191 ^c
Hemipareza	ne	13	70.0±10.0	70	80.0±18.3	80	0.051	F=0.119;
	da	29	65.5±8.7	70	73.4±15.2	70	0.022	p=0.732
Hemiplegija	ne	37	67.8±9.5	70	76.2±16.0	80	0.007	F=0.036;
	da	5	60.0±0.0	60	70.0±18.7	70	0.257 ^w	p=0.851
Alterni sindrom	ne	25	68.8±9.7	70	74.0±17.8	70	0.145	F=2.299;
	da	17	64.1±8.0	60	77.6±13.9	80	0.003	p=0.137
Povišen IKP	ne	34	66.9±10.0	70	74.5±16.4	70	0.042	F=0.284;
	da	17	66.9±7.5	70	77.7±16.4	80	0.020	p=0.597

^aT test za vezane uzorke ^bANOVA ponovljenih merenja ^cMann-Whitney U test za razliku između grupa promene ^wWilcoxon test

U narednoj tabeli testiran je uticaj znakova na promenu KI. Deskriptivna statistika pacijenata prikazana je u tabeli 4.17

Tabela 4.17 Uticaj znakova na promenu KI

Znak	Karnofski indeks	na početku					na kraju		Pre-posle ^a (p vred.)	Uti caj si mp to ma ^b
		n	x±sd	med	x±sd	med	n	med		
n.III	ne	30	66.0±8.6	70	77.0±16.6	75	0.001	F=2.015;		
	da	12	69.2±10.8	70	71.7±15.3	75	0.687	p=0.164		
n.V	ne	38	66.6±9.7	70	75.0±16.1	70	0.009	Z=-0.310;		
	da	4	70.0±0.0	70	80.0±20.0	90	0.317	p=0.756 ^c		
n.VI	ne	32	65.9±8.7	65	75.0±15.9	70	0.007	F=0.101;		
	da	10	70.0±10.5	70	77.0±18.3	85	0.225	p=0.753		
n.VII	ne	17	67.6±10.3	70	78.2±15.9	80	0.019	F=0.363;		
	da	25	66.4±8.6	70	73.6±16.6	70	0.051	p=0.550		
n.VIII	ne	37	67.0±9.7	70	75.7±16.3	70	0.007	Z=-0.321;		
	da	5	66.0±5.5	70	74.0±18.2	80	0.194 ^w	p=0.748 ^c		
n.IX i	ne	27	68.9±8.5	70	77.0±16.1	80	0.023	F=0.042;		
n.X	da	15	63.3±9.8	60	72.7±16.7	70	0.051	p=0.839		
Nistagmus	ne	39	66.4±8.7	70	76.2±16.5	80	0.002 ^w	Z=-1.237;		
	da	3	73.3±15.3	70	66.7±11.5	60	0.593 ^w	p=0.216 ^c		
Piramidalni	ne	18	70.0±9.1	70	76.7±17.1	80	0.122	F=0.357;		
	da	24	64.6±8.8	65	74.6±15.9	70	0.009	p=0.553		
Edem papile	ne	23	67.4±10.5	70	75.2±17.5	70	0.043	F=0.088;		
	da	19	66.3±7.6	70	75.8±15.0	80	0.027	p=0.769		

^aT test za vezane uzorke ^bANOVA ponovljenih merenja ^cMann-Whitney U test za razliku između grupa promene ^wWilcoxon test

Iz tabele se vidi da nema statistički značajnih interakcija znakova i promene KI, ali je jasno da su promene značajne u vremenu, ali uglavnom kod pacijenata koji nisu imali prisutan navedeni znak.

Daljom analizom utvrđeno je da nema statistički značajnih razlika između grupa po KI pre i po KI posle. Jedino je razlika između pacijenata sa n.IX i n.X blizu statističke značajnosti na početku ($p=0,075$), kao i piramidalni na početku ($p=0,069$) po KI.

Deskriptivna statistika uticaja histološkog gradusa na promenu KI prikazana je u tabeli 4.18.

Tabela 4.18. Histološki gradus i promena KI

	Karnofski indeks	na početku			na kraju		
		n	$\bar{x} \pm \text{sd}$	med	$\bar{x} \pm \text{sd}$	med	
Histološki gradus	Astro I	11	69.1 ± 10.4	70	81.8 ± 16.6	90	0.072
	Astro II	16	68.1 ± 9.1	70	79.4 ± 16.1	85	0.026
	Astro III	13	63.8 ± 8.7	60	65.4 ± 12.0	70	0.778
	Astro IV	1	60		60		-

$X^2=4.304$;
 $p=0.116$

Vidimo da postoje razlike kod astro I i II, dok kod III nema značajne razlike. Astro IV nije analiziran zbog toga što samo 1 pacijent ima vrednosti KI pre i posle terapije. Kruskal-Wallis testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između ove tri grupe na početku ($p=0,267$) ali postoji statistički značajna razlika između ove tri grupe po KI na kraju praćenja ($p=0,023$).

U narednoj analizi ispitan je uticaj lokalizacije na promenu KI. Deskriptivna statistika u odnosu na lokalizaciju prikazana je u tabeli 4.19.

Tabela 4.19 Lokalizacija u odnosu na promenu KI

Lokalizacij a	Karnofski indeks	na početku		na kraju		Pre- posle ^a (p vred.)	Uticaj simptoma ^b	
		n	x±sd	med	x±sd			med
Difuzni	ne	31	67.4±10.0	70	78.4±16.6	80	0.001	F=2.222;
	da	11	65.5±6.9	60	67.3±12.7	70	0.732	p=0.144
Mezencef alon	ne	25	68.0±9.6	70	77.2±17.0	70	0.013	Z=-0.040;
	da	17	65.3±8.7	60	72.9±15.3	80	0.094 ^w	p=0.968 ^c
Pons	ne	24	65.8±8.8	60	71.7±15.8	70	0.114	F=1.344;
	da	18	68.3±9.9	70	80.6±15.9	90	0.006	p=0.253
Pons&me dula	ne	33	67.3±8.8	70	76.1±16.8	80	0.008	F=0.022;
	da	9	65.6±11.3	70	73.3±15.0	70	0.201	p=0.882
Cerviko- medularni	ne	38	67.1±9.6	70	75.5±16.1	75	0.005	Z=-0.155;
	da	4	65.0±5.8	65	75.0±20.8	75	0.461 ^w	p=0.877 ^c
Egzofitičn i	ne	30	64.7±8.6	60	71.3±14.3	70	0.046	F=1.216;
	da	12	72.5±8.7	70	85.8±16.8	90	0.013	p=0.277

^aT test za vezane uzorke ^bANOVA ponovljenih merenja ^cMann-Whitney U test za razliku između grupa promene ^wWilcoxon test

Nema statistički značajne interakcije između lokalizacija i promene KI. Ipak, evidentno je da pacijenti koji su imali tumore na određenim lokalizacijama ili nisu ili jesu imali statistički značajnu promenu KI.

Analizirajući razlike između pacijenata koji su imali i koji nisu imali tumor na datoj lokalizaciji utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika kod difuznog tumora na kraju (p=0,046), kod ponsa je razlika na kraju blizu konvencionalnog nivoa značajnosti (p=0,079), dok je kod egzofitičnog razlika značajna i na početku (p=0,010) i na kraju (p=0,007).

Poslednje analize koje su rađene vezane za promenu KI su vezane za neuroradiologiju. Deskriptivna statistika KI u odnosu na neuroradiološke karakteristike prikazana je u tabeli 4.20.

Tabela 4.20. Neuroradiološke karakteristike u odnosu na promenu KI

Neuroradio l.	Karnofski indeks		na početku		na kraju		Pre- posle ^a (p vred.)	Uticaj simptoma ^b
	n	x±sd	med	x±sd	med			
Hipodenz an	ne	29	65.5±9.1	70	74.5±14.3	70	0.003	Z=-0.366; p=0.715 ^c
	da	13	70.0±9.1	70	77.7±20.5	90	0.222 ^w	
Izodenzan	ne	42	66.9±9.2	70	75.5±16.3	75	0.003	-
	da	0					-	
Hiperdenz an	ne	29	67.9±9.4	70	76.2±16.3	80	0.017	F=0.025; p=0.874
	da	13	64.6±8.8	70	73.8±16.6	70	0.071	
Mešani denz.	ne	41	67.1±9.3	70	75.4±16.4	70	0.005	-
	da	1	60.0	60	80.0	80	-	
Kontrastn o prebojava nje	ne	34	67.4±8.6	70	75.9±17.6	80	0.012	Z=-0.397; p=0.691 ^c
	da	8	65.0±12.0	60	73.8±9.2	70	0.140 ^w	
Uniformno	ne	37	67.0±8.5	70	76.2±16.9	80	0.003	Z=-0.663; p=0.508 ^c
	da	5	66.0±15.2	60	70.0±10.0	70	0.713 ^w	
Po obodu	ne	31	67.4±9.6	70	73.2±15.6	70	0.069	F=3.014; p=0.090
	da	11	65.5±8.2	70	81.8±17.2	90	0.003	
Bez prebojava nja	ne	36	66.4±9.3	70	75.6±16.1	75	0.004	Z=-0.446; p=0.656 ^c
	da	6	70.0±8.9	70	75.0±18.7	75	0.335 ^w	

^aT test za vezane uzorke ^bANOVA ponovljenih merenja ^cMann-Whitney U test za razliku između grupa promene ^wWilcoxon test

U daljem tekstu prikazane su analize vezane za stepen bolesti. U tabeli 4.21 prikazane su razlike između pacijenata sa stepenom I i II koje se porede sa pacijentima koji imaju stepen bolesti III i IV.

Tabela 4.21. Osnovne karakteristike pacijenata u odnosu na HP nalaz

	HP nalaz		Rezultat testiranja
	I i II	III i IV	
Starost	25.4±17.4	38.2±17.9	t=-2.481; p=0.017
<18	13 (43,3%)	3 (15,8%)	X ² =4.013; p=0.045
18+	17 (56,7%)	16 (84,2%)	
Pol			
Muški	16 (53.3%)	14 (73.7%)	X ² =2.029; p=0.154
Ženski	14 (46.7%)	5 (26.3%)	
Duž.trajanja simp.	6.62±7.20 (3.5)	5.50±5.63 (3.0)	Z=-0.548; p=0.584
Do 30 dana	5 (16.7%)	4 (21.1%)	X ² =0.149; p=0.720
Više 30 dana	25 (83.3%)	15 (78.9%)	
≤ 3 meseca	15 (50%)	10 (52.6%)	X ² =0.032 p=0.858
4+ meseci	15 (50%)	9 (47.4%)	

Iz tabele se vidi da je jedino značajna razlika po starosti i da pacijenti koji imaju teži stepen bolesti imaju u proseku veću starost za deset godina. Teži stepen bolesti je češći kod muškaraca nego kod žena, dok je distribucija po polu vrlo slična kod pacijenata sa lakšim oblikom bolesti. Ipak, razlika po polu nije statistički značajna.

U tabeli 4.22 prikazana je distribucija pacijenata u prema HP nalazu u odnosu na inicijalne simptome.

Tabela 4.22. HP nalaz u odnosu na inicijalne simptome

		HP nalaz				Rezultat testiranja
		I i II		III i IV		
		N	%	N	%	
Diplopija	ne	22	73.3%	18	94.7%	$X^2=3,554$; $p=0.127$
	da	8	26.7%	1	5.3%	
Otežano gutanje	ne	23	76.7%	17	89.5%	$X^2=1,273$ $p=0.451$
	da	7	23.3%	2	10.5%	
Tortikolis	ne	30	100.0%	19	100.0%	-
	da	0	0.0%	0	0.0%	
Pareza n.VII	ne	20	66.7%	11	57.9%	$X^2=0.385$; $p=0.535$
	da	10	33.3%	8	42.1%	
Drugi kranijalni nervi	ne	28	93.3%	18	94.7%	$X^2=0.040$; $p=1.000$
	da	2	6.7%	1	5.3%	
Ataksija	ne	25	83.3%	17	89.5%	$X^2=0.358$; $p=0.691$
	da	5	16.7%	2	10.5%	
Hemipareza	ne	9	30.0%	6	31.6%	$X^2=0.014$; $p=0.907$
	da	21	70.0%	13	68.4%	
Hemiplegija	ne	29	96.7%	15	78.9%	$X^2=3.986$; $p=0.067$
	da	1	3.3%	4	21.1%	
Alterni sindrom	ne	19	63.3%	8	42.1%	$X^2=2.119$; $p=0.145$
	da	11	36.7%	11	57.9%	
Povišen intrakranijalni pritisak	ne	20	66.7%	14	73.7%	$X^2=0.270$; $p=0.604$
	da	10	33.3%	5	26.3%	

Kao što je prikazano u gornjoj tabeli, evidentno je da učestalost pojedinih simptoma slična u obe grupe sa malim varijacijama. Ipak, evidentno je da je hemiplegija daleko učestalija u grupi sa težim oblikom bolesti. Isto važi za alterni sindrom dok je diplopija češća u grupi pacijenata sa lakšim oblikom bolesti. Ali, samo je hemiplegija blizu konvencionalnog nivoa značajnosti, dok ostale razlike nisu statistički značajne.

U tabeli 4.23 prikazana je distribucija pacijenata prema HP nalazu u odnosu na inicijalne znake.

Tabela 4.23 HP nalaz u odnosu na inicijalne znake

		HP nalaz				Rezultat testiranja
		I i II		III i IV		
		N	%	N	%	
n.III	Ne	24	80.0%	13	68.4%	$X^2=0.843$; $p=0.498$
	Da	6	20.0%	6	31.6%	
n.V	Ne	25	83.3%	19	100.0%	$X^2=3.527$; $p=0.142$
	Da	5	16.7%	0	0.0%	
n.VI	Ne	21	70.0%	15	78.9%	$X^2=0.478$; $p=0.489$
	Da	9	30.0%	4	21.1%	
n.VII	Ne	14	46.7%	6	31.6%	$X^2=1.096$; $p=0.295$
	Da	16	53.3%	13	68.4%	
n.VIII	Ne	27	90.0%	17	89.5%	$X^2=0.004$; $p=1.000$
	Da	3	10.0%	2	10.5%	
n.IX i n.X	Ne	20	66.7%	11	57.9%	$X^2=0.385$; $p=0.535$
	Da	10	33.3%	8	42.1%	
Nistagmus	Ne	27	90.0%	17	89.5%	$X^2=0.004$; $p=1.000$
	Da	3	10.0%	2	10.5%	
Piramidalni	Ne	11	36.7%	9	47.4%	$X^2=0.552$; $p=0.458$
	Da	19	63.3%	10	52.6%	
Edem papile	Ne	18	60.0%	11	57.9%	$X^2=0.021$; $p=0.884$
	Da	12	40.0%	8	42.1%	

Na osnovu distribucije pacijenata prikazane u tabeli, vidi se da je učestalost pacijenata prema inicijalnim znacima vrlo slična u grupi lakšeg i težeg oblika bolesti. Takođe, evidentno je da nema statistički značajnih razlika.

Distribucija pacijenata prema neuroradiološkom nalazu prikazana je u tabeli 4.24.

Tabela 4.24. Neuroradiološki nalaz u odnosu na HP nalaz

		HP nalaz				Rezultati testiranja
		I i II		III i IV		
		N	%	N	%	
Hipodenzan	ne	18	60.0%	16	84.2%	$X^2=3.210$; $p=0.073$
	da	12	40.0%	3	15.8%	
Izodenzan	ne	30	100.0%	19	100.0%	-
	da	0	0.0%	0	0.0%	
Hiperdenzan	ne	21	70.0%	14	73.7%	$X^2=0.077$; $p=0.781$
	da	9	30.0%	5	26.3%	
Mešani denzitet	ne	29	96.7%	18	94.7%	$X^2=0.111$; $p=1.000$
	da	1	3.3%	1	5.3%	
Kontrastno prebojavanje	ne	27	90.0%	14	73.7%	$X^2=2.267$; $p=0.233$
	da	3	10.0%	5	26.3%	
Uniformno	ne	26	86.7%	17	89.5%	$X^2=0.085$; $p=1.000$
	da	4	13.3%	2	10.5%	
Po obodu	ne	22	73.3%	13	68.4%	$X^2=0.138$; $p=0.711$
	da	8	26.7%	6	31.6%	
Bez prebrojavanja	ne	26	86.7%	16	84.2%	$X^2=0.057$; $p=1.000$
	da	4	13.3%	3	15.8%	

Vidimo da se radi o veoma sličnoj distribuciji u obe grupe. Jedino je razlika u hipodenzitetu. Ona je daleko češća u grupi sa lakšim stepenom bolesti. Ova razlika je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti.

Distribucija pacijenata u odnosu na lokalizaciju prema HP nalazu, je prikazana u tabeli 4.25

Tabela 4.25 HP nalaz u odnosu na lokalizaciju

		HP nalaz				Rezultati testiranja
		I i II		III i IV		
		N	%	N	%	
Difuzni	ne	25	83.3%	11	57.9%	$X^2=3.862$; p=0.049
	da	5	16.7%	8	42.1%	
Mezencefalon	ne	21	70.0%	11	57.9%	$X^2=0.752$; p=0.386
	da	9	30.0%	8	42.1%	
Pons	ne	12	40.0%	14	73.7%	$X^2=5.299$; p=0.021
	da	18	60.0%	5	26.3%	
Pons&medula	ne	24	80.0%	13	68.4%	$X^2=0.843$; p=0.498
	da	6	20.0%	6	31.6%	
Cerviko- medularni	ne	27	90.0%	17	89.5%	$X^2=0.004$; p=1.000
	da	3	10.0%	2	10.5%	
Egzofitični	ne	17	56.7%	15	78.9%	$X^2=2.549$; p=0.110
	da	13	43.3%	4	21.1%	

Postoji statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata sa difuznim oblikom bolesti u odnosu na HP nalaz. Daleko veći procenat difuznih nalazi se u grupi pacijenata sa težim oblikom bolesti. Mezencefalon i pons&medulla su češći u grupi pacijenata sa težim oblikom bolesti, ali ova razlika nije statistički značajna. Pons je statistički značajno češći u grupi sa lakšim oblikom bolesti.

Distribucija pacijenata u odnosu na Karnofski indeks prema HP nalazu je prikazana u tabeli 4.26.

Tabela 4.26. HP nalaz u odnosu na Karnofski indeks

	HP nalaz				Rezultati testiranja	
	I i II		III i IV			
	N	%	N	%		
Karnofski index	67.9±9.4		64.2±10.2		t=1.298; p=0.201	
Karnofski index pre th	<=70	24	82.8%	17	89.5%	X ² =0.416; p=0.687
	71+	5	17.2%	2	10.5%	

Karnofski indeks je vrlo sličan u obe grupe.

Na osnovu ovih rezultata kreiran je logistički model za predviđanje težeg oblika bolesti. Model je kreiran tako što su sve varijable koje su univarijantno imale signifikantnost manju od 0.3 i gde je postojala evidentna razlika u distribuciji ubačene u model. Forward metodom su dobijeni statistički značajni prediktori pri čemu je kriterijum za ulazak u modelu bio 0.1.

Tabela 4.27 Regresioni model sa težim oblikom bolesti kao zavisnom varijablom

	p vrednost	OR	95% IP za OR	
			Donji	Gornji
Model 1 Pons	.025	.238	.068	.836
Model 2 Alterni sindrom	.041	4.608	1.067	19.909
Pons	.010	.139	.031	.624

Iz tabele se vidi da su pons i alterni sindrom dva statistički značajna prediktora. Model objašnjava 25.7% varijabiliteta oblika bolesti (Nagelkerke R²). Praktično, ukoliko pacijent nema bolest lokalizovanu na ponsu već negde drugde, a uz to ima alterni sindrom, možemo posumnjati da se radi o težoj formi bolesti.

5. DISKUSIJA

Tumori centralnog nervnog sistema su zastupljeni u oko 2% u odnosu na sve maligne tumore humane populacije. Vodeći su uzrok smrti od malignih tumora u dečijoj populaciji i četvrti u populaciji odraslih [50]. U periodu pre uvođenja skenera (CT) i magnetne rezonance (MRI) u rutinsku primenu, svi gliomi moždanog stabla su smatrani za jedan patološki entitet, sa lošom prognozom. Matson naglašava da bez obzira na specifičnu patologiju svi gliomi moždanog stabla se moraju smatrati malignima budući da im je lokalizacija samo po sebi inoperabilna [51]. Gliomi moždanog stabla, najčešće zahvataju pons, često sa infiltracijom u druge regione moždanog stabla [52]. Karakteristično se prezentuju multiplim deficitima kranijalnih nerava, ataksijom i disfunkcijom dugih puteva [9, 53, 54]. Najjednostavnija klasifikacija tumora moždanog stabla je podela na dve grupe fokalne i difuzne [55, 56]. Kompleksniji sistem gradacije definiše podtipove tumora moždanog stabla po lokalizaciji, prisustvu hidrocefalusa ili hemoragije i modelu rasta [53, 57-59].

Difuzni intrinzični gliomi moždanog stabla čine 15-20% svih tumora CNS kod dece, i glavni su uzrok smrti kod dece sa tumorima mozga. Mnoge kliničke studije su urađene u protekle tri decenije, ali je preživljavanje ostalo statično. Više od 90% dece umre u roku od 2 godine od postavljanja dijagnoze, a konvencionalno fracionisano zračenje ostaje standardni tretman. Međutim, medijana preživljavanja značajno se razlikuje kod kliničkih ispitivanja, sugerise korist medijane preživljavanja sa nekim strategijama. Mi ocenjujemo konzistentnost između protokola u smislu kriterijuma, definicije i procena odgovora i napredovanja, statističkog dizajna i krajnjih tačaka. Studija je varirala, što može da objasni razlike u ishodu, bez tretmana je pokazana korist preko konvencionalne radioterapije. Međutim, konzistentnost između protokola (npr. kriterijumi i ishod) je važna da bi se izmerio napredak u lečenju difuznih pontinih glioma.

Tumori mozga čine 20% svih neoplazmi kod dece, i najveća su grupa solidnih tumora koji se razvijaju u detinjstvu:

1. Ovi tumori su i anatomske i histološke raznovrsni. Jedna od najsloženijih grupa je porodica glioma: oni nastaju bilo gde u CNS, oni imaju različite histološke karakteristike koje se ponekad razlikuju unutar tumora, i mogu metastazirati ako su histološki benigni ili maligni. Gliomi koji se nalaze u moždanom stablu su specifičan

entitet: 15-20% ovih tumora su niskogradusni astrocitomi koji imaju karakteristične kliničke odlike, obrasce rasta niskogradusnog glijalnog tumora, i generalno slede indolentni kurs.

2. Većina preostalih 80% tumora su difuzni i uključuju pons. Obzirom da je konsenzus da biopsije ne treba raditi za postavljanje dijagnoze difuznog moždanog glioma, kancer registri, koji su zasnovani uglavnom na patološkim izveštajima, ne mogu tačno odrediti incidencu. Međutim, između 20 i 30 difuznih pontinih glioma se javi kod dece svake godine u Velikoj Britaniji i između 100 i 150 godišnje u SAD.

3. Uprkos zajedničkim naporima za poboljšanje lečenja, preživljavanje ostaje statičano unazad 20 godina, a difuzni pontini gliomi su sada glavni uzrok smrti od tumora mozga kod dece. Značajan napredak je učinjen u definiciji ovog entiteta, i zasniva se na kombinaciji kliničkih znaka i simptoma i MRI nalaza. Biopsija nije potrebna za postavljanje dijagnoze, a većina dece se tretira u okviru dana od dijagnostičkog MRI skeniranja. Bilo je mnogo protokola za proučavanje difuznih pontinih glioma u protekle tri decenije, ali kontrastno tome sa velikim iskustvom u pedijatrijskoj onkologiji i hematologiji, nema vidljivog poboljšanja u preživljavanju u zadružnim studijama. Zračenje ostaje standard lečenja za difuzne pontine gliome, a do sada hemoterapija nije pokazala nikakvu korist. Međutim, nekoliko studija je učinjeno u cilju procene uloge hemoterapije, a većina prospektivnih studija su istraživale alternativne opcije zračenja, kao što je hiperfrakcionisanje, pre nego što su kombinacije hemioterapija.

Gliomi moždanog stabla čine i do 20% ili više svih tumora mozga u detinjstvu. Izraz "gliom moždanog stabla" je neprecizan deskriptor koji upućuje na to da se svi ovi tumori ponašaju na isti biološki način. Prema tome, gliomi moždanog stabla su zbunjujuće subklasifikovani po lokaciji, imidžingu, i patologiji. Po lokalizaciji, okolnostima uključujemo tumore srednjeg mozga, tektalne gliome, pontine gliome, fokalne medularne tumore i cervicomedularne tumore [4, 8, 14, 56, 59-74]. Rendgenografske kategorije uključuju difuzne gliome, intrinzične gliome, pensil gliome, dorzalne egzofitične tumore moždanog stabla, fokalne gliome i cistične gliome [4, 8, 10, 20, 56, 59, 61-64, 67, 68, 75-84]. Histopatološke odlike su korišćene za podelu glioma moždanog stabla u skupinu niskogradusnih ili "benignih" glioma (Svetska zdravstvena organizacija [50]) gr 1 i 2) i visokogradusne ili "maligne" gliome (WHO gradusa 3 i 4) [4, 10, 16, 17, 19, 20, 24, 55, 58, 61, 65, 67, 68, 75, 77-79, 81, 83, 85-95].

Ovo mnoštvo termina zamagljuje činjenicu da postoje dve dominantne klase tumora moždanog stabla : 1) žarišne, diskretne, ponekad egzofitične lezije u vezi s povoljnom prognozom, i 2) klasične, difuzno infiltrirajuće lezije poznate po svom nemilosrdnom rastu, otpornosti na radioterapiju i hemoterapiju i sumornom prognozom [96]. Iako patološka podloga ovih lezija nije jasna, mi pretpostavljamo da i difuzne lezije pripadaju familiji fibrilarnih astrocitoma (FA), uključujući i diferencirane astrocitome (WHO Gr 2), anaplastične astrocitome (WHO Gr 3), i multiformne glioblastome (WHO Gr 4). Diskretne lezije su pilocitični astrocitomi (PAS), oblik astrocitoma poznate na drugim mestima, kao što je mali mozak.

Moždani i spinalni tumori u detinjstvu (0-15 godina) čine 20-25% svih kancera detinjstva, javljaju se kod jednog u 2500 deteta. U Velikoj Britaniji, ovo znači da se oko 350 novih slučajeva dijagnostikuje svake godine, od čega 55% preživi pet a 50% 10 godina [97]. Od onih koji su preživeli, oko 60% imaju kognitivne deficite i 20-30% ima poteškoće sa mobilnošću i hroničnim bolom [98]. Smrtnost kod ove grupe tumora u Engleskoj i Velsu se računa kao gubitak od 10 000 života svake godine (C Stiller, lična komunikacija, 1995) [97].

Unutar grupe moždanih i kičmenih tumora postoji veliki broj dobro definisanih kategorija sa karakterističnim kliničkim prezentacijama, biološkim ponašanjem i podobnosti za specifičnom vrstom tretmana. Ovi se faktori kombinuju da bi predvideli niz rezultata visoko izlečivih tumora (> 80% 10 godina rata preživljavanja), kao što su i germinom i cerebelarni astroцитom, do praktično neizlečivih gliomima moždanog stabla [97]. Starost pri prezentaciji je takođe ključni faktor koji utiče i na prognozu i izbor lečenja, posebno za one koji razviju tumore rano u životu pre nego je mozak završio rast i razvoj [99]. Gliomi moždanog stabla čine oko 10% svih moždanih i kičmenih tumora [97]. Izbor glioma moždanog stabla za ovaj članak je podstaknut teškoćama koje okružuju njihove kliničke dijagnoze, kako profesionalnih tako i što nose neisigurnost o optimalnoj hirurškoj terapiji, nedelotvornosti ne-hirurškog lečenja, kliničke teškoće sa dobrom palijativnom negom, kao i nedostatak istorijskih podataka o jasnim smernicama o optimalnim referentnim modelima na dečje centre raka, gde su odgovarajuća sredstva već centralizovana za dečji rak drugih organa [100]. Definišemo moždano stablo kao produžetak srednjeg mozga (tektalna ploča) do medularnog cervikalnog čvora (slika 1A). Zbog toga, gliom moždanog stabla je termin koji opisuje

kolekciju anatomske povezanih tumora sa karakterističnim pojavljivanjima na kompjuterskoj tomografiji (CT) i MRI skenovima. Obzirom da nisu često biopsirani, "gliomi" se koriste kao "uhvatiti sve" termin sem ako histološka dijagnoza nije učinjena. Raspoloživost modernog neuroimidžinga čini potvrdu kliničke dijagnoze tumora moždanog stabla kod deteta vrlo jednostavnom sve dok je potreba za ovakvim snimanjem identifikovana ispravnim pristupom prezentujućim kliničkim karakteristikama. Dijagnoza na MRI daje jasnu definiciju lokaliteta, obim i pravac rasta, kao i prirodu tumora na primer, fokalnu, difuznu, čvrstu, ili cističnu (slika 1B i C) [59]. Simptomi pri prezentaciji su u vezi sa nivoom lezije u moždanom stablu (međumozak, pons, ili moždina), i stopi i pravcu rasta tumora. Kasna dijagnoza od lekara opšteg prakse, pedijatra, ili drugog specijaliste može biti problem ukoliko postoji nedostatak uvažavanja važnosti simptoma i znaka, i može dovesti do povećane uznemirenosti za dete i roditelje [101, 102]. Većina slučajeva tumora zadnje lobanjske jame kod dece je predstavljeno pretežno sa svojstvima povišenog intrakranijalnog pritiska, a žični (fokalni) neurološki simptomi zauzimaju drugo mesto. Međutim, u većini slučajeva glioma moždanog stabla važi obrnuto. Zajednički prezentujući simptomi su disfunkcije kranijalnih nerava proizvodeći neke ili sve od sledećih: poremećaj pokreta oka, diplopija, facijalna slabost, facijalni senzorni gubitak, disfagija, i dizartrijska [103]. To može na početku sugerisati na poremećaj jednog kranijalnog živca i dovesti do pogrešne dijagnoze kao što su benigno žmirkanje, Belova paraliza, ili drugi postviralni sindromi. Pojavu ovakvih simptoma bez očiglednog uzroka uvek treba shvatiti ozbiljno i pratiti upućivanjem na pedijatrijskog neurologa ili pedijatrijskog neurohirurga, ili definitivnim ispitivanjem koristeći magnetnu rezonancu.

Ostali simptomi mogu da uključuju slabost i/ili ataksiju jednog ili više udova ukazujući na učestvovanje kortikospinalnih puteva i cerebelarnih veza. Glavobolja i povraćanje se mogu desiti, mada su klinički povišen intrakranijalni pritisak i papiledema relativno neuobičajeni, osim u kasnijim fazama napredovanja bolesti. Fluktuirajući kurs je uobičajen i može dovesti do zabune sa inflamatornim patologijama [104]. Slično tome, promene u raspoloženju i ponašanju priznate od strane porodice su zajedničke i mogu da prethode očiglednijim neurološkim svojstvima. Nije neuobičajeno za ovo da se pripíše životnim događajima, koji mogu odvratiti porodicu i lekara od specifičnijih simptoma kada se razviju. Dugotrajnije istorije (nekoliko nedelja do nekoliko meseci)

ukazuju na sporije rastuće tumore. Brže rastući tumori mogu dramatično ubrzati neurološko pogoršanje tokom nekoliko dana do nekoliko nedelja . Kod mlađe dece (< 3 godine starosti) prekid u razvoju, često povezan sa neobjašnjivim povraćanjem, može biti pogrešno shvaćen kao gastrointestinalni ili problem vezan za ishranu. Motorni simptomi se mogu potom pogrešno smatrati zastojem u razvoju kao usled loše ishrane i dalje odlaganje dijagnoze sledi. Izuzetak od navedenih obrazaca prezentacija su tumori tektalne ploče međumozga i dorzalno egzofitične izrasline na moždini, od kojih oba proizvode povišen intrakranijalni pritisak izazvan hidrocefalusom kao glavnim simptomom.

Pacijenti sa neurofibromatozom tipa 1 (NF-1) imaju predispoziciju za razvoj tumora astrocitne loze, koji se najčešće javljaju u regionu hipotalamusa/optičke hijazme. Oni se takođe mogu javiti, ređe u moždanom stablu [105]. Mogu se pomešati sa neidentifikovanim svetlim objektima na MRI, koja se može povećati i povući tokom detinjstva i adolescencije. Lečenje radioterapijom može biti povezano sa povišenom neurotoksičnošću. Preporučuje se oprezan pristup, rezervišući radioterapiju problematičnu za pacijente sa simptomima koji su jasno povezani sa tumorskom progresijom [106, 107].

Dijagnoza se postavlja neuroimidžingom sa specifičnim karakteristikama. Na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) su hipodenzni sa slabo određenim granicama. Tumor često delimično ili potpuno obavija bazilarna arteriju, pomažući da se razlikuje od normalne izraženosti ponsa na aksijalnim CT snimcima. Magnetna rezonanca mozga (MRI) obično otkriva veliku ekspanziju, pons - zasnovane lezije sa nejasnim marginama, kao i da tumor može da se pruža rostralno u srednji mozak ili kaudalno u medulu. Tumori su relativno hipo - i hiperintenzni na T1 i T2 sekvenci. Pojačanje kontrastom se vidi u nekoliko slučajeva, obično su heterogena [57, 59]. Pošto se ovi tumori retko biopsiraju, informacije o patologiji su idalje ograničene. Zasnovane na nekoliko studija hirurške resekcije ili stereotaktičke biopsije, ovi tumori su generalno visokogradusni maligni astrocitomi (WHO gr.III/IV) iako oni povremeno mogu biti dobro - diferencirani (WHO gr.II) [4, 108] .Međutim, na obdukcijским nalazima, najviše su visokogradusni gliomi i često se utvrdi da daju širenje neuraksisom [25]. Uloga dijagnostičke biopsije ovih tumora ostaje kontroverzna. Trenutno, opšti trend je da se ne biopsiraju ovi tumori. Dijagnoza se obično zasniva na kratkoj istoriji brze progresivne

simptomatologije kranijalnih nerava, dugih puteva i malog mozga uz tipičan nalazi na snimcima. Stereotaktička biopsija ovih tumora postaje popularana nakon prvog izveštaja ovog postupka 1978.god. [109]. Međutim, od sredine 1980-ih, argument protiv biopsije postaje jači, jer se mislilo da ima siromašan prinos a mali biopsijski uzorci ne mogu biti istinski predstavnik celog tumora [83, 85].

Terapija zračenjem je jedini terapijski modalitet koji je dosledno pokazao kliničko i radiografsko poboljšanje kod dece sa DIGP. Skoro 70% dece će se poboljšati neurološki nakon radioterapije a vidi se i objektivni odgovori na MRI u 30-70% dece, mada kratkog daha [85]. Iako nema randomizirane studije zračenje versus posmatranje bez daljeg tretmana, urađena je retrospektivna studija kod dece sa ovim tumorima i pokazala je koje je ukupno preživljavanje kod 24 dece koja su bila zračena i to je 240 dana naspram 140 dana kod onih koji su imali dalju terapiju [110]. Studije vrednovanja u korist veće doze hiperfrakcionirane radioterapije ostaju nejasni. Početne studije od strane POG i UCSF grupe pomoću 70-72 Gy sugerišu poboljšano preživljavanje [111, 112]. Naknadne studije eskalirale su dozu zračenja 75.6-78 Gy i bez poboljšanja su [113, 114]. Višestruke studije su sprovedene koristeći hemoterapiju sa istovremenim zračenjem za poboljšanje terapijske efikasnosti. Administracija zračenja zajedno sa RMP-7, analognim bradikininom i karboplatinom u fazi I studije je pokazala srednje preživljavanje od 328 dana [115]. Upotreba karboplatina kao radiosensitajzera i etopozida sa hiperfrakcioniranom radioterapijom pokazali su nisko preživljavanje kod devet pacijenata [116]. Trideset četiri pacijenta lečenih hiperfrakcioniranom radioterapijom istovremeno sa karboplatinom ima ukupno srednje preživljavanje (OS) od 12 meseci [117]. Topotekan korišćen kao radiosensitajzer primenjen istovremeno sa zračenjem u 17 pacijenata sa ovim tumorima pokazao je jednogodišnje preživljavanje, 53% bez dodatne koristi [118]. COG faza II studija nije pokazala poboljšanje u OS koristeći vinkristin sa oralnim VP16 zajedno sa radijacionom terapijom [119]. Rezultati tamoksifena sa istovremenim zračenjem u 31 bolesnika sa ovim tumorom su prošli gore od kontrolnih grupa, sa OS od 1 godine 16,1 % [120]. Na osnovu nekih ohrabrujućih odgovora kod odraslih sa visokogradusnim gliomima koji su dobili temozolomid istovremeno sa terapijom zračenjem, slične strategije su sprovedene kod dece. Međutim, to ne dovodi do povećanja ukupnog preživljavanja [121]. Preliminarni podaci su pokazali ekspresiju receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR) i faktor rasta

vaskularnog endotela (VEGF) kod ovih tumora. Antitela protiv ovih molekula se istovremeno koriste sa zračenjem. Nedavno završena faza studije vandetaniba, pan - antitela protiv VEGFR i EGFR, zajedno sa zračenjem pokazala su da oni pacijenti sa višim nivom VEGFR pre terapije su imali bolje preživljavanje bez napredovanja bolesti (PFS) [122]. Faza studije tipifarniba (inhibitor farnesil transferaze) i zračenja pokazala je jednogodišnje OS i PFS od 36.4% i 9.4% [123]. Uprkos svim ovim studijama, do danas, nijedna studija nije pokazala da ima dugogodišnju korist koristeći radioterapiju samu ili u kombinaciji sa različitim hemoterapijama kod ovih tumora.

Simptomatski hidrocefalus koji zahteva hiruršku drenažu je neočekivan pri prezentaciji u zajedničkih difuznih pontinih glioma, ali je često karakteristika tumora srednjeg mozga. Gde god je to moguće, treba koristiti neuroendoskopsku treću ventrikulostomiju da bi se izbegao morbiditet povezan sa ventrikularnim šantovima. Ako je šant postavljen inicijalno onda naknadna disfunkcija se obično može lečiti neuroendoskopskom trećom ventrikulostomijom [124]. Neurohirurzi koji nisu upoznati sa neuroendoskopskom trećom ventrikulostomijom treba da budu spremni da uključe kolegu koji je adekvatno obučan i opremljen. Kada bolest napreduje, hirurška intervencija zahteva pažljivo razmatranje, opšti ciljevi palijativnog zbrinjavanja treba da budu centralni u diskusiji.

Pacijenti sa teškoćama u govoru, gutanju, i disanju će zahtevati podršku putem alternativne metode komunikacije, hranjenje pomoću nazogastrične sonde, ili perkutane endoskopske gastrostome, neuobičajeno, traheostomija je naznačena. Porodice će imati potrebu za odgovarajućim specijalistom za negu i instrukcijama pri suočavanju sa ovim okolnostima u zajednici [125].

Osim glavobolje kao rezultat povišenog intrakranijalnog pritiska, bol je relativno retka komplikacija glioma moždanog stabla. Standardni pristup u palijativnoj kontroli bola koristeći pažljivu procenu bola zajedno sa detetom i podrškom porodice i analgetskoj potpori su uspešni u kontroli bola za većinu dece [126, 127].

Pacijente treba proceniti rano tokom tretmana. Planovi za rehabilitaciju odvijaju se paralelno sa drugim antitumorskim tretmanima. Specijalni aranžmani treba da budu napravljeni kao sanacioni program koji može biti dostavljen kući, u školi, i u bolnici [128].

Gliomi čine 40-60% svih primarnih tumora mozga [129, 130]. Brainstem gliomi 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 [131-133]. 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 [134-137]. 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 [130, 132, 133, 138, 139]. Potvrda specifičnosti glioma moždanog stabla je i u činjenici da se difuzni gliomi moždanog stabla slabo prebojavaju kontrastom [131, 140, 141]. Kratak vremenski interval između nastanka simptoma i postavljanja dijagnoze, prisustvo intratumorske nekroze i histološka verifikacija visokogradusnog glioma moždanog stabla su prediktori kraćeg vremena preživljavanja [132, 133, 141, 142]. U našoj seriji (51 pacijent) prosečno trajanje simptoma pre prijema u bolnicu iznosilo je $6,2 \pm 6,5$ meseci sa medijanom od 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 [137]. Hirurški standard podrazumeva što radikalnije odstranjenje tumora bez dodatnog neurološkog deficita [129, 130]. 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 [133, 142, 143]. Hundesberger prikazuje seriju od 21 pacijenta sa gliomima moždanog stabla koji su se inicijalno prezentovali ataksijom, ispadom n. okulomotorijusa nestabilnošću pri hodu i hemiparezom. Pacijeti sa malignim gliomima su bili stariji (48 god) prosečno vreme preživljavanja iznosilo je 5.8 meseci u odnosu na grupu pacijenata sa gliomima nižeg

stepena maligniteta (34 god) kod kojih je prosečno preživljavanje iznosilo 24.1 mesec [144]. U našoj seriji od 51 pacijenta 62.7% su bila muškog pola, a 37,3% ženskog pola, prosečne starosti 30,6±19,3 godina. U uzrastu 38.2±17.9 godina dominira visokogradusni tip glioma (As. gr. III i IV) (p=0.017). Dok histološki tip As. gr. I-II dominantan u mlađem uzrastu 25.4±17.4 godina (p=0.045), sa lokalizacijom u ponsu – (p=0.021) i prisutnom egzofitičnom komponentom (p=0.049).

Protkol lečenja malignih glioma moždanog stabla podrazumeva pored što radikalnije resekcije i primenu zračne terapije u pojedinačnim dozama od 2Gy do opsega od 50 – 55 Gy [145-147]. U našoj seriji od ukupnog broja pacijenata (51) radioterapijski protokol 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 lečeni. 9 pacijenata (17,6%) je tokom perioda praćenja 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. Šestomesečno preživljavanje, isto kao i jednogodišnje i dvogodišnje iznosi 84,3%, dok je trogodišnje preživljavanje 81,5%. Ruben naglašava da hemoterapija posle zračenja povećava rizik od radionekroze petostruko [146].

Pacijenti sa difuznim intrinzičnim gliomima ponsa (DIGP) imaju lošu prognozu. Iako DIGP predstavljaju samo 10-15% svih pedijatrijskih tumora mozga, oni su glavni uzrok smrti u ovoj grupi pacijenata. Uprkos 26 kliničkih studija kod novodijagnostikovanih DIGP u proteklih 5 godina, ne postoji jasno poboljšanje prognoze. Međutim, znanje o biologiji DIGP je u porastu, uglavnom zbog uvođenja biopsija, mogućnosti profilisanja genske ekspresije i razvoja modela in vivo. Primenom ovog znanja u klinička ispitivanja u kombinaciji sa poboljšanim metodama distribucije leka može dovesti do efikasnijeg lečenja ove razorne bolesti.

Kao i kod svih tumora centralnog nervnog sistema u detinjstvu uloga hirurgije je usmerena na kontrolu povišenog intrakranijalnog pritiska, odredbu tkiva za tačnu histološku dijagnozu, i fizičko smanjenje tereta tumora sa namerom poboljšanja fokusnih neuroloških disfunkcija. Stvarna uloga operacije je u vezi sa lokacijom lezije i njene bruto morfološke karakteristike po proceni na MRI. Detaljna bruto morfološka klasifikacija tumora moždanog stabla je sada moguća sa oba CT i MRI [56, 59, 83]. Podgrupe identifikovane po lokaciji i karakteristikama snimanje zahtevaju specifično

upravljanje (tabela 1, slika 1). Kada god se tumor uzima u razmatranje neurohirurg treba da razmotri rizike i benefit koji se tiču operativnog mortaliteta i pogoršanja neurološkog invaliditeta.

Fokalni tumori tektalne ploče su često dali hidrocefalus. Obično su low grade astrocitomi i hirurgija je ograničena na kontrolisanje hidrocefalusa, po mogućstvu neuroendoskopijom treće ventrikulostomije a ne ubacivanjem ventrikularnog šanta, kako bi se izbegao morbiditet [148, 149]. Iako su tipično indolentni, neophodno je pažljivo praćenje sa MRI-em jednom godišnje, i koji je trenutak za nagoveštenu operaciju da bi se postavila čvrsta dijagnoza i smanjila tumorska masa [63, 70].

Povremeno tumor će biti velik pri prezentaciji, spajajući pinealnu regiju i međumozak. Procena serumskih koncentracija alfa fetoproteina, beta humanog horionskog gonadotropina i placentalne alkalne fosfataze će detektovati male brojeve negerminativnih ćelija tumora. Od ključne je važnosti da su ovi tumori pravilno identifikovani jer je njihov tretman specifičan i često visoko efikasan [150]. Biopsija može biti izvodljiva u vreme neuroendoskopije, treće ventrikulostomije. Za ostatak, koji obično čine low grade astrocitomi ili gangliogliomi, nagoveštena je otvorena operacija. Fokalni tumori tegmentuma su obično low grade astrocitomi ili gangliogliomi i treba da budu resecirani [151]. Difuzni tumori ograničeni na tegmentum su retki i zahtevaju stereotaktičku biopsiju.

To su daleko najčešći tumori moždanog stabla i većina su high grade. Hirurgija bilo koje vrste, izvan toga da je povremeno potrebno da se oslobodi hidrocefalus, nije naznačena, jer tipična pojavljivanja na MRI-u su karakteristična a smanjenje tumorske mase, samo povećavaju patnju deteta [8]. Iako biopsija može biti bezbedno izvedena stereotaksijom, trenutno ne postoji indikacija za takvom procedurom kod dece sa kratkom istorijom i tipičnim MRI pojavljivanjima, jer trenutno neće promeniti strategiju lečenja [152, 153]. Ovaj pogled se može promeniti ako su biološki ili imidžing²⁶⁻²⁸ markeri identifikovani i mogu preciznije predvideti osetljivost tumora na lečenje ili drugu biološku karakteristiku koja je važna u planiranju lečenja (kao što je rizik metastaze) [154-156].

Oni su ili solidni ili delimično cistični, imaju podudarajući aspekt na četvrtu moždanu komoru i nisu povezani sa promenama u govoru ili gutanju. Ovo se posebno odnosi na one sa dugom istorijom bolesti, koji su obično low grade astrocitomi ili gangliogliomi.

Hirurgija sa ciljem da se izvrši resekcija treba biti razmotrena. Potpuno uklanjanje nije moguće. Ostatak možda neće napredovati, opravdavajući smer iščekivanja posle operacije. Nasuprot tome, ako je istorija kratka, postoje bulbarni simptomi, a tumor je solidan i nisko postavljen u moždanom stablu, morbiditet intervencije je verovatno da će biti visok i resekciju je najbolje izbegavati.

To su low grade ili astrocitomi gangliogliomi koji su narasli van moždanog stabla u četvrtu moždanu komoru. Simptomi su sporo progresivni i obično obuhvataju karakteristike povišenog intrakranijalnog pritiska. Parcijalna resekcija je naznačena i dugoročna remisija bez potrebe za adjuvantnom terapijom [70, 151].

To su u suštini veoma rostralni intrinzični tumori kičmene moždine i podložni su radikalnoj resekciji [157].

Većina glioma moždanog stabla odgovara na radioterapiju kako je procenjeno usled ublažavanja neuroloških simptoma i dokaza produženog trajanja preživljavanja bolesnika kojima su date veće doze (> 50 Gy v <50 Gy) radioterapije [158, 159]. Za one sa difuznim karakteristikama lociranih u ponsu, trajanje odgovora je kratko i progresivni simptomi se mogu očekivati pri srednjoj vrednosti od oko devet meseci nakon dijagnoze [160, 161]. Klinički ciljevi radioterapije su u rasponu od prikrivanja neuroloških simptoma kod difuznih intrinzičnih tumora do suzbijanja reziduuma tumora nakon subtotalne resekcije fokalnih tumora. Kod simptomatičnih pacijenata, radioterapija bi trebalo da počne što je brže moguće. Sadašnji protokol dečije studijske grupe za rak u UK (UKCCSG) za gliome moždanog stabla preporučuje da radioterapija počne u roku od nedelju dana od postavljanja dijagnoze. Međutim, nedavni izveštaj Kraljevskog Koledža za Radiologiju je utvrdio da kao rezultat usled nedostataka linearnih akceleratora i radioterapiju treba promeniti u uobičajenijem vremenskom intervalu od tri do četiri nedelje [156, 162]. Steroidi možda neće moći da kontrolišu simptome koji ugrožavaju život za kratak period ali dugotrajniji benefiti mogu biti očekivani samo kada je radioterapija završena. Simptomatska poboljšanja se ne javljaju uvek u toku radioterapije, jer neki pacijenti, posebno oni sa NF-1, mogu da dožive značajno neurološko pogoršanje [106, 107]. Za ovo se smatra da je u vezi sa tretmanom zračenja, a u nekim slučajevima je povezano i sa razvojem nekrotičnih cista unutar tumora [163]. Oni sa lokalizovanom i histološki benignom bolesti mogu imati dugotrajniji odgovor a 50% petogodišnju stopu opstanka [17].

Optimalna ciljana količina i doza/frakcionisanje raspored su slabo definisani u literaturi. Kao opšti princip, zapremina tretmana polja zračenja treba da obuhvati ceo pložaj(e) bolesti sa definisanom granicom da bi dopustili širenja tumora u mozak (1 cm za low grade i 2 cm za high grade tumore). Raspored doza i frakcionisanja diktira ravnotežu između tumorske efikasnosti i rizika od normalnog oštećenja tkiva. Više ukupne doze će proizvesti veću stopu kontrole, češće i manje frakcije su manje štetne u normalnim tkivima. Raspored konvencionalnog zračenja je davanje dnevne frakcije pet dana od sedam, obično do šest nedelja ukupno. Češće, manje frakcije se mogu dati, obično dva puta dnevno, i dakle, dozvoljavaju da se daje veća kumulativna doza tokom kraćeg vremena-tzv hiperfrakcionisanjem.

Tumori mozga su lokalizovani tumori i tretiraju se sa paralelnim suprotnim poljima, korišćenjem linearnog akceleratora, dete leži licem dole u masci da bi se osigurala tačnost i reproduktivnost u svakoj frakciji tretmana. Pet do deset odsto bolesnika recidivira na ivicama polja zračenja, što ukazuje na neprepoznatu lokalnu infiltraciju. Zračenje celog mozga se smatra nepotrebnim[161]. Doza zračenja potrebna za kontrolu bolesti je intenzivno proučavana. Doze zračenja > 50 Gy su povezane sa poboljšanim stepenom preživljavanja u poređenju sa nižim dozama [158]. Ispitivanja hiperfrakcionisane radioterapije sa dozama do 72 Gy pokazala su se bezbednim i prihvatljivim ali nisu pokazale da je poboljšana stopu izlečenja. Srednja vrednost vremena do progresije u ovim studijama se kretala od sedam do 11 meseci od dijagnoze [111, 112, 160, 164, 165].

Za većinu dece i njihove porodice tok radioterapije bi trebalo da prezentuje nekoliko poteškoća jer je tretman bezbolan i dobro tolerisan. Veoma mala deca (3 godine) mogu zahtevati anestetike svakodnevno ali starija deca retko zahtevaju sedaciju sve dok je početni proces planiranja glatko koordinisan. Jasna objašnjenja kroz igru terapije, video materijali obuke i odeljenske posete pre tretmana obezbeđuju dobru saradnju u većini slučajeva. Gubitak kose u poljima zračenja je neizbežan, kao što hipopituitarizam izaziva nedostatak hormona rasta. Nekroza mozga usled zračenja je retka (<2%) ali se može teško razlikovati od recidiva osim ako se ne koristi skeniranje usmereno na procenjivanje metabolizma tkiva (na primer, talijum ili kompjuterizovana tomografija emisije jednog fotona (SPECT) skeniranje) [166].

Ne postoji standardni hemioterapijski režim za ovu grupu tumora, jer nijedan nije pokazao da poboljšava preživljavanje. Većina ispitivanja hemioterapije su koncentrisana na tipične difuzne intrinzične gliome moždanog stabla. Populacijom bazirani izveštaji nisu pokazali bilo kakav trend poboljšanja preživljavanja tokom protekle dve do tri dekade [167-169]. Sprovedena je Faza 2 ispitivanja sa jednim ili sa više agenata, u konvencionalnim i visokim dozama sa ćelijama moždanog stabla/koštane srži. Bilo je poteškoća u proceni odgovora tumora jer difuzne karakteristike snimanja sprečavaju jasno definisanje margina tumora za procenu odgovora. Pozitron emisiona tomografija (PET) i SPECT mogu da identifikuju metabolički status glijalnog tkiva. Ovakve tehnike, kada postanu široko dostupne, mogu obezbediti preciznije načine utvrđivanja odgovora tumora na lečenje, kao i druge biološke karakteristike tumora koje pomažu odabir optimalnih pristupa lečenja [154-156]. Nedavni pregled literature jedno-agenske Faze 2 ispitivanja u koju su uključeni pacijenti sa gliomima moždanog stabla je pokazala ispitivanja cisplatina, carboplatina, iproplatina, oralnog etopozida, ciklofosfamida, ifosfamida, 1-(s-hloretil)-3-(2.6, diokso-3-piperdil)-1-nitrozourea (PCNU), tiotepa, metotreksata, topotekana, beta interferona, temozolomida i aridilbenzokvanona [170-184]. Kriterijumi konvencionalnog odgovora bi zahtevali 30% "stopu delimičnog odgovora" (tabela 2) da bi se utvrdilo da je lek imao aktivnost. Nijedno od ovih ispitivanja nije identifikovalo više od 20% odziva, najviši je bio sa oralnim etopozidom, iako je ovo bazirano na osnovu dve studije u kojima je samo 15 pacijenata ukupno ispitivano. Pregled slične literature faze 2 ispitivanja kombinacije lekova, uključujući cisplatin/citarabin/etoposide, cisplatin/ciklofosamid, vinkristin/prokarbazin/prednizolon/. Etopozidi su dati u visokim dozama sa autolognog spašavanja koštane srži i nisu uspeali da identifikuju bilo koju od ovih kombinacija, da je u stanju da proizvede merljivo zadovoljavajući odgovor [185-188]. Sadašnja studija UKCCSG glioma moždanog stabla istražuje tamoksifen, davan paralelno sa radioterapijom i pri visokim dozama (120 mg/m²/dan) neprekidno, u novodijagnostikovanih pacijenata sa difuznim intrinzičnim gliomima moždanog stabla. Tamoksifen u ovoj studiji se koristi u dozama koje imaju za cilj da inhibiraju proliferaciju ćelija glioma antimitotičkim efektom pre nego što će kroz svoje delovanje na estrogenske receptore (konvencionalna antiestrogenska doza za odrasle osobe sa rakom dojke je 20 mg dnevno) [189, 190].

Za fokalne tumore mozga gde je biopsija ili resekcija pokušana i histološka klasifikacija na raspolaganju, primena hemioterapije treba da bude diktirana tekućim ispitivanjima za specifični histološki tip. High grade astrocitomi se trenutno istražuju UKCCSG sa serijama jednog agenta faze 2 ispitivanja tražeći lek sa bilo kakvom očitom aktivnošću. Bolesnike sa low grade astrocitomima treba uvrstiti u Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique (SIOP)/UKCCSG studije low grade glioma. Ova studija istražuje karboplatin i vinkristin u bolesnika mlađih od 5 godina, ako je hirurška resekcija nemoguća, ako postoje dokazi o progresiji bolesti, ili ako postoje ozbiljni simptomi (DA Walker i R Taylor, koordinatori UK studije) [191]. Radioterapija u mladoj grupi bolesnika je rezervisana za pacijente čiji tumori naknadno napreduju. U dece starije od 5 godina, radioterapija se preporučuje u početku, sa hemioterapijom koja se nudi pri naknadnom napredovanju tumora.

Gde je palijativna terapija glavni cilj lečenja, mere koje su korisne pored radioterapije uključuju se korišćenje kortikosteroida i analgezije, hirurško oslobodjenje hidrocefalusa, tretman bulbarnog oštećenja, fizičke rehabilitacije, i socijalna i emocionalna podrška.

Prezentovane simptome povišenog intrakranijalnog pritiska i u manjoj meri, neurološki simptomi, su u većini slučajeva uspešno oslabljeni pomoću deksametazona. Iako je to ohrabrujuće detetu, porodici i njihovim lekarima, produženo lečenje vodi neminovno u progresivni Cushing-ov sindrom i uznemirujuće promene u raspoloženju. Pored toga, steroidi mogu znatno ugroziti neurološku rehabilitaciju. Optimalno korišćenje steroida je retko ispitivano mada su obimno korišćeni [192, 193]. Naša je praksa da se deksametazon dat zajedno sa antacidom da bi se sprečila dispepsija. Trudimo se da koristimo minimalnu dozu koja je efektivna za što je kraći period vremena moguće. Deksametazon će možda biti potreban tokom radioterapije dok se čeka klinički odgovor ili za lečenje zračenjem indukovano edema. Korišćenjem kratkih ponovljajućih kura deksametazona (trajanja tri do pet dana), u mogućnosti smo da procenimo njihovu korist za dete u vezi sa roditeljima. Naše je iskustvo da u odsustvu simptoma povišenog intrakranijalnog pritiska (glavobolje i povraćanje), poboljšanje u neurološkim simptomima je retko dovoljno da opravda sporedne efekte. Ako je primena deksametazona nastavljena u toku radioterapije, ciljamo da ga stopiramo naknadno u svih pacijenata i restartujemo ga samo da kontroliše simptome povišenog intrakranijalnog pritiska ili ako postoji dokaz odložene neurotoksičnosti izazvane

radijacijom. Sa ovim pristupom, izbegli smo ozbiljna neželjena dejstva uzrokovana steroidima kod većine naših pacijenata.

Tokom godina, sa značajnim napretkom neurohirurške tehnike, pokušaji su težili da zaobiđu krvno - moždanu barijeru koristeći dva važna sistema isporuke. Oni su konvekcije tehnikčki poboljšane isporuke (CED) i lokalne isporuke lekova u moždano stablo preko kanilisanih zavrtnja vezanih za lobanju. CED omogućava povećanje dostupnosti hemoterapeutika direktno u ćelije tumora koristeći neprekidni pritisak gradijent kroz ekstracelularne tečnosti u nervno tkivo. Koristeći ovu tehniku, 10.000 puta veća koncentracija leka od intravenskim putem može biti postignuta bez značajnog sistemskog izlaganja. Preklinički modeli su pokazali izvodljivost i efikasnost ove tehnike, zajedno sa kliničkim ispitivanjima [194, 195]. Čak veći molekuli poput ciljanog toksina ili monoklonska antitela se takođe mogu infuzionom metodom koristiti. Tumor - specifični citotoksin IL13-PE38KKR specifičan za gliomske ćelije je bezbedan za infuziju u moždano stablo pacova [196, 197]. CED je uspešno korišćen za isporuku terapijskih sredstava u dva pedijatrijska pacijenta sa lezijom moždanog stabla a MR-om je pokazan tačan plasman kanile bez neurološkog deficita na infuziji lekova [198]. Uspešan plasman sonde u duboke lokacije poput moždanog stabla koristeći VarioGuide stereotaktičke sisteme daje osnovu za sprovođenje biopsije za bezbednu biološku evaluaciju [199]. Stoga, potreba da se dizajnira faza studije za rutinsko uzorkovanje zajedno sa CED terapijskih agenasa je imperativ kod ovih fatalnih tumora. Ovaj pristup bi umanjio etički teret obavljanja operacije ovih tumora kojim bi se pokazalo da nema dokazanu korist ipak dozvoljavajući terapijski poduhvat.

MRI se koristi za inicijalnu dijagnozu, van nje neuroimidžing karakteristike ovih tumora mogu da zavaraju i često ne koreliraju sa kliničkim karakteristikama [200]. MRI nije specifičan za razlikovanje niži - viši gradus neoplazmi osim ako nalaz ne implicira viši gradus neoplazme. Sada su u upotrebi neinvazivni markeri koji mogu bolje da karakterišu status bolesti i odgovor na terapiju. Korišćenje naprednih tehnika kao što su MR imidžing, MR spektroskopija (MRS) i difuzni tenzor imidžing (DTI) može da očita koeficijent difuzije (ADC) i mape frakcionih anizotropa (FA), dopunjuje rutinski MRI i olakšava bolje razumevanje ovih tumora. Konkretno, korišćenje naprednih tehnika MR imidžinga se predlaže da se raspozna tumorsko ponavljanje od post tretmanske nekroze tumora i bolje definiše arhitektura i metabolički profil u cilju boljeg

razumevanja njihovog različitog ponašanja u odnosu na druge astrocitome. Razlikovanje rasta tumora od post – tretmanskog radijacionog efekta ostaje čest problem kod ovih tumora. Korišćenje MRS samo ili u kombinaciji sa ADC može razlikovati progresiju tumora od zračnog efekta kod malignih glioma kod nekih pacijenata [201, 202]. FDG - PET se koristi za razlikovanje ponovnog tumora od zračne nekroze ponsa [203]. Proton MRS obezbeđuje uvid u biologiju tumora moždanog stabla na setu metabolita otkrivenih u ljudskom mozgu. Holin odražava metabolizam prometa membrane i često je povećan u tumoru. MRS je korišćen za procenu metaboličkog profila tumora i određivanje da li merenje metaboličkih funkcija može poboljšati procenu statusa bolesti i odgovor na terapiju. Vrednost kreatinina i ukupnog holina u 14 pacijenta sa DIGP korišćenjem vokselu MRS dala nižu vrednost nego kod astrocitoma drugde u CNS-u. Metabolička progresija definisana povećanjem nivoa ukupne koncentracije holina u serijskoj MRS prethodi kliničkom pogoršanju od $2,4 \pm 2,7$ meseci. Ovo pokazuje da GSS može poslužiti kao važan i rani surogat marker za napredovanje bolesti koje se često ne vide sa praćenjem na konvencionalnom MR [204]. DTI je korišćena za procenu potencijalne uloge u vizuelizaciji i kvantifikaciji bele materije trakta u tumorima moždanog stabla [205]. Korišćenje ADC je korisno kao klinički prognostički biomarker za opstanak pacijenata sa malignim supratentorijalnim astrocitomima i obezbeđivanje više osetljivih indikatora za odgovor na terapiju nego konvencionalnim tehnikama [206, 207]. Tumori sa niskim vrednostima ADC imaju najgoru prognozu što se objašnjava činjenicom da visoko celularni tumori mogu ograničiti difuziju [208]. Zanimljivo je da ova lezija kao hipocelularna pokazuje veću ADC na prezentaciji. FA parametar se koristi u difuzionom snimanju koje opisuje stepen difuzija vode anisotropski duž belih vlakana trakta. Studije su pokazale da je pokret anizotropne vode u pontinim tumorima bio znatno niži nego kod kontrolnih tkiva, infiltracije tumora i uništavanje visokosmernih vlakana bele materije trakta duž koje ovi tumori imaju tendenciju da se šire [205, 209]. Međutim, nedavna studija pobija ovo i ukazuje da pacijenti sa tumorima veće difuzije osnovne anizotropne vode su višeg rizika za brzu progresiju bolesti [210]. Dalje istraživanje ovih različitih modaliteta za snimanje treba da se nastavi i trebalo bi da olakša bolje razumevanje tumorske arhitekture i metaboličkog profila kao i da pruži tačnije predviđanje i meri trajanje odgovora posle zračenja i adjuvantne terapije.

DIGP ostaje vodeći uzrok terapijskog neuspeha među pedijatrijskim tumorima mozga. Tradicionalni pristupi koristeći različite kombinacije hemioterapije i zračenja pokazali su se neefikasnim. Nedostatak razumevanja biologije bolesti ostaje glavna prepreka u razvoju novije terapije. Glavni pomak u paradigmi lečenja treba da sadrži dijagnostičku biopsiju da identifikuje ključne molekule od jedinstvenih signalnih puteva ovih tumora, koji mogu obezbediti tragove potencijalnim terapijskim ciljevima. Razvoj dobro definisanog prekliničkog modela za testiranje novih agenasa i poboljšane neurohirurške metode za poboljšanje i bezbednu isporuku lekova treba da se profiliše. Evaluacija imunoterapije i genske terapijske tehnike za efikasnost. Takođe i toksičnost ovih tumora. Nastavak istraživanja inovativnih metoda će biti od presudnog značaja za poboljšanu prognozu i zaustavljanje nemilosrdnog napredovanja ovih fatalnih tumora. Oko 80% tumora nastalih u moždanom stablu su difuzne intrinzične lezije. Pacijenti se obično javljaju sa kratkim trajanjem simptoma i znakovima sa značajnim neurološkim oštećenjima. Neuroradiološki nalazi su tipični i biopsija obično nije potrebna da se dodeli dijagnoza. Standardno lečenje se sastoji samo od radioterapije. Iako će većina pacijenata pokazati značajno poboljšanje u neurološkom statusu nakon takvog tretmana, prognoza je veoma loša. Srednje vreme do progresije bolesti je reda veličina od 5-6 meseci, srednje vreme preživljavanja manje od 1 godine, a preživljavanje je 2 godine i preko, u manje od 10%. Tokom poslednjih 10-15 godina, brojne studije se preduzimaju u pokušaju da razviju efikasniji tretman za decu sa difuznim intrinzičnim tumorima moždanog stabla. Korišćenje hiperfrakcionisanog (dva puta dnevno) rasporeda, doze radioterapije do 78 Gy su primenjivane bez uspeha. Drugi pristupi koriste hemioterapije u kombinaciji sa radioterapijom u varijaritetu različitih načina, uključujući i naprednu, konkurentnu i adjuvantnu hemioterapiju, kao i visoke doze hemioterapije u cilju izlečenja.

Hemioterapija kao pojedinačni agens ili u kombinaciji je istraživana kod ovih tumora bilo u neoadjuvantnom ili adjuvantnom podešavanju. Nekoliko ispitivanja ocenjuje ulogu adjuvante hemoterapije posle zračenja. U nemačkoj studiji, osam pacijenta je primilo oralno trofosfamid i etopozid posle zračenja. Bez povećanja produženja preživljavanja [211]. Nedavna studija utvrđivanja efikasnosti temozolomida i talidomida sa i posle zračene terapije pokazala je ukupno preživljavanje od 10 meseci [212]. Adjuvantni temozolomid zajedno sa cis - retinoičnom kiselinom prema zračenju

nije produžio OS u odnosu na kontrolisane u studiji ocenjivanja 12 bolesnika [121]. Jedna velika randomizirana studija ocene efikasnosti adjuvantne hemioterapije je izvedena kod 74 pacijenata i dobili su vinkristin, lomustin, i prednizon nakon zračenja ili kao terapiju posle zračenja. Petogodišnja stopa preživljavanja u grupi zračenih je bila 17% naspram 23% kod dece koja primaju adjuvantnu hemioterapiju bez statističke razlike među grupama [213]. Bevacizumab i irinotekan su korišćeni sa promenljivim uspehom kod odraslih malignih glioma. Međutim, njegova korist kod dece sa progresivnim DGMS pokazao PFS stope od 9,7% na 6 meseci [214]. Preradijaciona hemoterapija sa 1,3-bis (2-hloroetil)- 1-nitrosoureacisplatinom, i visoke doze metotreksata zatim zračenje pokazala porast u srednjem OS na 17 meseci. Međutim, bila je značajna mijelotoksičnost ovog režima [215]. Uloga visokih doza hemoterapije je istražena koristeći busulfan i tiotepan režim nakon zračenja u 35 pacijenta koji su pokazivali srednji OS od 10 meseci čineći nikakvu dodatnu korist konvencionalnom hemioterapijom [216]. Standardni tretman za ove invazivne neoplazme ostaje konvencionalna radioterapija do ukupne doze od 54-59 Gy. Glavni razlozi neuspeha u lečenju ovih tumora su sada poznati. Prvo, zasnovan na pretpostavci da je biologija DIGP kod dece slična kao kod visokogradusnog glioma kod odraslih, većina kliničkih ispitivanja su koristili slične terapijske strategije. Nažalost, to nije prevedeno u uspeh. Trenutna praksa ne dobijanja tkiva za dijagnozu je rezultiralo nedostatkom hirurških uzoraka i ometa razumevanje biologije ovih tumora i razvoj ciljane terapije. Potreba za biopsijom ovih tumora se verovatno podrija stopom lošeg preživljavanja parenhimskih visokogradusnih glioma. Istraživanje sa skromnim biopsijskim uzorcima nije uspela da poboljša prognozu [217]. Za razliku od drugih tumora CNS, eksperimentalni modeli nisu projektovani tako dobro, ometaju prekliničke studije i razvoj bioloških terapija. Konačno, elokventna lokacija ovih tumora čini plasman lekova direktno u tumor izazovnim a ograničena sposobnost hemioterapeutskih agenasa da prolaze krvno-moždanu barijeru je takođe terapijski uspeh. Međutim, u poslednjih nekoliko godina, istraživači su se fokusirali na poboljšanje razumevanja biologije tumora, neuroimidžing modaliteta, kao i preciziranje neurohirurške tehnike sa direktnom isporukom leka u tumorima. Sledeći odeljak će diskutovati o ovim nedavnim naporima.

Dodavanje temozolomida radioterapiji nije imalo pozitivan učinak na produženje života kod pacijenata sa DIGP, suprotno od glioblastoma multiforme kod odraslih. Medijana

preživljavanja iznosila je 9-10 meseci. Temozolomid je doziran 75-90 mg/m² dnevno tokom radioterapije i 200 mg/m² 5 dana od 28-dnevnog ciklusa adjuvantnog temozolomida u svim osim jedne studije. Ova kasnija studija je imala metronomičnu šemu: 85 mg/m² dnevno uz radioterapiju i adjuvantni 6-nedeljni ciklusi sa jednom nedeljom pauze. Glavni neželjeni efekat toksičnosti temozolomida je bila supresija kosne srži, sa izraženom limfopenijom trećeg gradusa kod 87% pacijenata.

Studije o dodavanju hemioterapije koja nije temozolomid (uključujući vinkristin, tamoksifen i intenzivni hemioterapijski protokol) prikazale su medijanu preživljavanja od 6-14 meseci, sa najboljim rezultatima kod intenzivne hemioterapije. Međutim sagledavanjem kasnijih protokola (cisplatin, etoposid, vinkristin i ifosfamid) autori su zaključili da nije bilo napredka u odnosu na njihovu prethodnu kohortu sa glioblastomima DIGP (prospektivna multicentrična studija na Nemačkom jeziku) [211, 218, 219].

Dva necitotoksična radiosenzitajzera su bila istražena: inhalacioni karbogen, potencijalni radiosenzitajzer hipoksičnih tumora, i meteksafin gadolinijum, ekspanzioni metaloporfirin sa radiosenzitivnom aktivnošću baziran na depleciji DNK reparacionih enzima. Studija sa karbogenom je prekinuta nakon 10 pacijenata zato što nije pokazala efikasnost, što se tiče moteksafin gadolinijuma, druga faza ispitivanja je počela.

Talidomid lek koji ima dejstvo koje zaustavlja angiogenezu je samostalno ispitan u jednoj studiji koja je u drugoj fazi istraživanja. Niti jedan od 12 pacijenata nije završio 12 meseci tretmana, najviše zbog progresije bolesti ili toksičnosti leka (23%). Produžena upotreba steroida je primećena kod pacijenata u ovoj studiji: 11 pacijenata je primalo steroide najmanje 6 nedelja, a 8 pacijenata duže od 12 nedelja. Medijana preživljavanja je bila 9 meseci. Dve studije gde je talidomid bio u kombinaciji sa drugim lekovima (temozolomid ili celekoksib-etopozid) su zabeležile medijanu preživljavanja od 13 meseci.

U proteklih 5 godina nekoliko inhibitora tirozin kinaze i drugih ciljanih agenasa je uvedeno u terapiju DIGP, najviše u prvoj fazi ispitivanja, tako da stope preživljavanja treba uzeti sa rezervom. Studija u fazi jedan sa farnesil-transferaza inhibitorom, triptarin b je pokazala maksimalnu tolerisanu dozu od 125 mg/m² dozi dva puta dnevno zajedno sa radioterapijom i 200mg/m² dozi kao adjuvantna terapija. Jednogodišnja stopa preživljavanja je iznosila 36%. Kao dodatak terapiji korišćeni su i faktor rasta

trombocita i C-KIT inhibitor imatin b u fazi jedan. Jednogodišnja stopa preživljavanja je iznosila 46%. Bitno je naglasiti da je šestomesečna kumulativna incidenca intratumorskih krvavljenja (ITH) iznosila visokih 33% i dovela je do promene protokola. Doduše tri pacijenta koji nisu primali imatin b takodje su razvili ITH, što navodi da je ITH spontano bila prisutna u napredku ove bolesti. ITH je takođe posmatrana u prvoj fazi studije o gefitin b-u, inhibitoru receptora epidermalnog faktora rasta. Tako je ITH bila prisutna kod 25% pacijenata koji su primali dozu od 375 mg/m², a preporučena doza za drugu fazu studije je bila 250 mg/m². U gefitinib studiji stopa preživljavanja prvih godina dana je iznosila 48%. Takođe erotinib je bio posmatran u fazi jedan studije kod pacijenata sa novo otkrivenim DIGP i rekurentnim gliomom visokog gradusa. Najčešće uočena toksičnost je bila toksičnost kože, dijareja i astenija, dok je ITH bila prisutna kod samo ne-pontinih glioma. Maksimalna tolerisana doza je bila 125 mg/m² sa i bez radioterapije. Medijana preživljavanja je iznosila 12 meseci kod DIGP podgrupe ove studije i predstavlja jedinu studiju u kojoj je histološka potvrda bila potrebna za uključivanje.

Nekoliko studija sa ciljanim agensima trenutno je u toku za DIGP. EGFR inhibicija se najviše istražuje sa humaniziranim monoklonalnim antitelom nimotuzimabom. Preliminarni rezultati prve studije o nimotuzimabu kod progresivnih DIGP su bili ohrabrujući, budući da 10/22 pacijenta sa DIGP je ušlo u stabilizaciju bolesti ili zabeležen je parcijalni odgovor. Medjutim preliminarni rezultati faze dva i tri kod novodijagnostifikovanih pacijenata su pokazali medijanu preživljanja od 10 meseci, što ne pokazuje korist u odnosu na prethodne studije koje se koriste kao kontrola. VEGF inhibicija sa monoklonalnim antitelima bevacizumaba se trenutno proučava kod novodijagnostifikovanih DIGP, bilo sa irinotekanom bilo sa valproičnom kiselinom. Jedna studija proučava multi-terget pristup sa nimotuzumabom, bevacizumabom i valproičnom kiselinom u kombinaciji sa radioterapijom, nakon čega sledi neo-adjuvantna faza sa cisplatinin-irinotekanom. Takođe PDGFR inhibicija sa dastinibom je planirana kod pacijenata tretiranih radioterapijom u kombinaciji sa bevacizumabom, nakon čega je nastavljena terapija održavanja bevacizumab-om u kombinaciji bilo sa temozolomidom bilo sa erlotinibom. Terapija održavanja će biti bazirana na MGMT promotoru metilacije i EGFR ekspresiji u bioptatu uzetom pri postavljanju dijagnoze. Trenutno se selektuju pacijenti za studiju u kojoj će IL-13 pseudomonas egzotoksin biti

ubrizgani deci sa recidivirajućim DIGP i gliomima visokog gradusa. Do sada je ubrizgano direktno u tumor moždanog stabla kod dva pacijenta, od kojih jedan ima progresivni DIGP a drugi Goševu bolest. Morbiditet je bio mali kod oba pacijenta. Pacijent sa DIGP je primio IL-13 I preživeo 4 meseca nakon terapije.

Znanje o biologiji DIGP je do nedavno bilo vrlo malo, najviše zbog nedostatka tumorskog tkiva za analizu. U prošlosti biopsije nisu bile rutinski rađene kod DIGP, zbog toga što se smatralo da je MRI pouzdan i dovoljan za dodelu dijagnoze, kao i da histološki tip ne manja algoritam lečenja kod svakog individualnog pacijenta. Takođe stereotaksička biopsija je smatrana opasnom procedurom.

Više studija je pokazalo da se DIGP razlikuje od glioma visokog gradusa koji nisu u moždanom stablu. Barrow i saradnici su pokazali gubitak 17p (povezan sa gubitkom p53 kod glioma visokog gradusa odraslih) i češći gubitak 14p, kao i manji gubitak 10p, kad se upoređi sa gliomima van moždanog stabla [220]. Zarghooni i saradnici su koristili polimorfizam pojedinačnih nukleotida da posmatraju razlike u regionima kopiranja između grupa, što je pokazalo različit genetski profil [221].

Prognoza DIGP se nije popravila u prethodnih šest godina. Samo jedna studija koju su sprovedeli Frappaz i saradnici je jasno pokazala poboljšanje u dužini preživljavanja: pre-iradijaciona terapija sačinjena od visoke doze metotreksata, BCNU, cisplatina i tamoksifena do nastanka progresivne bolesti, a zatim sprovođenje radioterapije [215]. U toj studiji poboljšanje u preživljavanju je možda pod uticajem relativno dugog trajanja simptoma (60 dana), što ide u korist tumora manje agresivnosti. Kombinacija lekova je potencijalna terapija, međutim visoka doza metotreksata i tamoksifena zasebno nije dala poboljšanje u preživljavanju kod drugih studija. Jos jedno objašnjenje je to da radioterapija zadržava svoje dejstvo kod pacijenata koji razvijaju progresivnu bolest pri primeni hemioterapije. Treba reći da Frappaz i sar. prikazuju produženo vreme hospitalizacije u poređenju sa kontrolnim studijama (57 naspram 25 dana) [215]. Takođe malo je verovatno da ovaj pristup uzastopnih tretmana može na kraju dovesti do izlečenja pošto nije bilo dugoročnih preživljavanja u ovoj studiji. Ali strategija kombinovanja lekova zaslužuje dalja istraživanja.

Glavni zadatak kod terapije DIGP je distribucija leka. Proboj leka u DIGP je loš, verovatno zbog intaktne hemato - encefalne barijere i/ili povišenog pritiska u ponsu. Ovo je ilustrovano nedostatkom gadolinijuma kod skoro 50% pacijenata za DIGP. Na

pitanje o proboju leka može da bude odgovoreno putem PET skenera pri primeni pozitronski obeleženog leka. Ova tehnika omogućava monitoring distribucije leka kod multiplih kancera odraslih. Obeležavanje monoklonalnih antitela i malih molekula će dati pogleda u ekspresiju bioloških meta, što može dovesti do efikasne personalizovane terapije i može ukinuti davanje neefikasnih lekova i otkloniti njihove neželjene efekte. Sa terapijske tačke gledišta unapređenje distribucije u tumoru je od velikog značaja. Ovo može da se postigne bilo uništavanjem hemato – encefalne barijere bilo povećanjem permeabilnosti azenasa. Druga prilika je lokalna primena koja uključuje lokalne injekcije i CED, što omogućuje visoke koncentracije leka u ponsu, uključujući količine leka koje normalno ne prolaze hemato - encefalnu barijeru. Iako nisu još uključene u studije o DIGP nanočestice mogu da odigraju važnu ulogu u lokalnoj primeni leka u budućnosti.

Naglašeno je da međunarodna saradnja između prekliničkih i kliničkih istraživanja igra esencijalnu ulogu u sakupljanju znanja i konačno do poboljšanja prognoze DIGP. Ovo je rezultiralo osnivanjem Evropske DIGP mreže koja se bavi centralizacijom kliničkih podataka, standardizacijom imidžing kriterijuma i pravljenjem kolekcije tumorskog tkiva za Evropske istraživačke projekte.

Više studija je pokazalo da se DIGP razlikuje od glioma visokog gradusa koji nisu u moždanom stablu. Barrow i sar. su pokazali gubitak 17p (povezan sa gubitkom p53 kod glioma visokog gradusa odraslih) i češći gubitak 14p, kao i manji gubitak 10p, kad se uporedi sa gliomima van moždanog stabla [220]. Zarghooni i sar. su koristili polimorfizam pojedinačnih nukleotida da posmatraju razlike u regionima kopiranja između grupa, što je pokazalo različit genetski profil [221].

U 19 studija, u kojima je registrovano 700 pacijenta odgovor je bio sličan između pacijenata koji su primili ili hiper ili hiporfrakcionisne tehnike zračenja i onih koji su dobili konvencionalna zračenja (36% vs 36% odgovora [151 od 426 vs 54 od 149) [112, 115, 117, 160, 164, 187, 222-231] . Odsutni ili nepotpuni podaci za odgovor kod 125 od 700 pacijenata u ovih 19 studija može da utiče na rezultate : kada se ovi podaci uzimaju u obzir kao - odgovor ili nedostatak odgovora - odgovor može biti u rasponu od 29% do 49%. Klinički odgovor na zračenje je različito prijavljen: samo u 11 studija, pod uslovom da je došlo do kliničkog poboljšanja ili promene u potrebi za steroidima. Međutim, mnogi pacijenti (43%) idalje imaju potrebu za steroidima nakon

radioterapije. Sve u svemu, radioterapija indukuje neurološko poboljšanje, omogućava smanjenje ili prestanak upotrebe steroida, i povezana je sa radiološkim odgovorom. Klinički odgovor (85%) izgleda da je veći od radiološkog odgovora (oko 50%). Nekorelacija je pokazana između kliničkog i radiološkog odgovora a definicija radiološkog odgovora ostaje nejasna i posebno, da li radiološka procena treba da bude na osnovu poređenja T1, T2 sekvence, ili na tečnošću – oslabljene inverzije oporavaka, i da li nova ili uznapredovala cistična promene treba da bude tumačena kao postiradijaciona nekroza ili dokaz o progresiji. Korelacija između radiološkog odgovora i preživljavanja je procenjena u samo jednoj studiji, kod kojih preživljavanje nije od koristi za one sa radiološkim odgovorom [112]. Do sada nijedan oblik lečenja nije pokazao nikakvu korist u odnosu na konvencionalno zračenje. Upotreba hemioterapije pre ili posle zračenja nije pokazala nikakvu prednost kod preživljavanja [232]. Istovremena hemioterapija sa radioterapijom je istraživana u 12 studija i nije savetodavna u korist preživljavanja [115, 117, 118, 191, 225, 227, 231-235]. U Pet studija je objavljeno preživljavanje bez progresije i ne uključuje detaljniju definiciju progresije bolesti [112, 187, 224, 227]. U ostalih 12 publikacija u kojima su podaci o preživljavanju bez progresije dostupni, progresija bolesti je definisana ili kao klinička, kao vreme proteklo od ulaska u studiju do vremena kliničkog napredovanja bolesti (jedna studija) ili kao radiološka i to kao povećanje u veličini tumora na snimku od od 25% ili više, ili kao kliničko-radiološki entitet [117, 160, 191, 223, 225, 226, 228-230, 235]. Medijana vremena proteklog do progresije bolesti je u rasponu od 5 meseci do 8,8 meseci, bez jasnog trenda ka poboljšanju tokom vremena, a ukupno preživljavanje je u rasponu od 7 meseci do 16 meseci, sugerišući da se preživljavanje razlikuje između strategija lečenja. Kada su u obziru studije za koje su samo klinički i radiološki kriterijumi navedeni, medijana ukupnog preživljavanja se kreće od 8 meseci do 11 meseci [187, 191, 216, 227, 232, 234]. Dve studije sa najdužom medijanom ukupnog preživljavanja ili nisu pružile informacije o kliničko-radiološkim zahtevima za sticanje prava ili uključuju neke pacijente sa trajanjem simptoma do 12 meseci; pacijenti koji nisu završili planirani protokol su isključeni iz analiza preživljavanja [118, 231]. 23 publikacije uključuju krive preživljavanja po Kaplan-Meier-u [111, 112, 115, 117, 160, 164, 187, 191, 213, 216, 222, 223, 226-230, 232, 233, 235, 236]. Jednogodišnje preživljavanje je u rasponu od 25% do 53% a dvogodišnje preživljavanje od 5% do

23%. Iako su viđene velike razlike u medijanama vremena preživljavanja između serija, što sugerira da se vrsta lečenja razlikovala između studija, statistički dizajn jednogrupnih studija nije bio homogen i bez validnog je zaključka u pogledu preživljavanja.

Ova razlika se odnosi na izbor promenljive (preživljavanje bez napredovanja bolesti ili ukupno preživljavanje) i odsustvo statističkog zaključka u mnogim studijama. Izbor preživljavanja bez napredovanja bolesti kao studijske krajnje tačke je pod znakom pitanja jer nema postignut jasan konsenzus za definisanje progresije bolesti. Standardni radiološki kriterijumi koji definišu progresiju bolesti kao povećanje od 25% u poređenju sa najvećim normalnim prečnikom nisu potvrđeni kod difuznih pontinih glioma. Nije potvrđena kliničko-radiološka korelacija između progresivnih simptoma i intervala povećanja veličine tumora. Potrebne su potencijalne deskriptivne studije koji su fokusirane na promene u kliničkim simptomima, korelacijom sa radiološkim promenama i eventualne PET studije u cilju utvrđivanja da li se rana klinička i radiografska progresija odnosi na postzračno oticanje ili stvarni rast tumora. Sve u svemu, mogu postojati velike varijacije između studija koje koriste ili kliničku ili radiološku ili kliničko-radiološku definiciju za progresiju bolesti. Iako nije idealna, upotreba ukupnog preživljavanja je najpouzdanija varijabla. Činjenica da neki pacijenti mogu primiti dodatnu terapiju tokom progresije bolesti značajno utiče na dužina opstanka, a medijana vremena između napredovanja bolesti i smrti je prijavljena u 19 publikacija, veoma je kratka, u rasponu je od 1 meseca do 4,5 meseci [111, 112, 115, 160, 187, 213, 216, 222, 223, 226-230, 233, 235]. Odsustvo jasnih statističkih zaključaka u većini studija je upadljivo. Mnoge studije zaključuju da "postoji malo dokaza o efikasnosti" bez statističkog opravdanja za broj pacijenata ili racionalnosti za prekid studije. Samo tri jednogrupe studije uključuju statističke metode sa pravilima za prekid studije [216, 232, 233]. Troughlasti test je korišćen za procenu nezadružnih kliničkih ispitivanja faze II na osnovu očekivanog vremena medijane preživljavanja od 9 meseci. Period od 9 meseci preživljavanja je analiziran kod pet pacijenata. Studije su obustavljene kada su sekvencijalne analize 35 pacijenata u prvoj studiji, 38 u drugoj i 32 u trećoj dovela do odbacivanja efikasnosti hipoteze. Samo u 23 od 29 pregledanih studije pružaju dovoljno informacija za primenu istog modela. Ova studija zaključuje da dodavanje tamoksifena na konvencionalno zračenje ne pospešuje preživljavanje [222]. Ovi zaključci su zasnovani na medijani vremena preživljavanja od 10,3 meseca u

ovoj seriji od 29 pacijenata i na jednogodišnje preživljavanje kod 37 pacijenata (27,5-46,5%) .

Nekoliko studija o novim hemioterapeutskim agensima, malim molekulima ili radiosenzitajzerima su u toku. Randomizirane studije Evropske organizacije za istraživanje i lečenje raka koje porede samu radioterapiju sa radioterapijom kombinovanom sa temozolomidom kod pacijenata sa dijagnozom glioblastoma multiforme pokazuju značajnu korist za preživljavanje sa dodatom hemioterapijom a generisan je značajan entuzijazam [237].

Nekoliko grupa je tretirano režimom primene hemioterapije pre radioterapije (tabela 2). Međutim rana progresija bolesti u značajnom broju pacijenata je dovela do ranog prekida hemioterapije. Rezultati ovih studija su teški za interpretaciju zato što većina pacijenata nije primila celu dozu radioterapije niti hemioterapije. Pri pregledu slika dobijenih od 19 pacijenata Doz je prikazao 2 manja odgovora, 6 pacijenata sa stabilnom bolešću i 11 progresija među pacijentima tretiranim sa 2 doze karboplatina pre i tokom konvencionalne radioterapije [233]. Medijana preživljavanja u njihovoj seriji je bila oko 11 meseci. Dunkel je procenjivao primenu visoke doze tiotepa i etopozid bazirane hemioterapije sa autologim čuvanjem kostne srži pre hiperfrakcione radioterapije, kod 16 pacijenata [236]. Autor ove studije je zaključio da ta visoka doza hemioterapije nije produžila period preživljavanja u poređenju sa standardnom terapijom. Kretchmar je sa saradnicima prikazao 3 pacijenta sa parcijalnim odgovorom, 23 sa stabilnom bolešću i 6 sa progresijom bolesti, među pacijentima koji su lečeni cisplatinom i ciklofosfamidom pre hiperfrakcione radioterapije od 66-Gy. Medijana preživljavanja je bila 9 meseci ali su zabeležena dva dugoročna preživljavanja (>2 godine) [187]. Slični rezultati su prikazani u studijama koje su procenjivale irinotekan i kombinaciju cisplatina, etopozida, vinkristina i ciklofosfamida pre radioterapije. Jennings i saradnici su procenili odgovor u dve terapijske grupe koje su ukupno imale 63 pacijenta. U prvoj grupi (A) karboplatin, etopozid i vinkristin su primenjivani, a u drugoj grupi (B) primenjivan je cisplatin u kombinaciji sa etopozidom, ciklofosfamidom i hiperfrakcionom radioterapijom nakon hemioterapije. Autori nisu uvideli napredak u odgovoru, preživljavanju bez napretka niti u ukupnom preživljavanju u poređenju sa prethodno opisanim grupama (sa ili bez hemioterapije). U skoro svim slučajevima medijana preživljavanje je bila <1 godine ali se primećuje mali napredak u efikasnosti

kod primene hemioterapije [226]. Rezultati ovih studija pokazuju blag odgovor tumora na hemioterapiju ali ne pokazuju nikakvu korist hemioterapije kada se daje pre radioterapije.

Nije mnogo studija obrađivalo efikasnost hemioterapije pre i odmah posle radioterapije za difuzne gliome moždanog stabla kod dece. Broniscer i saradnici su proučavali tretman kod pacijenata sa gliomom moždanog stabla od kojih su neki primali terapiju irinotekanom i radioterapiju. Svi pacijenti u ovoj studiji uključujući one koji nisu tretirani ovom terapijom su bili tretirani radioterapijom i nakon toga primenom temozolomida. Svi pacijenti u ovoj studiji su imali progresiju bolesti i nakon toga su umrli [223].

Više studija je bilo udruženo radi ocenjivanja odgovora pacijenata sa gliomom moždanog stabla na tretman hemioterapijom tokom trajanja radioterapije. Jedna od ovih studija koja je uključivala 6 pacijenata sa difuznim gliomom moždanog stabla, istraživala je radioterapiju i intenzivnu hemioterapiju prokarbazinom, lomustinom i vinkristinom. Medijana preživljavanja je bila 11 meseci. Packer je ocenio istovremenu radioterapiju sa hemioterapijom RMP-7 i karboplatinom kod 12 pacijenata u prvoj fazi studije. Medijana preživljavanja je bila 328 dana. Preživljavanje nije poboljšano u grupi od 9 pacijenata tretiranih hiperfrakcionom radioterapijom i hemioterapijom karboplatinom i etopozidom [115]. Allen i sar. su našli medijanu preživljavanja od 12 meseci kod 34 pacijenta tretiranih karboplatinom i hiperfrakcionom radioterapijom [171]. Razočaravajući rezultati su primećeni od strane Bernier-Chastagner i sar. gde su 32 pacijenta tretirana konvencionalnom radioterapijom i topotekanom imala medijanu preživljavanja od 8.3 meseca [223]. Nedavna studija Turner i sar. nije pokazala poboljšanje u preživljavanju kod 12 pacijenata tretiranih talidomidom i konvencionalnom radioterapijom. Ovi podaci ne ohrabruju istraživače u vezi sa primenom istovremene hemio i radioterapije [238].

Podaci su analizirani kod 153 pacijenta sa difuznim gliomima moždanog stabla iz različitih prospektivnih multicentričnih studija od strane Nemačke grupe Pedijatrijskih onkologa i Hematologa, prikupljenih u "Hirntumor-Glioblastoma multiforme" (aka HIT-GBM) bazi podataka od 1983 do 2001. Devedeset od svih ovih pacijenata je primilio hemioterapiju kao dodatak radioterapiji. Jednogodišnje preživljavanje je bilo 45.8% kod pacijenata tretiranih sa obe terapije u poređenju sa 34.4% kod pacijenata koji su primali

samo radioterapiju. Kao dodatak, pozitivan prognostički faktor za preživljavanje su bile godine manje od 4 i veličina tumora. Međutim nijedan pacijent iz te baze podataka nije živeo duže od 3,9 godina. Ovi podaci iz značajne kohorte pacijenata prikazuje mali efekat hemioterapije na preživljavanje i daje obećavajuću perspektivu za hemioterapiju sa boljim agensima i/ili boljim načinom primene [218, 219].

Uloga hemioterapije nakon radioterapije je takođe istraživana (tabela 4). U jednoj studiji istraživači su gledali rezultate primene visoke doze busulfana i tiotepa nakon konvencionalne radioterapije kod 35 pacijenata sa difuznim gliomom ponsa. Medijana preživljavanja je bila 10 meseci, što nije bolje u odnosu na samostalnu radioterapiju. Jenkin i sar. su sprovedli prospektivnu randomiziranu studiju koja je uključivala 74 deteta. Preživljavanje nije bilo produženo sa primenom adjuvantne hemioterapije [213]. Wolf i sar. su ocenili efikasnost kombinacije troposfamida i etopozida tokom i nakon konvencionalne radioterapije kod 20 pacijenata sa difuznim gliomima ponsa i nisu pronašli napredak u preživljavanju. Kumulativne studije nisu pokazale nikakav dokaz o izmeni u prirodnom toku bolesti kad je hemioterapije primenjena nakon radioterapije [219].

Trenutno mišljenje o dijagnostičkom režimu je takvo da je sve pretežno usmereno na MRI imidžing. Napredak u imidžing tehnikama i ograničene hirurške opcije dovele su do toga da dosta lekara izbegava interventne biopsije i koriste samo MRI nalaze za postavljanje dijagnoze. Barkovich i sar. su prvi opisali MRI kriterijume kod tumora moždanog stabla. Ovi kriterijumi su ocenjivani visoko senzitivno i omogućuju dobru identifikaciju različitih podgrupa tumora, primećuju karakteristike rasta i omogućuju preciznu prognozu [56]. Albright i sar. su pregledali iskustva Children's Cancer Group i doveli u pitanje neophodnost biopsija kod glioma ponsa [55]. German Pediatric Oncology and Hematology group je pregledala 110 slučajeva sa MRI i histološkom dijagnozom tumora moždanog stabla. U slepoj studiji, 3 posmatrača su bila u mogućnosti da identifikuju tumor i neneoplastične lezije tačno sa senzitivnošću od 94% [239]. Međutim dodeljivanje tačnog WHO gradusa kod ovih lezija je variralo od 12-74%. Na osnovu ovih saznanja autori su preporučili biopsije samo u retkim slučajevima. Nedavna studija Roujeau i sar. je prikazala podatke koji idu u prilog stereotaksičkoj biopsiji kod uzoraka difuznih pontinih lezija koje imaju karakteristike malignog astrocitoma na imidžingu. Subokcipitalni transcerebelarni pristup je korišćen kod 24

pacijenta bez ijedne smrti i sa minimalnim morbiditetom. Jedan pacijent je imao prolaznu paralizu karanijalnog nerva a drugi pacijent je imao prolaznu paralizu kranijalnog nerva i egzacerbaciju preoperativne hemipareze. Histološka dijagnoza je dobijena kod svih pacijenata, po kojoj su 22 pacijenta imala maligne astrocitome, jedan je imao astrocitom niskog gradusa a jedan pilocitični astrocitom [240]. Ovi rezultati su značajni zbog toga što bi inicijalna terapija mogla da utiče kod tumora koji nisu smatrani malignim. Zbog toga stereotaksička biopsija pontinih lezija može da bude korisna kod malog broja pacijenata kod koji su imidžing karakteristike atipične.

Nedavna diskusija bavila se činjenicom da li je moderna molekularno biološka dijagnostika uzoraka tumora dovoljan razlog za izvođenje stereotaksične biopsije kod difuznih glioma moždanog stabla radi pronalaženja budućih terapijskih opcija. Obimna analiza svakog pojedinačnog tumora kroz kategorizaciju svih pojedinačnih karakteristika može biti od velikog značaja. Koristeći tehnike kao digitalna kariotipizacija i visoko prolazno sekvenciranje gena, istraživači mogu da identifikuju specifične genetske anomalije i da analiziraju svaku pojedinačnu mutaciju i njenu funkciju sa osvrtom na tumorsku ekspresiju i/ili proliferaciju. Takođe, na većoj skali može biti korisna analiza ekspresije gena tumora moždanog stabla kao celine. Kroz visoko napredne tehnike kao serijska analiza genske ekspresije, naučnici mogu da posmatraju sve gene koji su eksprimirani u ćeliji u jednom trenutku i da proučavaju shemu ekspresije tokom formiranja tumora. Tokom toga, geni mogu da budu izolovani kao aktivni tokom ključnih procesa u formiranju tumora, kao što su oni uključeni u zaštitu od hipoksije, i promociju angiogeneze i proliferativnu prirodu tumora. Ciljajući kombinaciju ovih gena možda možemo da inaktiviramo ključni proces, što će konačno pomoći u prevenciji tumorskog rasta, dok takođe razvijamo male molekule leka koji mogu da reaguju specifično sa tumorom na intracelularnom nivou. Međutim treba imati na umu da iako je neki napredak ostvaren na molekularnom nivou kod supratentorijalnih astrocitoma niskog gradusa, molekularna patofiziologija ostaje nepoznata, stoga potrebno je saznati više o molekularnim mehanizmima koji stoje iza nastanka glioma moždanog stabla.

Treba naglasiti da o rizicima, koristi i potencijalnim terapijskim opcijama znamo na osnovu nalaza biopsije. U pogledu rizika, pregledi literature govore da je kod tumora moždanog stabla 378 pacijenata bilo podvrgnuto biopsiji sa dijagnostičkim značajem od

94.8%, sa komplikacijama od 6.6% za prolazne i 1.5% za stalne neurološke deficite. Prbližno 0.5% pacijenata je imalo fatalne komplikacije nakon intervencije.

U trenutnoj situaciji i nedostatku dokaza za poboljšanje ishoda bolesti i produžetka preživljavanja pacijenata sa difuznim gliomom moždanog stabla teško je zamisliti da bilo koji od trenutno dostupnih lekova čak i kad se koristi u novoj kombinaciji može da pruži korist u poboljšanju sumorne prognoze ove bolesti. Ograničen pristup, zbog krvno moždane barijere, sistemske terapije hemioterapeuticima posebno u konvencionalnim dozama, može biti faktor zajedno sa lošom distribucijom unutar tumorskih ćelija. Nekoliko strategija je istraženo u vidu poboljšanja solubilnosti hemioterapije kroz krvno - moždanu barijeru, tako da se omogući direktan pristup tumoru, dok bi se izbegli negativni efekti standardne sistemske terapije. Preparati kao sto su Gliadel, FDA odobren biorazgradivi polimer koji je napunjen hemioterapeutskim agensom BCNU, bili su uspešno implantirani u resekcionu šupljinu nakon uništenja tkiva kod tretiranih glioblastoma multiforme; međutim implantacija sličnih preparata za pacijente sa tumorom moždanog stabla nije tehnicki izvodljiva. Tako da regionalne strategije, kao sto je injekcija leka u karotidnu arteriju ili koadministracija sekundarnog glasnika, koriste za privremeno povećanje propustljivosti krvno moždane - barijere, kao i intratumorsko(lokalno) pristupanje kao što su hirurški implantirani kateteri iz infuzione pumpe za dugoročno otpuštanje leka direktno u moždano tkivo. Ova lokalna strategija primene je pokazala sigurnost i efikasnost kod životinjskih modela.

Konvekciono pojačana primena (CED) je terapijski modalitet koji se istražuje kao metod zaobilazanja krvno - moždane barijere radi primene agenasa direktno u gliome moždang stabla. CED modalitet je baziran na gradijentu pozitivnog pritiska i na principu najvećeg protoka radi prolaska infuzara kroz parenhim, što je u kontrastu sa drugim tehnikama lokalne primene kao što su lekom obloženi biorazgradivi polimeri, koji se oslanjaju na difuziju pre nego na princip najvećeg protoka. Sigurna, pouzdana, ciljana i homogena raspodela infuzara može se postići preko velikog ili malog volumena putem korišćenja osobina najvećeg protoka CED i lokalne koncentracije leka. Slično invaziji glija celija, CED ima distribuciju koja se javlja pretežno uz puteve bele mase. Implantacija kanula je korišćena da se prouči kontinuirana infuzija hemioterapeutika u moždano stablo glodara i primata. Sandberg i sar. su prikazali prvu sigurnu aplikaciju CED sa stereotaksički navođenom implantacijom kanule u moždano stablo pacova, što

je napravilo bazu za razvoj daljih studija o lokalnoj primeni terapijskih agenasa kod glioma moždanog stabla. Dalja istraživanja ove grupe su pokazala da prolongirani CED može bezbedno da postigne veće volumene distribucije u moždano stablo pacova. Spora infuzija je pretežno korišćena zato što je brz protok mogao da poveća intrakranijalni pritisak i da ugrozi arhitektoniku tkiva. Tumor koji moždano stablo skriva možda ne bi mogao da podnese prolazno povećanje intrakranijalnog pritiska u istom obimu kao normalno tkivo, i pokazana je direktna povezanost između povećanja protoka i morbiditeta kod glodara [195].

Osim toga studije su pokazale da lokalna perfuzija moždanog stabla pacova sa hemioterapeutskim agensom kao BCNU, karboplatin i gemcitabin je bezbedna. Distribucione studije sa CED su pokazale da karboplatin može da dostigne terapijske vrednosti u moždanom stablu, iako je pokazano da lek difunduje do 4mm oko vrha kanule, tako da veći tumori možda zahtevaju postavljanje više od jedne kanule. Thomale i sar. su pokazali da je bezbedno postavljanje do 3 kanule u moždano stablo pacova za lokalnu primenu terapije, a distribucija leka je bilo veća u grupi sa 3 kanule nego u grupi sa jednom kanulom [241]. Zato što CED može da se koristi za prenošenje većih makromolekula, kao što je ciljani toksin ili monoklonalno antitelo, Souweidane i sar. su pokazali da tumor specifični himerički citotoksin IL13-PE38QQR može se bezbedno isporučiti u moždano stablo pacova putem intersticijalne infuzije. Ovaj rekombinantni citotoksin u kombinaciji citotoksin interleukin 13 i modifikovani pseudomonas egzotoksin moiety Pea, i himerički citotoksin su pokazali da su visoko selektivni za ćelije glioma, sa dokazanim citotoksičnim dejstvom u eksperimentalnim studijama [197, 242]. Modeli glioma moždanog stabla su razvijeni da simuliraju difuzne pontine gliome (fig. 4). Wu i sar. su demonstrirali da karboplatin može lokalno da se isporuči u neoplastične ćelije kod modela pacova sa tumorom moždanog stabla putem mini-osmotske pumpe, što rezultira produženjem preživljavanja [243]. Lonser i sar su dokumentovali bezbednu lokalnu infuziju Gd-alumina putem stereotaksično implantirane kanule u velike površine međumozga i ponsa kod primata što je praćeno drugim izveštajima koji pokazuju bezbednost CED i hemioterapeutika, kao što su gemcitabin i karboplatin, koji su ubrizgani u moždano stablo primata ali je dozno zavisna toksičnost pronađena kod karboplatina [198, 244].

Nedavna je objavljena studija sa dva pacijenta sa unutrašnjom lezijom moždanog stabla, u njoj su pacijenti podvrgnuti frameless (bez rama) stereotaksičnom postavljanju kanula u moždano stablo radi CED. Jedan pacijent sa progresivnom Gaucher-ovom bolesti je primio glukokorebrozidazu sa Gd-dietilen-triamin pentaacetičnom kiselinom kao kontrastnim medijumom, a u drugom slučaju, koji je bio difuzni pontini gliom, interleukin-12 vezan za pseudomonas egzotoksin je aplikovan sa Gd- dietilen-triamin pentaacetičnom kiselinom u brzini 0.5-10 μ l/min sa totalnim volumenom od 2 I 1.4ml u prvom i drugom slučaju. Distribucija Gd u tkivu nakon primene u prvom i drugom slučaju je dostigla totalne volumene od 4.2 I 3 ml. Prijavljeno je da su oba pacijenta bila neurološki stabilni tokom i odmah nakon infuzije. Pacijent sa pontinim gliomom čiji je tretman počeo 10 meseci nakon postavljanja dijagnoze pokazao je blage progresivne neurološke znake 5 dana posle tretmana, a tumorska progresija je primećena nakon 8 nedelja. Ovi preliminarni nalazi pokazuju da je lokalna primena za limitiran volumen i period vremena izvodljiva kod pacijenata sa unutrašnjim lezijama moždanog stabla. Međutim, potrebna su dalja istraživanja ovakvog pristupa tokom dužeg perioda i u ranijem stadijumu tumorskog rasta, da bi se povećali uslovi koji pospešuju bolji odgovor. Štaviše to bi dozvolilo analize pridruženih neuroloških deficita kao i saznanje najvećeg mogućeg odgovora sa najmanjim stepenom toksičnosti [197, 242].

Intranazalna primena terapeutika u moždano stablo je istaživana kao neinvazivna metoda obilaska krvno moždane - barijere. Hashizume i sar. su lečili pacove od intracerebralnog humanog tumora ksenogratom intranazalno sa dnevnom primenom fluorescin obeleženog GRN163 koji je inhibitor telomeraze. Pokazano je da je nakupljanje GRN163 bilo najveće četiri sata nakon intranazalne primene. Dvanaestodnevna primena GRN163 je dovela do značajnog produženja preživljavanja i medijana preživljavanje je bila 35 dana u kontrolnoj grupi, u poređenu sa 75.5 dana u grupi tretiranoj GRN163. Nije bilo toksičnosti u normalnom tkivu što je možda dokaz u korist selektivnog ubijanja tumorskih ćelija. Iako su dalje studije potrebne, ovaj modalitet može da služi kao alternativa sistemske primeni CED terapijskih agenasa [245].

Kroz ispitivanje različitih alternativnih uređaja i metoda primene, kao što su mikrosfere, endovaskularna injekcija ili stereotaksična injekcija, možemo se dovesti u ključnu

prednost zbog toga što ćemo moći da kontrolišemo ciljanu isporuku novih terapijskih agenasa.

Dodatni faktor koji vodi do tako loše prognoze kod pacijenata sa gliomima moždanog stabla je sposobnost tumora da raste bez značajnog otpora imunog sistema. Iako imuni sistem pokušava da napadne i odstrani gliom, T ćelije nisu sposobne da dovoljno infiltruju mesta tumorske proliferacije. Gliomi ekspiriraju Fas ligand koji kad je u kontaktu sa imunskim ćelijama, tera ih da uđu u apoptozu. Inhibicija i nishodna regulacija ekspresije Fas liganda može da doprinese efikasnijem imunom odgovoru prema ovim visoko agresivnim tumorima. Kroz inkorporiranje imunskih tehnika u životinjske modele, virusima posredovana imunoterapija i retrovirusi mogu biti modifikovani da prenose razne agense i male iRNK kao inovativna tehnologija koja dozvoljava visoko specifičnu inhibiciju ekspresije određenih gena. Ove tehnike nam dozvoljavaju da bolje razumemo kako tumorske ćelije izbegavaju napade imunog sistema, kao i da otkriju nove načine za razvoj vakcine.

Lokalna primena koja povećava efikasnost agenasa uključujući RNK sekvence, citokin-target adenoviruse, anikancerske RNKaze i drugi po mestu specifični agensi takođe treba još da budu ispitani, zato što su angiogeneza, nedostatak apoptoze i nekontrolisana ćelijska proliferacija glavni procesi koji čine ove tumore toliko teškim za lečenje. Zbog toga se dalje mora ispitivati efikasnost hemioterapije u kombinaciji sa agensima koji poseduju različite ali dopunjujuće mehanizme dejstva, kao što su inhibicija angiogeneze (npr. Statini), modifikatori otpornosti, stimulatori apoptoze, imuno stimulatori (npr. p53 I herpes simpleks virus timidin-kinaza) i drugi agensi koji deluju u kritičnim tačkama tumorogeneze i tumorskog rasta dalje.

U SAD-u, skoro 200-300 slučajeva su gliomi moždanog stabla od kojih je dijagnostikovano godišnje 60-75% difuznih intrinzičnih pontinih glioma (DIGP) [246]. Ovi tumori se različito nazivaju kao difuzni pontini gliomi, difuzni gliomi moždanog stabla i difuzni intrinzični pontini gliomi. Ovaj pregledni rad će ih nazivati DIGP. Uprkos zajedničkim naporima i istraživačke aktivnosti, prognoza ovih tumora ostaje sumorna u poslednjih 20 godina, sa središnjom stopom preživljavanja od 1 godine, a manje od 20% dece živi 2 godine [247]. Ovi tumori su sada glavni uzrok smrti mozga povezan s tumorom u dece [248].

Jedan od mogućih razloga za te terapijske frustracije je nerazumevanje biologije ovih tumora i nespremnost da se krene ka novim terapijama. Konvencionalna radioterapija ostaje standardni terapijski pristup dok uloga hemioterapije, radiosenzibilizatora i bioloških agenasa ostaje nejasna. Ovaj pregled će diskutovati kliničku prezentaciju, dijagnozu uključujući kontroverzu u vezi dijagnostičke biopsije, modalitete lečenja, i napore za buduća istraživanja.

Ovi tumori uglavnom nastaju iz ponsa izazivajući svoje difuzno širenje i oblaganje oko bazilarne arterije. Oni se javljaju kod dece uzrasta od 5-10 godina sa kratkim vremenom od pojave simptoma do prezentacije sa medijanom od 1 meseca [90]. Klasična prezentacija uključuje trijadu neuroloških znakova koji uključuju duge puteve (slabost ekstremiteta i hiperrefleksiju), deficiti više kranijalnih nerava, obično šesti ili sedmi nerv i cerebelarnu simptomatologiju sa ataksijom i ili nekoordinacijom [249]. Neuspesi su uglavnom lokalni mada je leptomeningealno širenje prijavljeno u 4-39 % slučajeva kod recidiva, sporeći potrebu za imidžingom kraniospinalnog i centralnog nervnog sistema (CNS) profilaksom sa zračenjem [250, 251].

Ograničene studije o ovim tumorima pokazuju slične genetske promene kao pedijatrijski visokogradusni gliomi ali imaju molekularne karakteristike različite od odraslih glioma. Uloga epidermalnog faktora rasta i njegov nizvodno signalni put kod visokogradusnih glioma je dobro poznat [252, 253]. Prva molekularna studija gledajući u 18 hirurških biopsija i 10 postmortem primeraka DIGP pokazuje značajan izraz ERBB1 i ERBB1 amplifikaciju gena u korelaciji sa gradusom tumora. Nekorelacije su posmatrane između abnormalnosti u TP53, tumora ili gradusu amplifikacija, i prekomerne ekspresije ERBB1 [253]. Kraš i AKT aktivacija su opisani u 60% pedijatrijskih visokogradusnih glioma uključujući i neke gliome moždanog stabla (GMS) [252]. Viđen je gubitak ekspresije Ink4a - ABI i molekularne promene na faktor rasta izveden iz trombocitnog receptora (PDGFR) u pedijatrijskim GMS uključujući i one pontine gliome [254, 255]. Obimna visokorezolucijska genomska analiza u 11 uzoraka DIGP pokazao je ponavljano učešće PDGFR puta kao i grešaka u DNK putevima, zajedno sa dobitkom od Poli (ADP - riboza) polimeraza (PARP - 1). Ova studija ističe potrebu da se iskoristi PDGFR i PARP -1 kao potencijalna terapeutska meta [221]. Integrisana molekularna profilisanja pokazala su značajne razlike u osnovnim funkcijama pedijatrijskih i odraslih HGG, što ukazuje da zaključci u tumoru odraslog ne mogu jednostavno da

ekstrapoliraju mladim pacijentima. Ova studija je takođe potvrdila da PDGFR alfa može biti korisna meta za lečenje ovih tumora [256]. Nedavna studija je pokazala da sistemsko sakupljanje uzoraka tkiva u autopsijama kod dece sa DIGP nije samo moguće već prinosi i DNK i RNK odgovarajućeg kvaliteta za genom – široke SNP studije . Ovo ukazuje na verovatnoću i izvodljivost veće studije čiji izvodi omogućavaju bolje razumevanje biologije ovih tumora [257]. Translaciono istraživanje je patilo od nedostatka mišjeg modela, što ometa razvoj ciljanih terapija kod ovih tumora. Poznata su dva objavljena modela alotransplanta pacova BSG indukovane stereotaksičkom implantacijom ćelijske linije u moždanom stablu, izvedenih od kortikalnih glioma pacova [139, 258]. Ljudski ksenograft - BSG izveden model u imunodefecijentog pacova je nedavno objavljen koristeći adultne gliomske ćelijske linije izvedene od odraslih kortikalnih glioma [259]. Nedavno je opisan prvi genetski inženjering PDGF - indukovanog BSG modela koristeći RCAS/TV sistem. Zračenje samo, ili sa perfosinom inhibitor AKT signalizacije je testirano za ovaj model i pokazalo je izvodljivost i da on služi kao sredstvo za prekliničko testiranje novog agensa [260] .

Zbog nekih dokaza za odgovor na doze, brojne grupe su od sredine 1980-ih pokušali da povećaju doze radioterapije korišćenjem hiperfracionisanog (dva puta dnevno) tretmanskog rasporeda. Iako su rezultati delovali nešto obećavajućije na srednjim nivoima doza 70.2 i 72 Gy, rezultati na još višim dozama 75.6-78 Gy su bili razočaravajući i opšti zaključak izvučen iz ovih studija je da se kontrola tumora i preživljavanje ne može poboljšati upotrebom većih doza radioterapije datih korišćenjem hiperfracionisanog rasporeda [111-114, 165, 229, 261]. Štaviše, toksičnost koja se sastoji od intralezijske nekroze i steroidne zavisnosti, kao i dugoročni efekti u malom procentu dece koja preživi, mora se smatrati neprihvatljivom čak i za tumore sa takvim lošim prognozama [114, 262].

U tom kontekstu, brojne institucije i kooperativne kliničke grupe su istraživale korišćenje hemioterapije za ove tumore. Korišćeni su mnogi pristupi, uključujući i hemioterapiju u vreme progresije bolesti, prateći adjuvatne, standardne ili hemoterapije visokim dozama u novodijagnostikovanih pacijenata i hemoterapija samaostalno, naročito kod male dece. Pored toga, postoje neka iskustva sa upotrebom drugih sredstava kao što su interferon i tamokifen. Ukupne stope odgovora, uključujući i stabilnu bolest, su veoma loši, u rasponu od nula do 20%

u većini serija, a trajanje odgovora je obično veoma kratko. Bolje stope odgovora su viđene u tri serije. Allen je prijavio četiri delimična odgovora na pet pacijenata sa tumorima mozga tretiranih ciklofosfamidima, 50 mg/kg, tokom 2 dana, kao deo većeg niza bolesnika sa rekurentnim tumorima mozga [263]. Iako je konstatovano da je toksičnost prilično visoka, smatra se da su rezultati zaslužili dalja istraživanja i zaista ciklofosfamidi pri konvencionalnim i visokim dozama su promenjeni u većem broju režima koji su korišćeni kod novodijagnostikovanih bolesnika. Chamberlain je prijavio jedan kompletan odgovor, 3 delimična odgovora i 2 pacijenata sa stabilnom bolešću u nizu od 12 pacijenata lečenih oralno VP -16, 50 mg/m² na dan tokom 21 dana. Srednja vrednost trajanja odgovora je bila 8 meseci [175]. Druge grupe nisu bile u stanju da reprodukuju ovako visok odziv ali je studija ovog agenta aplicirana oralno u kombinaciji sa drugim lekovima u novodijagnostikovanih pacijenata u jednoj od kooperativnih grupa. Rodriguez je prijavio 9 pacijenata sa delimičnim odgovorom ili stabilnom bolesti kod 13 pacijenata lečenih multiagentnim režimom koji se sastoji od 5 -FU, CCNU, hidroxyurea i 6 -MP , srednje vreme do progresije bilo je veoma kratko, na 25 nedelja kod ispitanika i 19 nedelja ukupno, srednje vreme preživljavanja bilo je samo 27 nedelja [264]. Rezultati se nisu pokazali boljim kod pacijenata lečenih visokim dozama hemioterapije. Ostali pristupi rekurentne bolesti su uključivali beta interferon i tamoksifen. Allen je prijavio tri parcijalna odgovora i tri pacijenta sa stabilnom bolesti među osam ispitivanih pacijenata lečenih interferon beta 3 miliona jedinica i.v. tri puta nedeljno sa planiranom eskalacijom doze [170]. Packer je prijavio tri odgovora na četiri bolesnika lečenih tamoksifenom. Sva tri ispitanika su živeli duže od 6 meseci nakon početak lečenja [265].

Hemioterapija se koristila u kombinaciji sa radioterapijom kod novodijagnostikovanih pacijenata na različite načine. Većina ranijih studija koje su isključivale hemoterapiju aplikovanu ili istovremeno sa ili posle konvencionalne radioterapije. Rezultati su bili razočaravajući za sve uoptrebljene režime. U samo randomiziranoj fazi III testiranja studije poređena je vrednost hemoterapije u ovoj bolesti, tretman koji se sastojao od hemioterapije sa vinkristinom, CCNU i prednisonom zajedno sa radioterapijom u dozama od 50 do 60 Gy sa samostalnom radioterapijom. Preživljavanje bez progresije bilo je slično u oba slučaja. Srednje vreme preživljavanja bilo je 9 meseci u oba slučaja i

ukupno preživljavanje 5 godina, što je bilo 17 % za radioterapiju samostalno, i 23% za radioterapiju sa hemioterapijom, nije se značajno razlikovalo [213].

Viši od očekivanih, ukupni rezultati mogu biti usled uključivanja povoljnijih bolesnika u ovoj studiji sprovedene tokom kasnih 1970-ih kada je kompjuterizovana tomografija, sa svojim poznatim ograničenjima u pogledu zadnje jame bila modalitet imidžinga koji se najčešće koristi ali ni tada nije korišćen u svim slučajevima. U novijim studijama, hemioterapija je davana istovremeno sa radioterapijom sa namerom radiosensitizacije [266-268]. Dok su ovi režimi pokazali izvodljivim i ne preterano toksičnim kako je primećeno, nije bilo dokaza o benefitu, a zapravo podaci preliminarne analiza pedijatrijske Onkologijske Grupe (POG) glioma moždanog stabla ukazuju da pacijenti koji su dobili istovremeno hemioterapiju sa cisplatinom prošli su gore od onih koji su bili tretirani u prethodnim studijama sa sličnim samostalnim radioterapijama (CR Freeman, neobjavljeni podaci).

Nekoliko grupa je koristilo hemioterapiju pre radioterapije. Interval od postavljanja dijagnoze do lečenja radioterapijom je u rasponu od 8 do 16 nedelja, ili čak i duže u vrlo male dece kada je namera bila da se odloži radioterapija do starosti veće od 3 godine. Ove rezultate je teško interpretirati s obzirom da je većina pacijenata otišlo da primi radioterapiju kao što je planirano. Suprotno zabrinutosti kod ove dece, koji često imaju teška neurološka oštećenja pri dijagnostikovanju, pokazalo se izvodljivim davanje hemioterapije pre radioterapije i viđeni su neki odgovori na hemioterapiju. Međutim, rani napredak u znatnom procentu pacijenata doveo je do ranog prekida hemioterapije, a ukupan rezultat je bio loš [187]. U svakoj od tri serije sa starijom decom, to jest, osim u "beby POG" serijama, srednje vreme preživljavanja je manje od jedne godine i nije bilo dokaza da je hemioterapija poboljšala rezultat na bilo koji način. Bolji rezultati u "beby POG" istraživanjima gotovo sigurno odražavaju povoljniju populaciju pacijenata u ovoj starosnoj grupi, sa relativno većim udelom low-grade tumora [269].

Što se tiče bolesnika sa rekurentnom bolešću, rezultati tretmana sa visokim dozama kod novodijagnostikovanih pacijenata su razočaravajući. Ovo je bio slučaj čak i kada je u jednoj seriji visokodozne terapije koja je data samo odabranoj grupi novodijagnostikovanih pacijenata koji nisu imali dokaze o progresiji bolesti 40-60 dana nakon završetka radioterapije [270]. Samo jedna grupa je prijavila "ohrabrujuće" rezultate u vidu kliničkog poboljšanja u tri od četiri bolesnika sa difuznim intrinzičnim

gliomima moždanog stabla korišćenjem visoke doze PCV uz podršku matičnih ćelija periferne krvi [271]. Rezultati lečenja korišćenjem drugih pristupa koji su obuhvatali beta interferon su nešto konfliktni. Wakabayashi je prijavio 3 potpuna i 9 delimičnih odgovora u seriji od 16 pacijenata lečenih beta interferonom 1-1,5 miliona jedinica i.v. dnevno tokom jedne nedelje u svakom 6 -nedeljnom ciklusu, sa ACNU 2,3 mg/kg na dan 2 od svakog ciklusa i radioterapiju koja počinje 3-eg dana do doza od 40 do 60 Gy . Srednje vreme preživljavanja bilo je izvanrednih 15,7 meseci [231]. Nasuprot ovoj studiji i ranijim pilot podacima kod bolesnika sa rekurentnom bolesti, Packer je izvestio da od 32 bolesnika tretirano eskalativnim dozama beta interferona zajedno sa hiperfrakcionisanom radioterapijom do 72 Gy, 30 je imao progresivnu bolest u srednjoj vrednosti od 5 meseci i srednja vrednost vremena preživljavanja je bila samo 9 meseci [230].

Studije dizajnirane da okarakterišu dalju povezanost tumor -mikroglija ukazuju na to da bi imuni odgovor ovih ćelija mogao biti potisnut u neoplazmama CNS. Osim toga mikroglija i makrofagi luče izvesne citokine i faktore rasta koji uspešno mogu doprineti imunom izbegavanju, rastu i invazije mozga neoplazom. Bolje razumevanje funkcije mikroglije i makrofaga od suštinskog je značaja za razvoj pristupa lečenja baziranom na imunom odgovoru. Maligni tumori mozga se svrstavaju među najfatalnije kancere. Iako predstavljaju 1% adultnih kancera, oni su treći vodeći uzrok smrti od raka u 15 - 34-god. starosnoj grupi [272]. Čak i sa radikalnom hirurškom intervencijom i dopunom terapije zračenjem i hemioterapijom, nekoliko pacijenata sa malignim gliomima preživeli su duže od 2 godine od trenutka postavljanja dijagnoze [273]. Nedavno je postignut značajan napredak u razumevanju molekularnih patogeneza glioma [274]. Ova nova saznanja će nesumnjivo dovesti do novih otkrića i selektivne terapije za ove tumore, međutim, naše razumevanje uloge stromalnih ćelija u tumorogenezi malignih tumora mozga zaostaje iza ovih otkrića. Pored neoplastičnih ćelija, određen broj nemalignih ćelija kao što su limfociti, astrociti, endotelne ćelije, mikroglija i makrofagi obuhvataju mikrookruženje tumora, što može da utiče na rast tumora i može čak ograničiti efikasnost novih terapija. U ovom pregledu, mi ćemo fokusirati našu pažnju na ulogu mikroglija i makrofaga u biologiji i imunologiji malignih tumora mozga. Ove imune ćelije aktivno učestvuju u patogenezi centralnog nervnog sistema (CNS) zapaljenskim patološkim procesima kao što su multipla skleroza, međutim, naše

razumevanje njihove funkcije u tumorima mozga i dalje je u povoju. Informacije predstavljene ovde su uglavnom dobijene imunohistohemijskim bojenjem ljudskih i životinjskih uzoraka tumora kao i studija o tumorima na mozgu životinja i drugih bolesti nervnog sistema.

Specifičnost mikroglije u tumorima mozga

U ljudskom mozgu, oko 1012 neurona su podržani od strane više od 1013 glijalnih ćelija, a svaki od ova dva glavna tipa ćelija sastavljen je od više različitih podtipova. Procenjuje se da ima čak 10.000 različitih oblika neurona i brojne morfološke i molekularne varijante obuhvataju glijalnu populaciju. Jedna od najznačajnijih karakteristika CNS je stepen u kojem se ćelijska raznovrsnost organizuje prostorno, stvarajući anatomske entitete sa izraženim histološkim strukturama i funkcijama. Mnoštvo autonomna- ćelija - i ne- autonomna ćelija mehanizama su pokazali da oblikuju i održavaju regionalne specifikacije u razvojnog i zrelog CNS a regionalne razlike u neuronskim ćelijama predaka su evidentne u početku neurogeneze. Progenitorske ćelijske populacije koje su u mogućnosti da stvaraju i gliju i neurone uključuju i radijalnu gliju (RG) i nervne matične ćelije (NSC). RG nastaju iz neuroepitelijalnih ćelija CNS na početku neurogeneze i predstavljaju dominantnog neuronskog pretka [275]. Ove ćelije obično prikazuju radijalnu-zvezdastu morfologiju i mešavina su primitivnih ćelija i glijalnih imunofenotipova, ali njihova sudbina i funkcija značajno varira od regiona do regiona u okviru CNS. U tom smislu, studija u kojoj je praćena sudbina specifične RG populacije genetski in vivo, ex vivo RG diferencijacijom, i živom video mikroskopskom studijom zbirno pokazuju da dorzalna i ventralna telencefalična RG su neurogena i gliogena [276-278]. Ove različite sudbine mogu da predstavljaju inherentno svojstvo RG jer mnoge RG stvaraju isključivo samo jednu vrstu ćelija. Na primer, > 80% RG gajeni su od embrionalnih dana (E) 10 mišijih korteksa su neurogeni i in vivo klonskim analizama E9 mišji mozak pokazuje da je > 80% sudbina RG ograničena na stvaranje bilo neurona ili glijalnih ćelija [279, 280]. RG nisu heterogeni samo u moždanoj kori i jasan su pokazatelj i molekularne ćelijske karakteristike između različitih regiona CNS [281]. Slično tome, NSC iz različitih moždanih regiona imaju različite proliferativne kapacitete i različite sposobnosti da

stvaraju astrocite, oligodendrocite i neurone koji mogu da sadrže različite genske obrasce [282-284]. U tom smislu, NSC kulture iz humanog fetalnog rostralnog dela mozga proliferišu brže od onih iz kaudalnog regiona a neurosfera prednjeg mozga generiše više astrocitia dok neurosfera kičmene moždine proizvodi veće količine oligodendroglijalnih ćelija. Dakle, RG i NSC su heterogena populacija prekusorskih ćelija koje verovatno igraju glavnu ulogu u određivanju obrazaca za region-specifične funkcije u CNS .

Opšte je prihvaćeno da su monociti najverovatniji izvor svih moždanih makrofaga. Ove ćelije, koje počinju svoju migraciju u normalnom mozgu tokom embriogeneze, mogu da se diferenciraju u mikrogliju, makrofage, perivaskularne makrofage i pericite [285]. Zbog zajedničkih morfoloških i histochemijskih karakteristika, separacija i identifikacija od ovih podtipova makrofaga u normalnom mozgu je zasnovana na njihovoj lokalizaciji i relaciji sa drugim strukturama kao što su krvni sudovi. U patološkim uslovima, ove ćelije mogu da postanu aktivne i razlikovati ih na osnovu morfologije može o težati stvari. Osim toga, moždani makrofagi dele nekoliko površinskih antigena s drugim vrstama ćelija kao što su limfociti (CD45, leukocitni zajednički antigen) i endotelne ćelije [285]. Upotreba imunohistochemijskog bojenja za proučavanje i identifikovanje različitih podtipova makrofaga u tumorima mozga može biti neadekvatna. Prisustvo mikroglije u tumorima mozga prvi su objavili Rio - Hortega i Asua 1921 i Penfield 1925 [286]. Ove ćelije dobile su malo pažnje, do 1980, kada se širi interes za imunoterapijom tumora mozga podstaknuto korišćenjem imunohistochemijskog bojenja da bolje o karakteriše odgovor inflamatornih ćelija na tumor mozga. [287-289]. Ova rana zapažanja su kasnije potvrđena kod ljudi i životinja sa tumorima mozga, gde se pokazala značajna infiltracija makrofaga i mikroglije [290, 291]. Neke studije su takođe predložile direktnu korelaciju između gradusa glioma i stepena rezidentnosti tumor-mikroglija/makrofag (MP/MG), što ukazuje da gliom može imati aktivnu ulogu u grupisanju MP/MG [290].

MG/MP infiltracija nije jedinstvena za primarne tumore mozga, takođe se mogu videti u metastatskim tumorima. Da li je ovo MG/MP odgovor na lokalno razaranja tkiva ili aktivnost hemoprivlačenja tumorskim ćelijama zasad se ne zna, međutim, neke studije su pokazale da su gliomi u stanju da luče hemokine i faktor rasta koji privlače i podržava rast MG/MP u tumorima mozga [292-295]. Uprkos tome, biološka uloga

mikroglia i makrofaga u gliomima ostaje nepoznata. Jedna prepreka za proučavanje funkcije MG/MP u moždanim tumorima je teškoća njihove separacije od drugih morfološki sličnih tipova ćelija. Kao što je pomenuto, histohemijske tehnike koje se koriste kao početna karakterizacija mikroglia ne mogu precizno razlikovati ove ćelije od drugih tumor - infiltrisanih makrofaga. Da bi se prevazišao ovaj problem, koristili smo protočnu citometriju da proučava populacije makrofaga u gliomima. CD11b/cMG/MP markerom, gde se CD45 označio na limfocitima mikroglia i makrofage u intrakranijalnom tumoru modela glodara, čine 5-20% ukupnih ćelijskih populacija [296]. Osim toga, najmanje dve populacije CD11b /C - pozitivne ćelije se mogu odvojiti na osnovu njihovog CD45 intenziteta bojenja i nazivane su mikroglia (CD45 low) i makrofage (CD45 high). Nasuprot CD45 high makrofagima, koji su nađeni samo u tumorima, mikroglia je u visokom broju nađena u moždanom tkivu oko tumora i u kontralateralnoj hemisferi, koja je bila bez tumorskih ćelija [296]. Kao što je pokazano kod nas i drugih, ove studije predlažu eventualne razlike između hemotaktičkog odgovora mikroglia i makrofaga na tumore mozga [293, 295]. Slične protočne citometrijske tehnike se koriste za karakterizaciju mikroglia u tumorima mozga kod ljudi. U sveže dobijenih hirurških preparata, CD11b /c - pozitivne ćelije su takođe identifikovane ali njihova podela na osnovu njihovog bojenja CD45 uzoraka nije bio tako diskretan kao kod glioma kod glodara. Moguća je karakterizacija mikroglia i makrofaga korišćenjem samo njihovog CD45 bojenja, osim toga, razlike u imunološkim funkcijama ove dve populacije ćelija u našim gliomskim modelima su nejasne. Da li oni predstavljaju različite aktivacije stanja iste vrste ćelija ili ćelija različitog porekla nije poznato. Buduće studije će ugledati moguće funkcionalne razlike između ove dve ćelijske populacije.

Kao što je pomenuto ranije, mikroglia i makrofage predstavljaju značajan deo ćelija u tumoru mozga. Međutim, tačan izvor ovih ćelija u tumoru mozga, ostaje nejasan. Mnoštvo faktora rasta, hemokini se mogu direktno lučiti iz tumorskih ćelija ili kao posledica oštećenja lokalnog tkiva usled rasta tumora i metastaza. To može da dovede do regrutovanje mikroglia i makrofaga iz dva glavna izvora : moždana mikroglia ili perivaskularni makrofagi mogu da se aktiviraju i migriraju ka tumoru mozga. Osim toga, normalan parenhim CNS može biti naseljen hematopoetičnim ćelijama, kao što su monociti koji mogu da preuzmu tipičnu morfologiju mikroglie ulaskom u CNS [297,

298]. Bez obzira na poreklo, ova MG/MP može biti stalno na raspolaganju da se infiltruje u tumor mozga i utiče na rast tumora. Ona je debata, da li je prisustvo mikroglia u i oko tumora pokušaj imunog odgovora u borbi protiv tumora ili su mikroglie regrutovane od strane tumora da promovišu rast tumora i njegovo širenje. Odgovor verovatno obuhvata oba aspekta. Tu je važna unkrasna komunikacija između ćelija i glioma MG/MP, međutim, i o ovoj interakciji će biti reči kasnije.

Pacijenti sa malignim gliomima imaju snižen ćelijski imunitet (na osnovu procene zakasnele kožne reakcije) i umanjen broj cirkulišućih T ćelije zbog selektivnog osiromašenja T-Helper ćelija [299, 300]. Iako je infiltracija limfocita u gliome dobro dokumentovana, nije jasno da li ova limfocitna infiltracija predstavlja antitumorski odgovor. Nekoliko imunosupresivnih citokina stvaraju gliomi da bi inhibirali citotoksične T- ćelije i aktivaciju mikroglia, paradoksalno, međutim gliomi takođe luče faktore koji promovišu mikroglialnu proliferaciju. Nedavno, sveobuhvatnu studiju iRNK, brojnih citokina i njihovih receptora u ljudskim gliomima i toj ćelijskoj lozi je uradila Hao sa saradnicima koristeći RNase zaštitu. Procenjeno je ukupno, 53 mRNK enkodiranih citokina ili citokinskih receptora na 12 različitih sveže izolovani ljudskih tumora i šest ljudskih gliomskih ćelijskih loza. Rezultati ove simultano kvantifikovane studije ukazuju da Th2/Th3 citokin odgovor (snažno imunosupresivan) u velikoj meri preovlađuje u oba ljudska solidna tumora i gliomskoj ćelijskoj lozi iako postoje neki odrazi Th1 (proinflamatorni) na receptore citokina [301]. Na primer, Th2/Th3 citokin interleukina (IL)-6, leukemijski inhibitorni faktor (LIF), onkostatina - M(OSM), a rast tumora faktor B (TGF β) i njihovi receptori su snažno izraženi u skoro svim glioblastomima i ćelijskim lozama, dok Th1 citokin interferon (IFN) γ , faktor nekroze tumora (TNF), aIL-2 i IL-12 porodica članovi i njihovih receptora praktično nema u tumorskim i ćelijskim lozama [301]. Drugi su uočeni kao izraz obrasci Th2/Th3 citokina u gliomu. Svi IL-6 tipovi (Th2) citokini (IL-1, IL-11, CNTF, CT-1, LIF, i OSM) su se pokazali na nivou proteina i iRNK u gliomu i ćelijskoj lozi [301-305]. Relevantno za ovu diskusiju je posmatranje da TGF β inhibira proliferaciju mikroglia kao i njihovu proizvodnju citokina in vitro, dok se za Th2 citokin IL-6 i IL-10 pretpostavlja da promovišu gliom ćelijske proliferacije [302, 306, 307]. Iako gliomske ćelije ne luče same IL-10, one luče IL-6 pored (Gosvami i dr., 1998) u nameri da se ubaci MG/MP koji su glavni izvor IL-10 [302, 306, 308]. Imunosupresivni citokin IL-

10 ne samo da promoviše gliomsku proliferaciju ćelija već i povećava njihovu sposobnost da migriraju in vitro, dalje podržava značaj mikroglia- gliomunakrsnu komunikaciju. Gliom imunosupresivni efekat na leukocite i apoptoza su takođe primećene [306]. Mi smo pokazali da infiltracija leukocita subkutano (SC) - propagira G26 u mišiji gliom je bila mnoga veća nego kod intrakranijalne(IC)-propagacije tumora, sugerišući da je nešto u mikrookruženju mozga nemoćno [296]. Osim toga, pokazali smo da je Fas ligand (FasL)odraz u IK tumorima bio skoro duplo u odnosu na SC tumore i to je uglavnom zbog prisustva mikroglia u IK tumorima, kojih skoro da i nema u SC tumorima. Kada postoji FasL aktivnost je sputana u IK tumorima, leukocitna infiltracija je povećana do nivoa sličnih onima primećenih u SC tumorima, što ukazuje da FasL izraz u gliomima može doprineti i smanjenom prisustvo leukocita u gliomima [296]. Na osnovu ovih podataka, primamljivo spekulirati da je prisustvo mikroglia izražavanja FasL u gliomu uključuje ubistvo gliom-infiltrirajuće leukocite, čime se sprečava aktiviranje efikasnog antitumorskog imunog odgovora. Uloga mikroglia u ovom procesu izgleda važno, jer je SC tumor skoro tri puta više infiltrirao leukocite u odnosu na IK tumor i oni takođe nisu imali mikroglie [296]. Zanimljivo, odsustvo mikroglia u SC tumoru takođe sugerise da IK gliom zaposedne lokalnu mikrogliju kada je u CNS. Prostaglandin E2 (PGE2) je još jedan važan imunosupresiv u gliomu. PGE2 je pokazao da gliom sprečava proliferaciju ćelija, i GM-CSF proizvodnja od glioma u vitro, iako je izvor GM-CSFu tumorima kontroverza [309, 310]. U tom smislu, mi smo pokazali da su u modelu C6 tumora glodara, gliom - infiltrirajuće mikroglie a ne gliomske ćelije koje su glavni izvor aktivnosti tumor ciklooksigenaze -2 (COX- 2), jedan od glavnih enzima odgovornih za pretvaranje arahidonske kiseline u prostaglandine [311]. PGE prenose imune ćelije i smanjuje stvaranje antitumoraskog imunog odgovor i efikasnost a [312]. U stvari, citolitička aktivnost cirkuliše sa leukocitima periferne krvi i tumor- infiltrirajući leukociti koji su aktivirani u in vitro sa IL-2 su u velikoj meri smanjeni u prisustvu PGE. PGE2 stoga ima sposobnost da ne samo da spreči imunu aktivnost ćelija u tumoru već takođe može ometati gliomske ćelijske proliferacije. Zanimljivo je, da je peritumorski edem koji je povezan sa značajnim morbiditetom i mortalitetom u bolesnika sa gliomom je vidljivo poboljšan kada su tretirani deksametazon, potentna PGE2 sekrecija. Pored imunosupresivnih, efekata PGE2 u gliomu, PGE2 može takođe da funkcioniše kao

proinflamatorni molekul kroz učešće u imunološkim ćelijama za grupisanje. Na modelu pacova selektivni COX-2 inhibitori kao što su smanjena propustljivost krvno-tumorske barijere, sugerišu da prostaglandini mogu uticati na leukocite u infiltraciji u tumor. [311].

Iz gore navedenog, mikroglije su grupisane u gliom, gde one mogu da proizvedu citokine i druge medijatore koji imaju korist od gliom proliferativnih ćelija i migracija. Citokini/hemokini uključeni u grupisanje mikroglija u gliom ostaju nejasni, međutim, za monocytohemoprivlačni protein - 1 (MCP-1) se veruje da ima veliki doprinos u MG/MP grupisanju. MCP-1 se odražava na iRNC i nivoe proteina u gliomu, a nedavno se pokazalo da se mikroglije u gliomu grupišu in vivo, uz promovisanje njihove proliferacije [313]. Granulocitna kolonija stimulišući faktor (G-CSF), iako ne promovise mikroglijalnu proliferaciju, suštinski je odražen u nekim gliomskim ćelijskim lozama i u ljudskim gliomima, gde se pretpostavlja da promovise autokrine gliomske ćelije za proliferaciju i migraciju G-CSF receptorskih ležišta gliomske ćelije [285, 313-315]. Mnogi gliomi odražavaju mRNA za G-CSF receptor [316, 317]. Međutim, za razliku od G-CSF, GM-CSF ne stimuliše mikroglijalnu proliferaciju dok odraz u ljudskim gliomima ostaje kontroverzan iako gliomske ćelijske loze ocrtavaju GM-CSF [285, 315]. Njeno ispoljavanje u sveže izolovanim ljudskim gliomima nije primetno [309]. Faktor matičnih ćelija (SCF) i njegov receptor c-kit, su takođe veoma izraženi u gliomskim ćelijskim lozama, i mogu da posreduju SCF gliomsku ćelijsku proliferaciju in vitro [310, 318, 319]. Mikroglije ocrtavaju SCF i C-kit komplek [320]. In vitro, SCF inhibira mikroglijalnu proliferaciju i njihov izraziti inflamatorni citokini TNF α i IL-1 β . SCF ima različite efekte na mikroglialnu produkciju TNF α i IL-1 β . Efekti SCF o aktivnostima mikroglija u okviru glioma još nisu istraženi. Primamljivo je spekulirati da se SCF proizvodnja može povećati do gliomske mikroglijalne proizvodnje citokina kao što su TNF α i IL-1 β koji su uključeni u invaziju ćelija tumora i angiogeneze. O ovim poslednji citokinima će kasnije biti reči. CXCR4, receptor za hemokine stromalnih ćelija - izvedeni faktor 1 (SDF-1), je takođe veoma izražen gliomskim lozama, ljudskim tumorima, i mikrogliji. SDF-1 produkovan gliomom je lokalizovan u regionima angiogeneze tumora, međutim, čini se da netransformirani astrociti unutar glioma mogu u stvari biti izvor SDF-1 u tumorima [321-323]. SDF-1/CXCR4 interakcije su postulirale da budu uključene u angiogeneze [324]. Zbog

mikroglia ocrtavaju CKSCR4, SDF-1. Proizvodnja unutar glioma može da služi i za privlačenje mikroglia do tumora.

Prisustvo MG/MP u i oko glioma sugerije da oni igraju funkcionalnu ulogu u opstanku glioma. Mnoge supstance koje mikroglia da, (na primer, IL-6, IL-10, TGFb, prostaglandini, i GM-CSF), proliferacija i migracija su već razmatrani. Druge supstance su za faktore rasta kao što epidermalni faktor rasta (EGF), vaskularni faktor rasta (VEGF), faktor rasta hepatocita (HGF), i SCF. Širenje faktor EGF može biti produkt mikroglia in vitro, a mikroglie za ekspresne receptore EGF da omoguće da se umnožavaju u skladu sa lokalnim oslobađanjem ovog faktora rasta [325, 326]. Heparin obavezujući-EGF (HB-EGF), član EGF porodice, se proizvodi od glioma [327]. Sposobnost glioma da luči EGF još uvek nije jasno, uprkos tome da su ubrzivači EGF receptora, što ukazuje na mogućnost autokrini/parakrini proliferacija u odgovoru na EGF i HB-EGF. I mikroglia i gliomi luče VEGF, za koju se zna da se uključuje u angiogenezu [328-334]. In vitro, VEGF može takođe da indukuje proliferaciju i migraciju mikroglia [335]. VEGF proizvodnja na taj način može olakšati opstanak glioma i podstiče zapošljavanje i proliferaciju mikroglia čija proizvodnja faktora za opstanak tumora mogu da doprinesu rastu i razvoju glioma. Kao i VEGF, HGF stimuliše angiogenezu ali ona je takođe uključena u metastaziranju i proliferaciji mnogih vrsta ćelija. HGF i njegov receptor, Met, su nađeni u mikrogliji i gliomu gde se smatra da se uključuje u ćelijski motilitet, hemoprivlačnost i invaziju tumora [312, 336-339]. Zanimljivo je da je HGF takođe mikroglialni hemoprivlačni i induktor proliferacije in vitro, a njeno ocrtavanje u mikroglji je regulisano od PGE2 in vitro i in vivo, nakon ishemijske povrede [293, 339]. Ovi podaci podržavaju ideju da imunosupresivni agensi poput PGE2 mogu takođe olakšati rast tumora stimulišući mikroglialnu proliferaciju i faktor za rast glioma kakav je HGF. Supstanca P (SP) i njegov receptor NK-1 su ocrtani u mikroglji i u ljudskim gliomima [340-342]. SP izaziva oslobađanje citokina uključenih u angiogenezu i proliferaciju ćelija tumora, uključujući IL-1b i TNFa [343, 344]. IL-1b je pokazao je da je uključen u invazivnost i angiogenezu nekoliko tipova tumora in vivo a to povećava izraz i aktivnost gelatinaze B (MMP - 9) in vitro, za koji se smatra se da je od ključnog značaja za lokalnu invaziju tkiva mozga tumorskim ćelijama [345-350]. IL-1b modulira sekreciju TGFb od gliomskih ćelija in vitro, mada modulacijom je pokazano da može da bude i

stimulativan i inhibitoran, u zavisnosti od ćelija loze koja se koristi [351, 352]. Zanimljivo, izraz TGFb u tkivima glioma u korelaciji je sa sposobnošću da ti tumori mogu da se umnožavaju kao odgovor na IL-1b, što ukazuje da regulacija od TGFb (bilo da je od mikroglije ili od strane samih ćelija tumora) može biti uključeni u promovisanje širenja tumora, i možda čak i migracije tumora/invazije, preko MMP-9 [353]. Pored toga, zbog toga što je mikroglija visoko ekspresna MMP-9 u in vitro uslovima, odgovor na hemokine, kao što su MCP-1, je da mikroglije privlače gliome i podstiču faktore za proizvodnju gliomske invazije i metastaza po istom [354].

TNFa proizvodi mikroglija i može imati veoma moćne efekte na biologiju glioma jer su pronašli TNFa iRNK u ljudskim gliomima ali ni u jednoj od šest testiranih loza gliomskih ćelija. Verovatno je glavni izvor TNF u gliomima [301]. TNFa izaziva migraciju leukocita u gliome, dok povećava ekspresiju faktora koji su uključeni u migraciju i angiogenezu tumorskih ćelija. Na primer, TNFa povećava VEGF, EGF receptorski, i MMP-9 odraz u gliomskim ćelijama in vitro, sugerišući da mikroglijalna produkcija jednog citokina, TNFa, može uticati na tri najkritičnija svojstva za opstanak gliomskih: angiogeneza (VEGF), proliferacija (EGFR), i migracije (MMP-9) [301, 316, 317, 345, 355].

Celularni imunitet protiv ćelija tumora može biti posredovan različitim mehanizmima. Najefikasniji je mehanizam, antigen - specifičan citotoksin kroz glavni histokompatibilni kompleks (MHC) ograničene T -ćelijske aktivnosti. U ovom odgovoru, antigen - predstavljanje ćelije (APC) predstavljaju tumor povezane antigene na njihovoj drugoj MHC klasi molekula u kontekstu kostimulatora molekula (tj., B7-1, B7-2, CD40, itd) za Th ćelije. izbor specifičnih efektornih funkcija imunog sistema je tada kontrolisan od strane antigen - specifičnih Th ćelija, koja mogu različito da luče - Th1, Th2 - i - tip citokini Th3. Th1 - tip citokini, kao što je IL -2 i IFNg, promovišu celularni imunitet aktiviranjem citotoksične i fagocitne funkcije u citotoksičnih T limfocita, NK ćelija i makrofaga. Nasuprot tome, imunosupresivnih Th2 tipa citokina kao što su IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 i IL-13 stimulišu humoralni imuni odgovori i time regulišu tumor - specifični imunitet. Nedavno, treći je podskup T-ćelija identifikovan. Th3 limfociti, smatra se da potiskuju citotoksične reakcije pa luče imunosupresivni citokin kao što je TGFb. Efikasnost mikroglija u prezentaciji antigena zavisi u velikoj meri od posmatranog eksperimentalnog sistema [356]. Mikroglija

dobijena od novorođenčeta glodara ili odraslog ljudskog mozga je proširena u in vitro uslovima, pokazuje prisustvo faktora rasta regulisanih drugom MHC klasom i prijanjanjem kostimulatorinih molekula, proces antigen, i stimuliše T ćelije. Nasuprot tome, mikroglia izolovana od normalnog odraslog miša ili pacova testirana ex vivo se ponaša kao loš oklopni transporter. Sugerisano je da sazrevanje mikroglia u efikasne transportere zahteva signale za (što je kao IFN γ) preaktivaciju T ćelija [357]. Direktna podrška za prezentaciju mikroglia antigena u tumoru mozga je ograničena. Jedan broj istraživača prijavio je da ekspresija MHC klase II, B7-1 i B7-2 kostimulatora molekula mikroglia u ljudskim gliomima, ukazuje da ove ćelije mogu da predstavljaju antigene in vivo [358, 359]. Flugel i dr koristili su proliferacione testove za utvrđivanje da li mikroglia koja potiče iz mozga fetusa pacova može biti u stanju da prezentuje antigen za T ćelije in vitro [297, 298]. Ovi autori navode da iako je mijelin bazični protein - i S - 100 -prezentujuće mikroglie izazvao znatan odgovor T - ćelija i da ipak nisu bili u stanju da predstave C6 gliom antigen ili stimulišu C6 - pripremljen za T ćelije. Zanimljivo, mikroglie su samo u stanju da efikasno funkcionišu kao transporteri u niskim koncentracijama a kada se postave visoki koeficijenti mikroglia-za - T ćelije proliferacija nije izazvana. Ova zapažanja utvrđuju da iako mikroglia može delovati kao efektor ćelije, njihov antigen - prezentujuća funkcija u tumorima može biti potisnuta. Efektorna funkcija mikroglie može da varira između modela glioma. Kod proučavanja antigena koji predstavlja funkciju mikroglie u gliomima glodara, primetili smo da je ekspresija MHC molekula klase II i B7 kostimulatora direktnoj korelaciji sa tumorskom imunogenošću i odsustvom infiltracije limfocita u tumorima [296].

Mikroglia i makrofagi koji su u vezi sa imunogenima C6 i 9L modela imao je veće tumorsko iskazivanje MHC- II i B7.1 molekula u poređenju sa onim u neimunogenim RG - 2 gliomima [296].

Ukratko, preliminarna istraživanja pokazuju značajano grupisanje mikroglie i makrofaga od strane glioma. Nasuprot upali centralnog nervnog sistema, mikroglia povezana sa tumorom mozga ne izgleda da je aktivna u podsticanju efikasnog antitumorskog T-ćelijskog odgovora. Iako tačan mehanizam ove mikroglialne inaktivacije ostaje nejasan, broj imunosupresivnih faktora koji učestvuju u lokalnom imuno-privilegovanim odgovoru glioma može da igra ulogu. Moguće je da se prevazilaženjem ovog imunosupresivnog odgovora, mikroglia može aktivirati i

eventualno koristi za poboljšanje imunog odgovora CNS-a protiv tumora. Nedavni izveštaji su proučavali terapijski efekat izazivanja CNS urođenim imunim odgovorom na intrakranijalne gliome glodara [360, 361]. CARPENTIER i dr, na primer, bili su u stanju da postignu dugoročno preživljavanje kod pacova sa uspostavljenim CNS-1 gliomom koristeći jednu intratumorsku injekciju CpG oligodeoksinukleotida. Dodatne studije po istoj grupi u 9L glioma pacova je pokazao da su MG/MP bile ključne za ovaj antitumorski odgovor, a da niko od makrofaga potrošenih pacova nije odbacio tumore posle tretmana CpG [360, 361]. Iako ove studije ukazuju na značaj MG/MP aktivacije kao pristup poboljšanom antitumorskom imunom odgovoru u CNS-u, njihova uloga je uglavnom u sprovođenju u imunogena u gliomu modela.

Dve nedavne studije identifikovale su molekularne razlike između histološki identičnih glijalnih tumora koji nastaju na različitim delovima CNS, slično kao kod svojih neoplastičnih duplikata [362, 363]. Tejlor je sa saradnicima analizirao niz od 32 ependimoma iz moždanih hemisfera, zadnje jame i kičmene moždine pomoću kombinacija profilisanja genske ekspresije i niza komparativnih genomskih hibridizacionih metoda [363]. Oni su ustanovili da podgrupe ependimoma pokazuju različite obrasce genske ekspresije i regije sa hromozomskim dobitkom i gubitkom koji usko koreliraju sa anatomskim lokacijama tumora. Zanimljivo, ovi različiti genski potpisi su takođe vidjeni kod RG odgovarajućih regija embriona mišjeg CNS, kao i da matične ćelija kancera (CSC) izolovane iz humanih ependimoma pokazuju da poseduju svojstva kao RG. U analizi 41-og pilocitičnog astrocitoma (PA), Sharma i kolege su identifikovali set od 36 gena koji razlikuju PA nastale u zadnjoj jami od onih koji se nalaze u hipotalamusu ili moždanim hemisferama/optičkom živcu (supratentorijalna lokalizacija) [362]. Ovaj ogled takođe ocrta gene koji su uključeni u normalnom mozgu. Zanimljivo, podskup genskog obrasca PA koji razlikuje tumore mozga po lokacijama je podeljen sa normalnim primarnim ćelijama GFAP i NSCS iz ovih različitih moždanih područja. Štaviše neki od ovih region specifičnih gena su zajednički za PA i ependimome. Zajedno, ovi rezultati podižu intrigantnu mogućnost da određena populacija prekursora ćelija u CNS su ćelije porekla histološki sličnih glijalnih tumorskih ćelija sa različitim molekularnim svojstvima. Tako, regionalne razlike u neurogljnim prekursorima ćelijama mogu diktirati značajnu komponentu genskoj ekspresiji i biologiji tumora CNS.

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 pokazalo da CSC izolovani od ljudskog glijalnog tumora (glioma i ependimoma) prolaze faze samo- obnavljanja, multilioziranja i diferencijacije ćelija, slično normalnom neuronskom stablu i prekurskim ćelijama [364]. Antigeniski odraz CSC glijalnog tumora deljen je sa NSCS i progenitorima, uključujući i nestin, CD 133, i mozak- lipid vezujući protein (ili masnih kiselina - vezujući protein-7). Štaviše, slične normalnim NSCS, moždane CSCS borave u perivaskularnim nišama koje održavaju svojstva poput matičnih ćelija raka [365]. CD 133 + glijalne CSCs formira tumor na mozgu miševa koji su histološki identični originalnom tumoru, što ukazuje da ovi CSCs zadržavaju sposobnost da generišu sve vrste ćelija nađenih u matičnom tumoru i mogu u potpunosti da rezimiraju neoplastične fenotipe in vivo. Otkrića Tejlora i saradnika i Sharpe sa saradnicima je da glijalni tumori dele suštinske, loza - specifične molekularne potpise koji odražavaju region mozga u kojoj je njihov nemaligni prethodnik nastao, podržava ideju da CSCs glijalnog tumora proizilazi direktno iz transformisanih NSCS ili prekursorskih ćelija [362, 363]. Ostaje mogućnost da su neki moždani CSCs nastali od diferencijovanih ćelija, kao glija, koji stiču osobine matičnih ćelija, kao rezultat mutacije. Retrovirusna transdukcija petog postnatalnog dana Ink4a/Arf mišijeg astrocita sa aktiviranim GFR je pokazala da podstiče transformirane fenotipove, što ukazuje da određene mutacije mogu "de -diferenciraju" glijalne zrele ćelije [366]. Međutim, zato što RG opstaje u prvoj nedelji života kod miša i daje rast odraslih matičnih ćelija, u ovim eksperimentima, matične ili predačke populacije mogu imati stvarni cilj. Osim toga, ako su u CSCs glavni izvor zrelih ćelijama u CNS onda bi se moglo očekivati raznovrsniji spektar tipova tumora mozga u odraslog stanovništva nego što se to stvarno primetilo. Umesto toga, mi sugerišemo da prevaga atipičnog teratoid/rabdoid, primitivnog neuroektodermalnog, horoidnog pleksusa, PA i ependimoma među decom odražava veliki bazen nervnih prekursorskih ćelija da postoje tokom ranog razvoja mozga: to je to predačka ćelija stanovništva koji služi kao meta ćelijske transformacione mutacije koje dovode do ove neobične vrste tumora u detinjstvu.

Ako glijalni tumori nastaju iz region -specifičnih prekusorskih ćelija, onda usko povezani genski programi u ovim ćelijama mogu dati jedinstveno osetljivu razliku za "kancerogene" genetske mutacije. Implicitno u ovom modelu, je da NSC populacije iz različitih CNS regiona nisu identične i da efekat specifične genetske promene ne može biti jednak u svim matičnim ćelijama/progenitorskoj ćelijskoj populaciji. Takav efekat može da objasni različite obrasce genetske promene viđen u glijalnih tumora nastalih u različitim regionima CNS. Na primer, kortikalni ependimomi su pokazali da brišu INK4A/ARF tumor supresorski lokus i aktiviraju NOTCH signal - genetske promene koje promovišu samo- obnavljanje normalnih kortikalnih NSCS [363, 367, 368]. Slično tome, diferencijalna osetljivost nervnog stabla i prekusorskih ćelija u inaktivaciji neurofibromatoza-1 (NF1) gena mogu potencijalno objasniti zašto deca sa genetski NF1 mutacijama preferencijalno razvijaju tumore u optičkog putu, a histološki identični PA nastaju u malom mozgu kod dece bez NF1 [369].

6.ZAKLJUČCI

1. Iako su tumori moždanog stabla heterogeni po modelu rasta i lokalizaciji, precizna neuroradiološka dijagnoza je neophodna radi planiranja operacije u cilju sprečavanja dodatnog neurološkog deficita. Precizna histološka verifikacija omogućava predviđanje modela rasta i određuje protokol daljeg lečenja.
2. 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.
3. Ataksija i alterni sindrom kao dominantni inicijalni znaci tumora lokalizovanih u ponto-medularnom spoju su prediktori lošeg ishoda ($p < 0.01$).
4. Hipodenzno ograničeni tumori koji se ne prebojavaju kontrastom lokalizovani u ponsu, bez pratećeg piramidnog deficita su karakteristika low grade histološke grupe tumora ($p < 0.01$).
5. 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 ($p < 0.01$).
6. 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 zračne i hemioterapije ($p = 0.003$).
7. Na osnovu naših rezultata možemo prikazati “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 ($p < 0.01$).

7.LITERATURA

1. Patay Z, Enterkin J, Harreld JH, Yuan Y, Löbel U, Rumboldt Z, Khan R, Boop F, *MR imaging evaluation of inferior olivary nuclei: comparison of postoperative subjects with and without posterior fossa syndrome*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(4): p. 797-802.
2. Epstein F, *A staging system for brain stem gliomas*. Cancer, 1985. **57**(7 Suppl): p. 1804-1806.
3. Abbott LC, Conforti ML, Isaacs KR, Crawley JN, Sterchi D, *A simplified technique for histologic analysis of central nervous system tissues using glycol-methacrylate plastic coupled with pre-embedding immunocytochemistry*. J Neurosci Methods, 1994. **54**(1): p. 23-29.
4. Epstein F, McCleary EL, *Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications*. J Neurosurg, 1986. **64**(1): p. 11-15.
5. Shibamoto Y, Takahashi M, Dokoh S, Tanabe M, Ishida T, Abe M, *Radiation therapy for brain stem tumor with special reference to CT feature and prognosis correlations*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989. **17**(1): p. 71-6.
6. Konovalov A, Atieh J, *The surgical treatment of primary brain stem tumors*, in *Operative Neurosurgical Techniques*, Schmidek HH, Sweet WH, Editor. 1988, Grune & Stratton: New York.
7. Blinkov SM, Gabibov GA, Tanyashin SV, *Variations in location of the arteries coursing between the brain stem and the free edge of the tentorium*. J Neurosurg, 1992. **76**(6): p. 973-978.
8. Epstein F, Constantini S, *Practical decisions in the treatment of pediatric brain stem tumors*. Pediatr Neurosurg, 1996. **24**(1): p. 24-34.
9. Epstein FJ, Farmer JP, *Brainstem glioma growth patterns*. J Neurosurg, 1993. **78**(3): p. 408-412.
10. Hoffman HJ, Becker L, Craven MA, *A clinically and pathologically distinct group of benign brain stem gliomas*. Neurosurgery, 1980. **7**(3): p. 243-248.
11. Yasargil MG, *Microneurosurgery: Operative Treatment of CNS Tumors*. Vol. IVB. 1995: Thieme.

12. Yasargill MG, *Microneurosurgery (CNS Tumors: Surgical Anatomy, Neuropathology, Neuroradiology, Neurophysiology, Clinical Considerations, Operability, Treatment Options)*. Vol. IVA. 1994: Thieme.
13. Mamelak AN, Prados MD, Obana WG, Cogen PH, Edwards MS, *Treatment options and prognosis for multicentric juvenile pilocytic astrocytoma*. J Neurosurg, 1994. **81**(1): p. 24-30.
14. May PL, Blaser SI, Hoffman HJ, Humphreys RP, Harwood-Nash DC, *Benign intrinsic tectal "tumors" in children*. J Neurosurg, 1991. **74**(6): p. 867-71.
15. Bricolo A, Turazzi S, *Surgery for gliomas and other mass lesions of the brainstem*. Adv Tech Stand Neurosurg, 1995. **22**: p. 261-341.
16. Pierre-Kahn A, H.J., Vinchon M, Payan C, Sainte-Rose C, Renier D, Lelouch-Tubiana A, Fermanian J, *Surgical management of brain-stem tumors in children: results and statistical analysis of 75 cases*. J Neurosurg, 1993. **79**(6): p. 845-852.
17. Albright AL, Guthkelch AN, Packer RJ, Price RA, Rourke LB, *Prognostic factors in pediatric brain-stem gliomas*. J Neurosurg, 1986. **65**(6): p. 751-755.
18. Kim TH, Chin HW, Pollan S, Hazel JH, Webster JH, *Radiotherapy of primary brain stem tumors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1980. **6**(1): p. 51-57.
19. Littman P, Jarrett P, Bilaniuk LT, Rorke LB, Zimmerman RA, Bruce DA, Carabell SC, Schut L, *Pediatric brain stem gliomas*. Cancer, 1980. **45**(11): p. 2787-2792.
20. Tomita T, M.D., Naidich TP, *Brain stem gliomas in childhood. Rational approach and treatment*. J Neurooncol, 1984. **2**(2): p. 117-122.
21. Grigsby PW, Thomas PR, Schwartz HG, Fineberg B, *Irradiation of primary thalamic and brainstem tumors in a pediatric population. A 33-year experience*. Cancer, 1987. **60**(12): p. 2901-2906.
22. Kovnar EH, Parhom DM, *Brainstem astrocytomas*, in *Astrocytomas: diagnosis, treatment and biology*, Black PM, Schoene WC, Lampson LA, Editor, Blackwell: Boston. p. 181-201.
23. Kornienko VN, Amcheslavskiĭ VG, Bragina NN, Barkalaia DB, Lobanov SA, Korshunov AG, Smirnova IA, *Computed tomography in the diagnosis of*

- complications in the early postoperative period in patients with tumors of the posterior cranial fossa.* Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko, 1991(3): p. 13-16.
24. Mantravadi RV, Phatak R, Bellur S, Liebner EJ, Haas R, *Brain stem gliomas: an autopsy study of 25 cases.* Cancer, 1982. **49**(6): p. 1294-1296.
 25. Packer RJ, Allen J, Nielsen S, Petito C, Deck M, Jereb B, *Brainstem glioma: clinical manifestations of meningeal gliomatosis.* Ann Neurol, 1983. **14**(2): p. 177-182.
 26. Polmeteer FE, Kernohan JW, *Meningeal gliomatosis; a study of 42 cases.* Arch Neurol Psychiatry, 1947. **57**(5): p. 593-616.
 27. Kepes JJ, Striebinger CM, Brackett CE, Kishore P, *Gliomas (astrocytomas) of the brainstem with spinal intra- and extradural metastases: report of three cases.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1976. **39**(1): p. 66-76.
 28. Silbergeld D, Berger M, Griffin B, Bleyer A, Geyer R, Milstein J, Eskridge J, *Brainstem glioma with multiple intraspinal metastases during life: case report and review of the literature.* Pediatr Neurosci, 1988. **14**(2): p. 103-107.
 29. Šljivić BM, *Anatomija centralnog živčanog sistema.* 1988, Beograd: Naučna knjiga.
 30. Rhoton AL Jr, *Cerebellum and fourth ventricle.* Neurosurgery, 2000. **43**(3 Suppl): p. S7-S27.
 31. Marinkovic S, Ilic A, Milisavljevic M, Kostic V, *Funkcionalna i topografska neuroanatomija.* 1988, Beograd: Savremena administracija.
 32. Mussi AC, Rhoton AL Jr, *Telovelar approach to the fourth ventricle: microsurgical anatomy.* J Neurosurg, 2000. **92**(5): p. 812-823.
 33. Tomita T, *Surgical management of cerebellar peduncle lesions in children.* Neurosurgery, 1986. **18**(5): p. 568-575.
 34. Ogata N, Yonekawa Y, *Paramedian supracerebellar approach to the upper brain stem and peduncular lesions.* Neurosurgery, 1997. **40**(1): p. 101-104.
 35. Dandy WE, *The Brain.* 1st ed. 1966: Hagerstown, MD: W. F. Prior Company, Inc.
 36. Kempe LG, *Operative neurosurgery.* Vol. 2. 1970, Berlin Hedielsberg: Springer-Verlag.

37. Pollack IF, Polinko P, Albright AL, Towbin R, Fitz C, *Mutism and pseudobulbar symptoms after resection of posterior fossa tumors in children: incidence and pathophysiology*. Neurosurgery, 1995. **37**(5): p. 885-893.
38. Matsushima T, Rhoton AL Jr, Lenkey C, *Microsurgery of the fourth ventricle: Part 1. Microsurgical anatomy*. Neurosurgery, 1982. **11**(5): p. 631-667.
39. Matsushima T, Fukui M, Inoue T, Natori Y, Baba T, Fujii K, *Microsurgical and magnetic resonance imaging anatomy of the cerebello-medullary fissure and its application during fourth ventricle surgery*. Neurosurgery, 1992. **30**(3): p. 325-330.
40. Fujii K, Lenkey C, Rhoton AL Jr, *Microsurgical anatomy of the choroidal arteries. Fourth ventricle and cerebellopontine angles*. J Neurosurg, 1980. **52**(4): p. 504-524.
41. Lister JR, Rhoton AL Jr, Matsushima T, Peace DA, *Microsurgical anatomy of the posterior inferior cerebellar artery*. Neurosurgery, 1982. **10**(2): p. 170-199.
42. Kyoshima K, Kobayashi S, Gibo H, Kuroyanagi T, *A study of safe entry zones via the floor of the fourth ventricle for brain-stem lesions. Report of three cases*. J Neurosurg, 1993. **78**(6): p. 987-993.
43. Lang J, *Surgical anatomy of the brain stem*. Neurosurg Clin N Am, 1993. **4**(3): p. 367-403.
44. Lang J Jr, Ohmachi N, Lang J Sr, *Anatomical landmarks of the Rhomboidfossa (floor of the 4th ventricle), its length and its width*. Acta neurochirurgica (Wien), 1991. **113**(1-2): p. 84-90.
45. Marinković S, Milisavljević M, Kostić V, *Funkcionalna i topografska neuroanatomija*. 1998, Beograd: Nauka.
46. Morota N, Deletis V, Lee M, Epstein FJ, *Functional anatomic relationship between brain-stem tumors and cranial motor nuclei*. Neurosurgery, 1996. **39**(4): p. 787-793.
47. Strauss C, Romstöck J, Nimsky C, Fahlbusch R, *Intraoperative identification of motor areas of the rhomboid fossa using direct stimulation*. J Neurosurg, 1993. **79**(3): p. 393-399.
48. Baghai P, Vries JK, Bechtel PC, *Retromastoid approach for biopsy of brain stem tumors*. Neurosurgery, 1982. **10**(5): p. 574-579.

49. Janicijevic M, Rakic M, Tasic G, Djordjic Lj. *The laser surgery of brain stem and craniocervical junction lesions.* in *International Laser Congress.* 1996. Athens: Monduzzi Editore Bologna.
50. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK, *The WHO classification of tumors of the nervous system.* J Neuropathol Exp Neurol, 2002. **61**: p. 215-225.
51. Matson D, *Tumors of the posterior fossa,* in *Neurosurgery of infancy and childhood,* Thomas C, Editor. 1969, Thomas: Springfield. p. 469-477.
52. Helton KJ, Weeks JK, Phillips NS, Zou P, Kun LE, Khan RB, Gajjar A, Fouladi M, Broniscer A, Boop F, Li CS, Ogg RJ, *Diffusion tensor imaging of brainstem tumors: axonal degeneration of motor and sensory tracts.* J Neurosurg Pediatrics, 2008. **1**: p. 270-276.
53. Beltramello A, Lombardo MC, Masotto B, Bricolo A, *Imaging of brain stem tumors.* Oper Tech Neurosurg, 2000. **3**: p. 87-105.
54. Bricolo A, *Surgical management of intrinsic brain stem gliomas.* Oper Tech Neurosurg, 2000. **3**: p. 137-157.
55. Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD, *Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group.* Neurosurgery, 1993. **33**: p. 1026-1030.
56. Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, Packer R, Zimmermann RA, Freeman CR, Wara WM, Albright L, Allen JC, Hoffman HJ, *Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging.* Pediatr Neurosurg, 1990. **16**: p. 73-83.
57. Choux M, Lena G, Do L, *Brain stem tumors,* in *Pediatric neurosurgery,* Choux M, Di Rocco C, Hockley A, Editor. 2000, Churchill Livingstone: New York. p. 471-490.
58. Epstein FJ, Ozek M, *The plated bayonet: a new instrument to facilitate surgery for intra-axial neoplasms of the spinal cord and brain stem. Technical note.* J Neurosurg, 1993. **78**: p. 505-507.
59. Fischbein NJ, Prados MD, Wara W, Russo C, Edwards MS, Barkovich AJ, *Radiological classification of brain stem tumors: correlation of magnetic*

- resonance imaging appearance with clinical outcome. Pediatr Neurosurg, 1996. 24: p. 9-23.*
60. Abbott R, Shaminski-Maher T, Wisoff JH, Epstein FJ, *Intrinsic tumors of the medulla: surgical complications. Pediatr Neurosurg, 1992. 17: p. 239-244.*
 61. Boydston WR, Sanford RA, Muhlbauer MS, Kun LE, Kirk E, Dohan FC, Schweitzer JB, *Gliomas of the tectum and periaqueductal region of the mesencephalon. Pediatr Neurosurg, 1992. 17: p. 234-238.*
 62. Broniscer A, Gajjar A, Bhargava R, Langston JW, Heideman R, Jones D, Kun LE, Taylor J, *Brain stem involvement in children with neurofibromatosis type 1: role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in the distinction from diffuse pontine gliomas. Neurosurgery, 1997. 40: p. 331-338.*
 63. Chapman PH, *Indolent gliomas of the midbrain tectum*, in *Concepts in pediatric neurosurgery*, Marlin A, Editor. 1990, Karger: Basel. p. 97-107.
 64. Epstein F, Wisoff JH, *Intrinsic brainstem tumors in childhood: surgical indications. J Neurooncol, 1988. 6: p. 309-317.*
 65. Epstein F, Wisoff J, *Intra-axial tumors of the cervicomedullary junction. J Neurosurg, 1999. 67: p. 483-487.*
 66. Hamilton MG, Lauryssen C, Hagen N, *Focal midbrain glioma long term survival in a cohort of 16 patients and the implications for management. Can J Neurol Sci, 1996. 23: p. 207-207.*
 67. Lassman LP, Arjoma VE, *Pontine gliomas of childhood. Lancet, 1967. 1: p. 913-915.*
 68. Packer RJ, Nicholson HS, Johnson DL, Vezina LG, *Dilemmas in the management of childhood brain tumors: brainstem gliomas. Pediatr Neurosurg, 1992. 17: p. 37-43.*
 69. Pendl G, Vorkapic P, Koniyaama M, *Microsurgery of midbrain lesions. Neurosurgery, 1990. 26: p. 641-648.*
 70. Pollack IF, Pang D, Albright AL, *The long-term outcome in children with late-onset aqueductal stenosis resulting from benign intrinsic tectal tumors. J Neurosurg, 1994. 80: p. 681-688.*

71. Robertson PL, Allen JC, Abbott IR, Miller DC, Fidel J, Epstein FJ, *Cervicomedullary tumors in children: a distinct subset of brainstem gliomas*. Neurology, 1994. **44**: p. 1798-803.
72. Robertson PL, Muraszko KM, Brunberg JA, Axtell RA, Dauser RC, Turrisi AT, *Pediatric midbrain tumors: a benign subgroup of brainstem gliomas*. Pediatr Neurosurg, 1995. **22**: p. 65-73.
73. Squires LA, Allen JC, Abbott R, Epstein FJ, *Focal tectal tumors: management and prognosis*. Neurology, 1994. **44**: p. 953-956.
74. Vandertop WP, Hoffman HJ, Drake JM, Humphreys RP, Rutka JT, Amstrong DC, Becker LE, *Focal midbrain tumors in children*. Neurosurgery, 1992. **31**: p. 186-194.
75. Berger MS, Edwards MS, LaMasters D, Davis RL, Wilson CB, *Pediatric brain stem tumors: radiographic, pathological, and clinical correlations*. Neurosurgery, 1983. **12**: p. 298-302.
76. Edwards MSB, Wara WM, Ciricillo SF, Barkovich AJ, *Focal brain-stem astrocytomas causing symptoms of involvement of the facial nerve nucleus: long-term survival in six pediatric cases*. J Neurosurg, 1994. **80**: p. 20-25.
77. Freeman CR, Suissa S, *Brain stem tumors in children: results of a survey of 62 patients treated with radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986. **12**: p. 1823-1828.
78. Hoffman HJ, *Benign brainstem gliomas in children*. Prog Exp Tumor Res, 1987. **30**: p. 154-159.
79. Hood TW, Gebarski SS, McKeever PE, Venes JL, *Stereotaxic biopsy of intrinsic lesions of the brain stem*. J Neurosurg, 1986. **65**: p. 172-176.
80. Khatib ZA, Heideman RL, Kovnar EH, Langston JA, Sanford RA, Douglass EC, Ochs J, Jenkins JJ, Fairclough DL, Greenwald C, Kun LE, *Predominance of pilocytic histology in dorsally exophytic brain stem tumors*. Pediatr Neurosurg, 1994. **20**(1): p. 2-10.
81. Pollack IF, Hoffman HJ, Humphreys RP, Becker L, *The longterm outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brain-stem gliomas*. J Neurosurg, 1993. **78**: p. 859-863.

82. Soffer D, Sahar A, *Cystic glioma of the brain stem with prolonged survival*. Neurosurgery, 1982. **10**: p. 499-502.
83. Stroink AR, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, *Diagnosis and management of pediatric brain-stem gliomas*. J Neurosurg, 1986. **65**: p. 745-750.
84. Stroink AR, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Davidson G, *Transepandyml benign dorsally exophytic brain stem gliomas in childhood: diagnosis and treatment recommendations*. Neurosurgery, 1987. **20**: p. 439-444.
85. Albright AL, Price RA, Guthkelch AN, *Brain stem gliomas of children: a clinicopathological study*. Cancer, 1983. **52**: p. 2313-2319.
86. Alvisi C, Cerisoli M, Maccheroni ME, *Long-term results of surgically treated brainstem gliomas*. Acta neurochirurgica (Wien), 1985. **76**: p. 12-17.
87. Behnke J, Chisten HJ, Bruck W, Markakis E, *Intra-axial tumors in the pons and/or medulla oblongata. I. Symptoms, neuroradiological findings, and histopathology in 30 children*. Childs Nerv Syst, 1997. **13**: p. 122-134.
88. Bricolo A, Turazzi S, Cristofori L, Talacchi A, *Direct surgery for brainstem tumors*. Acta neurochirurgica (Wien), 1991. **53**(Suppl): p. 148-158.
89. Cohen ME, Duffner PK, Heffner RR, Lacey DJ, Brecher M, *Prognostic factors in brainstem gliomas*. Neurology, 1986. **36**: p. 602-605.
90. Kaplan AM, Albright AL, Zimmerman RA, Rorke LB, Li H, Boyett JM, Finlay JL, Wara WM, Packer RJ, *Brainstem gliomas in children: a Children's Cancer Group review of 119 cases*. Pediatr Neurosurg, 1996. **24**: p. 185-192.
91. Munding F, Braus DF, Krauss JK, Birg W, *Long-term outcome of 89 low-grade brainstem gliomas after interstitial radiation therapy*. J Neurosurg, 1991. **75**: p. 740-746.
92. Nishio S, Fukui M, Tateishi J, *Brain stem gliomas: a clinicopathological analysis of 23 histologically proven cases*. J Neurooncol, 1988. **1988**: p. 245-250.
93. Panitch HS, Berg BO, *Brain stem tumors of childhood and adolescence*. Am J Disc Child, 1970. **119**: p. 465-472.
94. Reigel DH, Scarff TB, Woodford JE, *Biopsy of pediatric brain stem tumors*. Child Brain, 1979. **5**: p. 329-340.

95. Tokuriki Y, Handa H, Yamashita J, Okumura T, Paine JT, *Brainstem glioma: an analysis of 85 cases*. Acta neurochirurgica (Wien), 1986. **79**: p. 67-73.
96. Burger PC, *Pathology of brain stem astrocytomas*. Pediatr Neurosurg, 1996. **24**: p. 35-40.
97. Stiller C, *Population based survival rates for childhood cancer in Britain 1980-1991*. BMJ, 1994. **309**: p. 1612-1616.
98. Glaser AW, Nik Abdul Rashid NF, U CL, Walker DA, *School behaviour and health status after central nervous system tumours in childhood*. Br J Cancer, 1997. **76**: p. 643-650.
99. Lashford L, Campbell RHA, Rao Gattameni H, Robinson K, Walker D, Bailey C, *An intensive multiagent chemotherapy regimen for brain tumours occurring in very young children*. Arch Dis Child 1996;74:219–23. Arch Dis Child, 1996. **74**: p. 219-223.
100. Lashford LS, Walker DA, *Improving care for central nervous system tumours: a mood for change*. Arch Dis Child, 1997. **76**: p. 88-89.
101. Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Crouchman M, *Why are brain tumours still being missed?* Arch Dis Child, 1996. **74**: p. 148-151.
102. Saha V, Love S, Eden T, Mitchell-Eynaud P, McKinlay G, *Determinants of symptom interval childhood cancer*. Arch Dis Child, 1993. **68**: p. 771-774.
103. Galbraith JG, Sahni P, *Diagnosis of brainstem tumours*. Hospital Medicine, 1970. **6**: p. 134-141.
104. Sarkari NBS, Bickerstaff ER, *Relapses and remissions in brain stem tumours*. BMJ, 1969. **2**(5648): p. 21-23.
105. Hughes RAC, *Neurological complications of neurofibromatosis 1*, in *The neurofibromatoses. A pathogenetic and clinical overview*, Huson SM, Hughes RAC, Editor. 1994, Chapman & Hall Medical: London. p. 204-222.
106. Milstein JM, Geyer R, Berger MS, Bleyer W, *Favourable prognosis for brainstem gliomas in neurofibromatosis*. J Neurooncol, 1989. **7**: p. 367.
107. Pollack IF, Shultz B, Mulvihill JJ, *The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis 1*. Neurology 1996;46:1652–60. Neurology, 1996. **46**: p. 1652-1660.

108. Fisher PG, Breiter SN, Carson BS, Wharam MD, Williams JA, Weingart JD, Foer DR, Goldthwaite PT, Tihan T, Burger PC, *A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities.* Cancer, 2000. **89**: p. 1569-1576.
109. Gleason CA, Wise BL, Feinstein B, *Stereotactic localization (with CT scanning), biopsy and radio-frequency treatment of deep brain lesions.* Neurosurgery, 1978. **2**: p. 217-222.
110. Langmoen IA, Lundar T, Storm-Mathisen I, Lie SO, Hovind KH, *Management of pediatric pontine gliomas.* Childs Nerv Syst, 1991. **7**: p. 13-15.
111. Edwards MS, Wara WM, Urtasun RC, Prados M, Levin VA, Fulton D, Wilson CB, Hannigan J, Silver P, *Hyperfractionated radiation therapy for brain-stem glioma: a phase I-II trial.* J Neurosurg, 1989. **70**: p. 691-700.
112. Freeman CR, Krischer J, Sanford RA, Cohen ME, Burger PC, Kun L, Halperin EC, Crocker I, Wharam M, *Hyperfractionated radiation therapy in brain stem tumors: results of treatment at the 7020 cGy dose level of Pediatric Oncology Group study #8495.* Cancer, 1991. **68**: p. 474-481.
113. Freeman CR, Krischer JP, Sanford RA, Cohen ME, Burger PC, del Carpio R, Halperin EC, Munoz L, Friedman HS, Kun LE, *Final results of a study of escalating doses of hyperfractionated radiotherapy in brain stem tumors in children: a Pediatric Oncology Group study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993. **27**: p. 197-206.
114. Prados MD, Wara WM, Edwards MS, Larson DA, Lamborn K, Levin VA, *The treatment of brain stem and thalamic gliomas with 78 Gy of hyperfractionated radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995. **32**: p. 85-91.
115. Packer RJ, Krailo M, Mehta M, Warren K, Allen J, Jakacki R, Villablanca JG, Chiba A, Reaman G, *A phase I study of concurrent RMP-7 and carboplatin with radiotherapy for children with newly diagnosed brainstem gliomas.* Cancer, 2005. **104**(9): p. 1968-1974.
116. Gajjar A, Ochs JS, Langston JW, Sanford RA, Kun LE, Heideman R, *Carboplatin and etoposide with hyperfractionated radiotherapy in children with newly diagnosed diffuse pontine gliomas: a phase I/II study.* Med Pediatr Oncol, 1998. **30**: p. 28-33.

117. Allen J, Siffert J, Donahue B, Nirenberg A, Jakacki R, Robertson P, DaRosso R, Thoron L, Rosovsky M, Pinto R, *A phase I/II study of carboplatin combined with hyperfractionated radiotherapy for brainstem gliomas.* Cancer, 1999. **86**: p. 1064-1069.
118. Sanghavi SN, Needle MN, Krailo MD, Geyer JR, Ater J, Mehta MP, *A phase I study of topotecan as a radiosensitizer for brainstem glioma of childhood: first report of the Children's Cancer Group-0952.* J Neurooncol, 2003. **5**(1): p. 8-13.
119. Korones DN, Fisher PG, Kretschmar C, Zhou T, Chen Z, Kepner J, Freeman C, *Treatment of children with diffuse intrinsic brain stem glioma with radiotherapy, vincristine and oral VP-16: a Children's Oncology Group phase II study.* Pediatr Blood Cancer, 2008. **50**: p. 227-230.
120. Michalski A, Bouffet E, Taylor RE, Hargrave D, Walker D, Picton S, Robinson K, Pizer B, Bujkiewicz S, *The addition of high-dose tamoxifen to standard radiotherapy does not improve the survival of patients with diffuse intrinsic pontine glioma.* J Neurooncol, 2010. **100**: p. 81-88.
121. Sirachainan N, Pakakasama S, Visudithbhan A, Chiamchanya S, Tuntiyatorn L, Dhanachai M, Laothamatas J, Hongeng S, *Concurrent radiotherapy with temozolomide followed by adjuvant temozolomide and cis-retinoic acid in children with diffuse intrinsic pontine glioma.* Neuro Oncol, 2008. **10**: p. 577-582.
122. Broniscer A, Baker JN, Tagen M, Onar-Thomas A, Gilbertson RJ, Davidoff AM, Panandiker AP, Leung W, Chin TK, Stewart CF, Kocak M, Rowland C, Merchant TE, Kaste SC, Gajjar A, *Phase I study of vandetanib during and after radiotherapy in children with diffuse intrinsic pontine glioma.* J Clin Oncol, 2010. **28**: p. 4762-4768.
123. Haas-Kogan DA, Banerjee A, Kocak M, Prados MD, Geyer JR, Fouladi M, McKnight T, Poussaint TY, Broniscer A, Blaney SM, Boyett JM, Kun LE, *Phase I trial of tipifarnib in children with newly diagnosed intrinsic diffuse brainstem glioma.* Neuro Oncol, 2008. **10**: p. 341-347.
124. Mallucci CL, Vloeberghs M, Punt JA, *Neuroendoscopic third ventriculostomy: the first-line treatment for blocked ventriculo-peritoneal shunts? Childs Nerv Syst 1997;13:498.* Childs Nerv Syst, 1997. **13**: p. 498.

125. Shiminski-Maher T, *Brainstem tumors in childhood: preparing patients and families for long- and short-term care*. *Pediatr Neurosurg*, 1996. **24**: p. 267-271.
126. Anonymous, *Managing acute pain in children*. *Drug Ther Bull*, 1995. **33**(6): p. 41-44.
127. Party JW, *A guide to the development of children's palliative care services*, in *Association for children with life-threatening conditions and their families*. 1997, Royal College of Paediatrics and Child Health: London.
128. Hall DMB, Johnson SLJ, Middleton J, *Rehabilitation of head injured children*. *Arch Dis Child*, 1990. **65**: p. 553-556.
129. Grimm SA, Chamberlain MC, *Brainstem Glioma: A Review*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013. **13**: p. 346.
130. Jallo GI, Biser-Rohrbaugh A, Freed D, *Brainstem gliomas*. *Childs Nerv Syst*, 2004. **20**: p. 143-153.
131. Donaldson SS, Laningham F, Fisher PG, *Advances toward an understanding of brainstem gliomas*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**: p. 1266-1272.
132. Guillamo JS, Monjour A, Taillandier L, Devaux B, Varlet P, Haie-Meder C, Defer GL, Maison P, Mazeron JJ, Cornu P, Delattre JY; Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF), *Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification*. *Brain*, 2001. **124**: p. 2528-2539.
133. Ueoka DI, Nogueira J, Campos JC, Maranhao FP, Ferman S, Lima MA, *Brainstem gliomas: retrospective analysis of 86 patients*. *J Neurol Sci*, 2009. **281**: p. 20-23.
134. Ahmed KA, Laack NN, Eckel LJ, Orme NM, Wetjen NM, *Histologically proven, low-grade brainstem gliomas in children: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic*. *Am J Clin Oncol*, 2013. **37**: p. 51-56.
135. Babu R, Kranz PG, Karikari IO, Friedman AH, Adamson C, *Clinical characteristics and treatment of malignant brainstem gliomas in elderly patients*. *J Clin Neurosci*, 2013. **20**: p. 1382-1386.
136. Laigle-Donadey F, Doz F, Delattre JY, *Brainstem gliomas in children and adults*. *Curr Opin Oncol*, 2008. **20**: p. 662-667.
137. Salmaggi A, Fariselli L, Milanesi I, Lamperti E, Silvani A, Bizzi A, Maccagnano E, Trevisan E, Laguzzi E, Ruda R, Boiardi A, Soffietti R, *Natural*

- history and management of brainstem gliomas in adults: a retrospective Italian study.* J Neurol, 2008. **255**: p. 171-177.
138. Farmer JP, Montes JL, Freeman CR, Meagher-Villemure K, Bond MC, O'Gorman AM, *Brainstem gliomas. A 10-year institutional review.* Pediatr Neurosurg, 2001. **34**(206-214).
139. Jallo G, *Brainstem gliomas.* Childs Nerv Syst, 2006. **22**: p. 1-2.
140. Dellaretti M, Touzet G, Reyns N, Dubois F, Gusmao S, Pereira JL, Blond S, *Correlation between magnetic resonance imaging findings and histological diagnosis of intrinsic brainstem lesions in adults.* Neuro-Oncology, 2012. **14**: p. 381-385.
141. Kesari S, Kim RS, Markos V, Drappatz J, Wen PY, Pruitt AA, *Prognostic factors in adult brainstem gliomas: a multicenter, retrospective analysis of 101 cases.* J Neurooncol, 2008. **88**: p. 175-183.
142. Reyes-Botero G, Mokhtari K, Martin-Duverneuil N, Delattre JY, Laigle-Donadey F, *Adult brainstem gliomas.* Oncologist, 2012. **17**: p. 388-397.
143. Kickingeder P, Willeit P, Simon T, Ruge MI, *Diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for brainstem tumors: a systematic review and meta-analysis of 1480 cases.* Neurosurgery, 2013. **72**: p. 873-888.
144. Hundsberger T, Tonder M, Hottinger A, Brüggge D, Roelcke U, Putora PM, Stupp R, Weller M, *Clinical management and outcome of histologically verified adult brainstem gliomas in Switzerland: a retrospective analysis of 21 patients.* J Neurooncol, 2014. **118**: p. 321-328.
145. Mayo C, Yorke E, Merchant TE, *Radiation associated brainstem injury.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **76**: p. S36-S41.
146. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P, *Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **65**: p. 499-508.
147. Sharma MS, Kondziolka D, Khan A, Kano H, Niranjana A, Flickinger JC, Lunsford LD, *Radiation tolerance limits of the brainstem.* Neurosurgery, 2008. **63**: p. 728-732.

148. MacArthur DC, Buxton N, Punt JA, Vloeberghs M, *The role of neuroendoscopy in the management of childhood brain tumours*. Med Pediatr Oncol, 1998. **31**: p. 204.
149. Punt J, *Principles of CSF diversion and alternative treatments*, in *Hydrocephalus*, Schurr P, Polkey C, Editor. 1993, Oxford Medical Publications: Oxford. p. 139-160.
150. Calaminus G, B.M., Baranzelli MC, Benoit Y, di Montezemolo LC, Fossati-Bellani F, Jürgens H, Kühl HJ, Lenard HG, Curto ML, Mann JR, Patte C, Pearson A, Perilongo G, Schmidt D, Schober R, Goebel U, *Intracranial germ cell tumors: a comprehensive update of the European data*. Neuropediatrics 1994;25:26. Neuropediatrics, 1994. **25**(1): p. 26-32.
151. Hoffman HJ, *Dorsally exophytic brain stem tumors and midbrain tumors*. Pediatr Neurosurg, 1996. **24**: p. 256-262.
152. Albright AL, *Diffuse brainstem tumors. When is a biopsy necessary?* Pediatr Neurosurg, 1996. **24**: p. 252-255.
153. Cartmill M, Punt J, *Diffuse brain stem glioma. A review of stereotactic biopsies*. Childs Nerv Syst, 1999. **15**(5): p. 235-237.
154. Bruggers CS, Friedman HS, Fuller GN, Tien RD, Marks LB, Halperin EC, Hockenberger B, Oakes WJ, Hoffman JM, *Comparison of serial PET and MRI scans in a pediatric patient with a brainstem glioma*. Med Pediatr Oncol, 1993. **21**: p. 301-306.
155. Maria BL, Drane WB, Quisling RJ, Hoang KBN, *Correlation between gadolinium-diethylene-triaminepentaacetic acid contrast enhancement and thallium-201 chloride uptake in pediatric brainstem glioma*. J Child Neurol, 1997. **12**: p. 341-348.
156. Nadvi SS, Ebrahim ES, Corr P, *The value of 201 thallium-SPECT imaging in childhood brainstem gliomas*. Pediatr Radiol, 1998. **28**: p. 575-579.
157. Epstein F, *Intra-axial tumors of the cervico-medullary junction in children*. Concepts in Pediatric Neurosurgery, 1987. **7**: p. 117.
158. Halperin EC, Wehn SM, Scott JW, Djang W, Oakes WJ, Friedman HS, *Selection of a management strategy for pediatric brainstem tumors*. Med Pediatr Oncol, 1989. **17**: p. 116-125.

159. Lee F, *Radiation of infratentorial and supratentorial brainstem tumors*. J Neurosurg, 1975. **43**: p. 65-68.
160. Packer RJ, Littman PA, Sposto RM, D'Angio G, Priest JR, Heideman RL, Bruce DA, Nelson DF, *Results of a pilot study of hyperfractionated radiation therapy for children with brain stem gliomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**: p. 1647-1651.
161. Packer RJ, Nicholson HS, Vezina LG, Johnson DL, *Brainstem gliomas*. Neurosurg Clin N Am, 1992. **3**: p. 863-879.
162. Mölenkamp G, Riemann B, Kuwert T, Sträter R, Kurlemann G, Schober O, Jürgens H, Wolff JE, *Monitoring tumor activity in low grade glioma of childhood*. Klin Pediatr, 1998. **210**: p. 239-242.
163. Packer RJ, Zimmerman RA, Kaplan A, Wara WM, Rorke LB, Selch M, Goldwein J, Allen JA, Boyett J, Albright AL, Finlay JL, Hammond GD, *Early cystic/necrotic changes after hyperfractionated radiation therapy in children with brain stem gliomas*. Cancer, 1993. **71**(8): p. 2666-2674.
164. Lewis J, Lucraft H, Gholkar A on behalf of the United Kingdom Childhood Cancer Study Group., *UKCCSG study of accelerated radiotherapy for paediatric brain stem gliomas*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997. **38**: p. 925-929.
165. Packer RJ, Allen JC, Goldwein JL, Newall J, Zimmerman RA, Priest J, Tomita T, Mandelbaum DE, Cohen BH, Finlay JL, Sutton LN, D'Angio G, *Hyperfractionated radiotherapy for children with brainstem gliomas: a pilot study using 7200 cGy*. Ann Neurol, 1990. **27**: p. 167-173.
166. Sonoda Y, Kumabe T, Takahashi T, Shirane R, Yoshimoto T, *Clinical usefulness of 11C-MET PET and 201Tl SPECT for differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis*. Neurol Med Chir (Tokyo), 1998. **38**: p. 342-348.
167. Birch J, Marsden HB, Morris Jones PH, Pearson D, Blair V, *Improvements in survival from childhood cancer: results of a population based survey over 30 years*. BMJ, 1988. **296**: p. 1372-1376.
168. Draper GJ, Birch JM, Bithell JF, Kinnier Wilson LM, Leck I, Marsden HB, Morris Jones PH, Stiller CA, Swindell R, *Childhood cancer in Britain:*

- Incidence, mortality and survival, OPCS Studies on Medical and Population Subjects No 37.*
1982, London: HMSO.
169. Stevens MC, Cameron AH, Muir KR, Parkes SE, Reid H, Whitwell H, *Descriptive epidemiology of primary central nervous system tumours in children: a population-based study.* Clin Oncol, 1991. **3**: p. 323-329.
170. Allen J, Packer RJ, Bleyer A, Zeltzer P, Prados M, Nirenberg A, *Recombinant interferon beta: a phase I-II trial in children with recurrent brain tumors.* J Clin Oncol, 1991. **9**: p. 783-788.
171. Allen JC, Walker R, Luks E, Jennings M, Barfoot S, Tan C, *Carboplatin and recurrent childhood brain tumors.* J Clin Oncol, 1987. **5**: p. 459-463.
172. Allen JC, Walker R, Rosen G, *Preradiation high-dose intravenous methotrexate with leucovorin rescue for untreated primary childhood brain tumors.* J Clin Oncol, 1988. **6**: p. 649-653.
173. Blaney SM, Phillips PC, Packer RJ, Heideman RL, Berg SL, Adamson PC, Allen JC, Sallan SE, Jakacki RI, Lange BJ, Reaman GH, Horowitz ME, Poplack DG, Balis FM, *Phase II evaluation of topotecan for pediatric central nervous system tumors.* Cancer, 1996. **78**: p. 527-531.
174. Castleberry RP, Ragab AH, Steuber CP, Kamen B, Toledano S, Starling K, Norris D, Burger P, Krischer JP, *Aridylbenzoquinone (AZQ) in the treatment of recurrent paediatric brain and other malignant solid tumours.* Invest New Drugs, 1990. **8**(4): p. 401-406.
175. Chamberlain MC, *Recurrent brainstem gliomas treated with oral VP-16.* J Neurooncol, 1993. **15**: p. 133-139.
176. Estlin EJ, Lashford L, Ablett S, Price L, Gowing R, Gholkar A, Kohler J, Lewis II, Morland B, Pinkerton CR, Stevens MC, Mott M, Stevens R, Newell DR, Walker D, Dicks-Mireaux C, McDowell H, Reidenberg P, Statkevich P, Marco A, Batra V, Dugan M, Pearson AD, *Phase I study of temozolomide in pediatric cancer patients with advanced cancer.* Br J Cancer, 1998. **78**: p. 652-61.
177. Feun LG, Stewart DJ, Leavens ME, Burgess MA, Savaraj N, Benjamin RS, Bodey GP, *A phase II trial of 1-(s-chlorethyl)-3-(2,6,-dioxo-3-piperdyl)-1-nitrosourea (PCNU, NSC 95466) in recurrent malignant brain tumors.* J Neurooncol, 1983. **1**(1): p. 45-48.

178. Friedman HS, Krischer JP, Burger P, Oakes WJ, Hockenberger B, Weiner MD, Falletta JM, Norris D, Ragab AH, Mahoney DH Jr, *Treatment of children with progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or iproplatin: a paediatric oncology group randomized phase II study.* J Clin Oncol, 1992. **10**: p. 249-256.
179. Gaynon PS, Ettinger LJ, Baum ES, Siegel SE, Krailo MD, Hammond GD, *Carboplatin in childhood brain tumors. A children's cancer study group phase II trial.* Cancer, 1990. **66**: p. 2465–2469.
180. Heideman RL, Douglass EC, Langston JA, Krischer JP, Burger PC, Kovnar EH, Kun LE, Friedman HS, Kadota R, *A phase II study of every other day high dose ifosfamide in pediatric brain tumors: a pediatric oncology group study.* J Neurooncol, 1995. **25**: p. 77-84.
181. Needle MN, Molloy PT, Geyer JR, Herman-Liu A, Belasco JB, Goldwein JW, Sutton L, Phillips PC, *Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors.* Med Pediatr Oncol, 1997. **29**: p. 28-32.
182. Sexauer CL, Khan A, Burger PC, Krischer JP, van Eys J, Vats T, Ragab AH, *Cisplatin in recurrent pediatric brain tumors: a POG phase II study.* Cancer, 1985. **56**: p. 1497-1501.
183. Walker RW, Allen JC, *Cisplatin in the treatment of recurrent childhood primary brain tumors.* J Clin Oncol, 1988. **6**: p. 62-66.
184. Zeltzer PM, Epport K, Nelson Jr MD, Huff K, Gaynon P, *Prolonged response to carboplatin in an infant with brain stem glioma.* Cancer, 1990. **67**: p. 43-47.
185. Corden BJ, Strauss LC, Killmond T, Carson BS, Wharam MD, Kumar AJ, Piantadosi S, Robb PA, Phillips PC, *Cisplatin, ara-C and Etoposide (PAE) in the treatment of recurrent childhood brain tumors.* J Neurooncol, 1991. **11**(1): p. 57-63.
186. Finlay JL, Goldman S, Wong MC, Cairo M, Garvin J, August C, Cohen BH, Stanley P, Zimmerman RA, Bostrom B, Geyer JR, Harris RE, Sanders J, Yates AJ, Boyett JM, Packer RJ, *Pilot study of highdose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors.* J Clin Oncol, 1996. **14**(9): p. 2495-2503.

187. Kretschmar CS, Tarbell NJ, Barnes PD, Krischer JP, Burger PC, Kun L, *Preirradiation chemotherapy and hyperfractionated radiation therapy 66 Gy for children with brain stem tumors: a phase II study of the Pediatric Oncology Group, Protocol 8833*. *Cancer*, 1993. **72**: p. 1404-1413.
188. van Eys J, Baram TZ, Cangir A, Bruner JM, Martinez- Prieto J, *Salvage chemotherapy for recurrent primary brain tumors in children*. *J Pediatr*, 1988. **113**: p. 601-606.
189. Pollack I, Randall MS, Kristofik MP, Kelly RH, Selker RG, Vertosick FTJ, *Response of malignant glioma cell lines to activation and inhibition of protein kinase C-mediated pathways*. *J Neurosurg*, 1990. **73**: p. 98-105.
190. Pollack IF, Randall MS, Kristofik MP, Kelly RH, Selker RG, *Effect of tamoxifen on DNA synthesis and proliferation of human malignant glioma lines in vitro*. *Cancer Res*, 1990. **50**: p. 7134-7138.
191. Walter AW, Gajjar A, Ochs JS, Langston JW, Sanford RA, Kun LE, Heideman R, *Carboplatin and etoposide with hyperfractionated radiotherapy in children with newly diagnosed diffuse pontine gliomas: a phase I/II study*. *Med Pediatr Oncol*, 1998. **30**: p. 28-33.
192. Glaser AW, Buxton N, Walker DA, *Corticosteroids in the management of central nervous system tumours*. *Arch Dis Child*, 1997. **76**: p. 76-78.
193. Weissman DE, *Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review*. *J Clin Oncol*, 1988. **6**: p. 543-551.
194. Guarnieri M, Carson BS Sr, *Chronic local therapy for brain stem tumors*. *Neurosurgery*, 2004. **54**: p. 1025-1027.
195. Sandberg DI, Edgar MA, Souweidane MM, *Effect of hyperosmolar mannitol on convection-enhanced delivery into the rat brain stem*. *J Neurooncol*, 2002. **58**: p. 187-192.
196. Hall WA, Sherr GT, *Convection-enhanced delivery: targeted toxin treatment of malignant glioma*. *Neurosurg Focus*, 2006. **20**: p. E10.
197. Souweidane MM, Occhiogrosso G, Mark EB, Edgar MA, *Interstitial infusion of IL13-PE38QQR in the rat brain stem*. *J Neurooncol*, 2004. **67**: p. 287-293.
198. Lonser RR, Warren KE, Butman JA, Quezado Z, Robison RA, Walbridge S, Schiffman R, Merrill M, Walker ML, Park DM, Croteau D, Brady RO, Oldfield

- EH, *Real-time image-guided direct convective perfusion of intrinsic brainstem lesions. Technical note.* J Neurosurg, 2007. **107**: p. 190-197.
199. Giese H, Hoffmann KT, Winkelmann A, Stockhammer F, Jallo GI, Thomale UW, *Precision of navigated stereotactic probe implantation into the brain stem.* J Neurosurg Pediatrics, 2010. **5**: p. 350-359.
200. Laprie A, Pirzkall A, Haas-Kogan DA, Cha S, Banerjee A, Le TP, Lu Y, Nelson S, McKnight TR, *Longitudinal multivoxel MR spectroscopy study of pediatric diffuse brainstem gliomas treated with radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. **62**: p. 20-31.
201. Zeng QS, Li CF, Zhang K, Liu H, Kang XS, Zhen JH, *Multivoxel 3D proton MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma from radiation injury.* J Neurooncol, 2007. **84**: p. 63-69.
202. Zeng QS, Li CF, Liu H, Zhen JH, Feng DC, *Distinction between recurrent glioma and radiation injury using magnetic resonance spectroscopy in combination with diffusion-weighted imaging.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. **68**: p. 1585-1586.
203. Fenton LZ, Madden JR, Foreman NK, *Brain stem glioma in a child: false diagnosis of radiation necrosis with FDG PET.* Med Pediatr Oncol, 2003. **40**: p. 260-262.
204. Panigrahy A, Nelson MD Jr, Finlay JL, Sposto R, Krieger MD Gilles FH, Blüml S, *Metabolism of diffuse intrinsic brainstem gliomas in children.* Neuro Oncol, 2008. **10**(1): p. 32-44.
205. Helton KJ, Phillips NS, Khan RB, Boop FA, Sanford RA, Zou P, Li CS, Langston JW, Ogg RJ, *Diffusion tensor imaging of tract involvement in children with pontine tumors.* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(4): p. 786-793.
206. Mardor Y, Roth Y, Lidar Z, Jonas T, Pfeffer R, Maier SE, Faibel M, Nass D, Hadani M, Orenstein A, Cohen JS, Ram Z, *Monitoring response to convection-enhanced taxol delivery in brain tumor patients using diffusion-weighted magnetic resonance imaging.* Cancer Res, 2001. **61**(13): p. 4971-4973.
207. Murakami R, Sugahara T, Nakamura H, Hirai T, Kitajima M, Hayashida Y, Baba Y, Oya N, Kuratsu J, Yamashita Y, *Malignant supratentorial astrocytoma*

- treated with postoperative radiation therapy: prognostic value of pretreatment quantitative diffusion-weighted MR imaging.* Radiol, 2007. **243**(2): p. 493-499.
208. Higano S, Yun X, Kumabe T, Watanabe M, Mugikura S, Umetsu A, Sato A, Yamada T, Takahashi S, *Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis.* Radiol, 2006. **241**: p. 839-846.
209. Field AS, Alexander AL, Wu YC, Hasan KM, Witwer B, Badie B, *Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor.* J Magn Reson Imaging, 2004. **20**: p. 555-562.
210. Chen HJ, Panigrahy A, Dhall G, Finlay JL, Nelson MD Jr, Blüml S, *Apparent diffusion and fractional anisotropy of diffuse intrinsic brain stem gliomas.* AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(10): p. 1879-1885.
211. Wolff JE, Westphal S, Mölenkamp G, Gnekow A, Warmuth-Metz M, Rating D, Kuehl J, *Treatment of pediatric pontine glioma with oral trophosphamide and etoposide.* Br J Cancer, 2002. **87**: p. 945-949.
212. Kim CY, Kim SK, Phi JH, Lee MM, Kim IA, Kim IH, Wang KC, Jung HL, Lee MJ, Cho BK, *A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary results of the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology study.* J Neurooncol, 2010. **100**: p. 193-198.
213. Jenkin RD, B.C., Ertel I, Evans A, Hittle R, Ortega J, Sposto R, Wara W, Wilson C, Anderson J, Leikin S, Hammond GD, *Brain-stem tumors in childhood: a prospective randomized trial of irradiation with and without adjuvant CCNU, VCR, and prednisone: a report of the Childrens Cancer Study Group.* J Neurosurg, 1987. **66**(2): p. 227-233.
214. Gururangan S, Chi SN, Young Poussaint T, Onar-Thomas A, Gilbertson RJ, Vajapeyam S, Friedman HS, Packer RJ, Rood BN, Boyett JM, Kun LE, *Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study.* J Clin Oncol, 2010. **28**: p. 3069-3075.

215. Frappaz D, Schell M, Thiesse P, Marec-Bérard P, Mottolèse C, Perol D, Bergeron C, Philip T, Ricci AC, Galand-Desme S, Szathmari A, Carrie C, *Preradiation chemotherapy may improve survival in pediatric diffuse intrinsic brainstem gliomas: final results of BSG 98 prospective trial*. *Neuro Oncol*, 2008. **10**: p. 599-607.
216. Bouffet E, Raquin M, Doz F, Gentet JC, Rodary C, Demeocq F, Chastagner P, Lutz P, Hartmann O, Kalifa C, *Radiotherapy followed by high dose busulfan and thiotepa: a prospective assessment of high dose chemotherapy in children with diffuse pontine gliomas*. *Cancer*, 2000. **88**: p. 685-692.
217. Cohen K, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, Brat DJ, Rosenblum MK, Hamilton RL, Lavey RS, Heideman RL, *Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group*. *Neuro Oncol*, 2011. **13**: p. 317-323.
218. Wolff JE, *HIT-GBM-D Study Protocol: Treatment of Children and Adolescents with Diffuse Intrinsic Pontine Glioma and High Grade Glioma*: Wolff Publishing.
219. Wolff JE, Boos J, Kühl J, *HIT-GBM: multicenter study of treatment of children with malignant glioma*. *Klin Pediatr*, 1996. **208**(4): p. 193-196.
220. Barrow J, Adamowicz-Brice M, Cartmill M, MacArthur D, Lowe J, Robson K, Brundler MA, Walker DA, Coyle B, Grundy R, *Homozygous loss of ADAM3A revealed by genome-wide analysis of pediatric high-grade glioma and diffuse intrinsic pontine gliomas*. *Neuro Oncol*, 2011. **13**(2): p. 212-222.
221. Zarghooni M, Bartels U, Lee E, Buczkowicz P, Morrison A, Huang A, Bouffet E, Hawkins C, *Whole-genome profiling of pediatric diffuse pontine gliomas highlights platelet-derived growth factor receptor alpha and poly (ADP-ribose) polymerase as potential therapeutic targets*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**: p. 1337-1344.
222. Broniscer A, Leite CC, Lanchote VL, Machado TM, Cristófani LM, *Radiation therapy and high-dose tamoxifen in the treatment of patients with diffuse brainstem gliomas: results of a Brazilian cooperative study. Brainstem Glioma Cooperative Group*. *J Clin Oncol*, 2000. **16**(6): p. 1246-1253.

223. Broniscer A, Iacono L, Chintagumpala M, Fouladi M, Wallace D, Bowers DC, Stewart C, Krasin MJ, Gajjar A, *Role of temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: results of a multiinstitutional study (SJHG-98)*. *Cancer*, 2005. **103**(1): p. 133-139.
224. Freeman CR, Krischer J, Sanford RA, Burger PC, Cohen M, Norris D, *Hyperfractionated radiotherapy in brain stem tumors: results of a Pediatric Oncology Group study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. **15**: p. 311-318.
225. Jakacki RI, Siffert J, Jamison C, Velasquez L, Allen JC, *Dose-intensive, timecompressed procarbazine, CCNU, vincristine (PCV) with peripheral blood stem cell support and concurrent radiation in patients with newly diagnosed high-grade gliomas*. *J Neurooncol*, 1999. **44**: p. 77-83.
226. Jennings MT, Sposto R, Boyett JM, Vezina LG, Holmes E, Berger MS, Bruggers CS, Bruner JM, Chan KW, Dusenbery KE, Ettinger LJ, Fitz CR, Lafond D, Mandelbaum DE, Massey V, McGuire W, McNeely L, Moulton T, Pollack IF, Shen V, *Preradiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: phase II study CCG-9941 of the Children's Cancer Group*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(16): p. 3431-3437.
227. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, Douglass EC, Fontanesi J, Cohen ME, Kovnar E, Burger P, Sanford RA, Kepner J, Friedman H, Kun LE, *There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs hyperfractionated radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. **43**: p. 959-964.
228. Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, Rorke LB, Kaplan AM, Albright AL, Selch MT, Finlay JL, Hammond GD, Wara WM, *Hyperfractionated radiation therapy (72 Gy) for children with brain stem gliomas: a Childrens Cancer Group phase I/II trial*. *Cancer*, 1993. **72**: p. 1414-1421.
229. Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, Albright AL, Kaplan AM, Rorke LB, Selch MT, Cherlow JM, Finlay JL, Wara WM, *Outcome of children with brain stem gliomas after treatment with 7800 cGy of hyperfractionated radiotherapy: a Childrens Cancer Group phase I/II trial*. *Cancer*, 1994. **74**: p. 1827-1834.

230. Packer RJ, Prados M, Phillips P, Nicholson HS, Boyett JM, Goldwein J, Rorke LB, Needle MN, Sutton L, Zimmerman RA, Fitz CR, Vezina LG, Etcubanas E, Wallenberg JC, Reaman G, Wara W, *Treatment of children with newly diagnosed brain stem gliomas with intravenous recombinant beta-interferon and hyperfractionated radiation therapy: a Childrens Cancer Group phase I/II study*. Cancer, 1996. **77**: p. 2150-2156.
231. Wakabayashi T, Yoshida J, Mizuno M, Kito A, Sugita K, *Effectiveness of interferon-beta, ACNU, and radiation therapy in pediatric patients with brainstem glioma*. Neurol Med Chir (Tokyo), 1992. **32**: p. 942-946.
232. Bernier-Chastagner V, Grill J, Doz F, Bracard S, Gentet JC, Marie-Cardine A, Luporsi E, Margueritte G, Lejars O, Laithier V, Mechinaud F, Millot F, Kalifa C, Chastagner P, *Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas*. Cancer, 2005. **104**: p. 2792-2797.
233. Doz F, Neuenschwander S, Bouffet E, Gentet JC, Schneider P, Kalifa C, Mechinaud F, Chastagner P, De Lumley L, Sariban E, Plantaz D, Mosseri V, Bours D, Alapetite C, Zucker JM, *Carboplatin before and during radiation therapy for the treatment of malignant brain stem tumours: a study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique*. Eur J Cancer, 2002. **38**(6): p. 815-819.
234. Greenberg ML, Fisher PG, Freeman C, Korones DN, Bernstein M, Friedman H, Blaney S, Hershon L, Zhou T, Chen Z, Kretschmar C, *Etoposide, vincristine, and cyclosporin A with standard-dose radiation therapy in newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem gliomas: a pediatric oncology group phase I study*. Pediatr Blood Cancer, 2005. **45**(5): p. 644-648.
235. Levin VA, Edwards MS, Wara WM, Allen J, Ortega J, Vestnys P, *5-Fluorouracil and 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) followed by hydroxyurea, misonidazole, and irradiation for brain stem gliomas: a pilot study of the Brain Tumor Research Center and the Childrens Cancer Group*. Neurosurgery, 1984. **14**(6): p. 679-681.
236. Dunkel IJ, Garvin JH Jr, Goldman S, Ettinger LJ, Kaplan AM, Cairo M, Li H, Boyett JM, Finlay JL, *High dose chemotherapy with autologous bone marrow*

- rescue for children with diffuse pontine brain stem tumors. Children's Cancer Group. J Neurooncol*, 1998. **37**: p. 67-73.
237. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. New Engl J Med*, 2005. **352**(10): p. 987-996.
238. Turner CD, Chi S, Marcus KJ, MacDonald T, Packer RJ, Poussaint TY, Vajapeyam S, Ullrich N, Goumnerova LC, Scott RM, Briody C, Chordas C, Zimmerman MA, Kieran MW, *Phase II study of thalidomide and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas and glioblastoma multiforme. J Neurooncol* 82:95–101, 2007. *J Neurooncol*, 2007. **82**(95-101).
239. Schumacher M, Schulte-Monting J, Stoeter P, Warmuth-Metz M, Solymosi L, *Magnetic resonance imaging compared with biopsy in the diagnosis of brainstem diseases of childhood: a multicenter review. J Neurosurg*, 2007. **106**: p. 111-119.
240. Roujeau T, Machado G, Garnett MR, Miquel C, Puget S, Geoerger B, Grill J, Boddaert N, Di Rocco F, Zerah M, Sainte-Rose C, *Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. J Neurosurg*, 2007. **107**(1 Suppl): p. 1-4.
241. Thomale UW, Tyler B, Renard VM, Dorfman B, Guarnieri M, Haberl HE, Jallo GI, *Local chemotherapy in the rat brainstem with multiple catheters: a feasibility study. Childs Nerv Syst*, 2009. **25**(1): p. 21-28.
242. Souweidane MM, Occhiogrosso G, Mark EB, Edgar MA, Dunkel IJ, *Interstitial infusion of carmustine in the rat brain stem with systemic administration of O6-benzylguanine. J Neurooncol*, 2004. **67**: p. 319-326.
243. Wu Q, Guarnieri M, Tyler B, Clatterbuck RE, Liu Y, Carson BS, *Section on tumors: Young Investigator Award: local release of carboplatin via an Alzet mini-osmotic pump prolongs survival in a rat brainstem tumor model. Clin Neurosurg*, 2004. **51**: p. 332-339.

244. Lonser RR, Walbridge S, Garmestani K, Butman JA, Walters HA, Vortmeyer AO, Morrison PF, Walters HA, Oldfield EH, *Successful and safe perfusion of the primate brainstem: in vivo magnetic resonance imaging of macromolecular distribution during infusion*. J Neurosurg, 2002. **97**(4): p. 905-913.
245. Hashizume R, Ozawa T, Gryaznov SM, Bollen AW, Lamborn KR, Frey WH II, Deen DF, *New therapeutic approach for brain tumors: intranasal delivery of telomerase inhibitor GRN163*. Neuro Oncol, 2008. **10**(2): p. 112-120.
246. Walker DA, Punt JA, Sokal M, *Clinical management of brain stem glioma*. Arch Dis Child, 1999. **80**: p. 558-564.
247. Freeman CR, Farmer JP, *Pediatric brain-stem gliomas: a review*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998. **40**: p. 265-271.
248. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E, *Diffuse brain stem gliomas in children: critical review of clinical trials*. Lancet Oncol, 2006. **7**: p. 241-248.
249. Sandri A, Sardi N, Genitori L, Giordano F, Peretta P, Basso ME, Bertin D, Mastrodicasa L, Todisco L, Mussa F, Forni M, Ricardi U, Cordero di Montezemolo L, Madon E, *Diffuse and focal brain stem tumors in childhood: prognostic factors and surgical outcome. Experience in a single institution*. Child Nerv Syst, 2006. **22**: p. 1127-1135.
250. Gururangan S, McLaughlin CA, Brashears J, Watral MA, Provenzale J, Coleman RE, Halperin EC, Quinn J, Reardon D, Vredenburgh J, Friedman A, Friedman HS, *Incidence and patterns of neuraxis metastases in children with diffuse pontine glioma*. J Neurooncol, 2006. **77**: p. 207-212.
251. Sethi R, Allen J, Donahue B, Karajannis M, Gardner S, Wisoff J, Kunnakkat S, Mathew J, Zagzag D, Newman K, Narayana A, *Prospective neuraxis MRI surveillance reveals a high risk of leptomeningeal dissemination in diffuse intrinsic pontine glioma*. J Neurooncol, 2011. **102**(1): p. 121-127.
252. Faury D, Nantel A, Dunn SE, Guiot MC, Haque T, Hauser P, Garami M, Bognár L, Hanzély Z, Liberski PP, Lopez-Aguilar E, Valera ET, Tone LG, Carret AS, Del Maestro RF, Gleave M, Montes JL, Pietsch T, Albrecht S, Jabado N, *Molecular profiling identifies prognostic subgroups of pediatric glioblastoma and shows increased YB-1 expression in tumors*. J Clin Oncol, 2007. **25**: p. 1196-1208.

253. Gilbertson RJ, Hill DA, Hernan R, Kocak M, Geyer R, Olson J, Gajjar A, Rush L, Hamilton RL, Finkelstein SD, Pollack IF, *ERBB1 is amplified and overexpressed in high-grade diffusely infiltrative pediatric brain stem glioma*. Clin Cancer Res, 2003. **9**: p. 360-364.
254. Thorarinsdottir HK, Santi M, McCarter R, Rushing EJ, Cornelison R, Jales A, MacDonald TJ, *Protein expression of platelet-derived growth factor receptor correlates with malignant histology and PTEN with survival in childhood gliomas*. Clin Cancer Res, 2008. **14**: p. 3386-3394.
255. Wakabayashi T, Natsume A, Hatano H, Fujii M, Shimato S, Ito M, Ohno M, Ito S, Ogura M, Yoshida J, *p16 promoter methylation in the serum as a basis for the molecular diagnosis of gliomas*. Neurosurgery, 2009. **64**(3): p. 455-461.
256. Paugh BS, Qu C, Jones C, Liu Z, Adamowicz-Brice M, Zhang J, Bax DA, Coyle B, Barrow J, Hargrave D, Lowe J, Gajjar A, Zhao W, Broniscer A, Ellison DW, Grundy RG, Baker SJ, *Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease*. J Clin Oncol, 2010. **28**: p. 3061-3068.
257. Broniscer A, Baker JN, Baker SJ, Chi SN, Geyer JR, Morris EB, Gajjar A, *Prospective collection of tissue samples at autopsy in children with diffuse intrinsic pontine glioma*. Cancer, 2010. **116**: p. 4632-4637.
258. Liu Q, Liu R, Kashyap MV, Agarwal R, Shi X, Wang CC, Yang SH, *Brain stem glioma progression in juvenile and adult rats*. J Neurosurg, 2008. **109**: p. 849-855.
259. Hashizume R, Ozawa T, Dinca EB, Banerjee A, Prados MD, James CD, Gupta N, *A human brainstem glioma xenograft model enabled for bioluminescence imaging*. J Neurooncol, 2009. **96**: p. 151-159.
260. Becher OJ, Hambardzumyan D, Walker TR, Helmy K, Nazarian J, Albrecht S, Hiner RL, Gall S, Huse JT, Jabado N, MacDonald TJ, Holland EC, *Preclinical evaluation of radiation and perifosine in a genetically and histologically accurate model of brainstem glioma*. Cancer Res, 2010. **70**: p. 2548-2557.
261. Shrieve DC, Wara WM, Edwards MSB, Sneed PK, Prados MD, Cogen PH, Larson DA, Levin VA, *Hyperfractionated radiation therapy for gliomas of the*

- brainstem in children and in adults.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992. **24**: p. 599-610.
262. Freeman CR, B.P., Sanford RA, et al, for Freeman CR, Bourgouin PM, Sanford RA, Cohen ME, Friedman HS, Kun LE, *Long term survivors of childhood brain stem gliomas treated with hyperfractionated radiotherapy. Clinical characteristics and treatment related toxicities. The Pediatric Oncology Group.* Cancer, 1996. **77**: p. 555-562.
263. Allen JC, *High-dose cyclophosphamide chemotherapy for recurrent CNS tumors in children.* J Neurosurg, 1981. **55**: p. 749-756.
264. Rodriguez LA, Prados M, Fulton D, Edwards MSB, Silver P, Levin V, *Treatment of recurrent brain stem gliomas and other central nervous system tumors with 5-fluorouracil, CCNU, hydroxyurea and 6-mercaptopurine.* Neurosurgery, 1988. **22**: p. 691-693.
265. Packer RJ, *Brain stem gliomas: therapeutic options at time of recurrence.* Pediatr Neurosurg, 1996. **24**: p. 211-216.
266. Allen JC, Nirenberg A, Donahue B, *Carboplatin administered concomitantly with hyperfractionated radiotherapy for brainstem glioma – a dose-finding study.* Ann Neurol, 1992. **32**: p. 471.
267. Kadota RP, Mandell LR, Fontanesi J, Kovnar EH, Krischer J, Kun LE, Friedman HS, *Hyperfractionated irradiation and concurrent cisplatin in brain stem tumors: a Pediatric Oncology Group pilot study (9139).* Pediatr Neurosurg, 1994. **20**: p. 221-225.
268. Mandell L, Kadota R, Douglass EC, Fontanesi J, Freeman C, Cohen M, Kovnar E, Burger P, Sanford RA, Kepner J, Friedman H, Kun L, *Is it time to rethink the role of hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly-diagnosed brainstem glioma? Results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs hyperfractionated radiotherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **43**(5): p. 959-964.
269. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, Mulhern RK, James HE, Freeman CR, Seidel FG, Kun LE, *Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three*

- years of age with malignant brain tumors.* N Engl J Med, 1993. **328**: p. 1725-1731.
270. Kalifa C, Hartman O, Vassal, G, Doz F, Bouffet E, Gentet JC, Demeocq P, Chastagner P, Lutz P, *High dose busulphan and thiotepa following radiation therapy in childhood malignant brainstem gliomas.* Pediatr Neurosurg, 1994. **21**: p. 214.
271. Jakacki R, Jamison C, Mathews V, Lee M, Williams DA, *Dose-intensified procarbazine, CCNU, vincristine with peripheral blood stem cell support in patients with newly diagnosed gliomas.* Proc Am Soc Clin Oncol, 1997. **16**: p. A1435.
272. Robins HI, Peterson CG, Mehta MP, *Combined modality treatment for central nervous system malignancies.* Semin Oncol, 2003. **30**(Suppl): p. 11-22.
273. Prados MD, Levin V, *Biology and treatment of malignant glioma.* Semin Oncol, 2000. **27**(Suppl): p. 1-10.
274. Louis DN, Pomeroy SL, Cairncross JG, *Focus on central nervous system neoplasia.* Cancer Cell, 2002. **1**(2): p. 125-128.
275. Mori T, Buffo A, Gotz M, *The novel roles of glial cells revisited: the contribution of radial glia and astrocytes to neurogenesis.* Curr Top Dev Biol, 2005. **69**: p. 67-99.
276. Malatesta P, Hack MA, Hartfuss E, Kettenmann H, Klinkert W, Kirchhoff F, Götz M, *Neuronal or glial progeny: regional differences in radial glia fate.* Neuron, 2003. **23**: p. 751-764.
277. Anthony TE, Klein C, Fishell G, Heintz N, *Radial glia serve as neuronal progenitors in all regions of the central nervous system.* Neuron, 2004. **41**: p. 881-890.
278. Miyata T, Kawaguchi A, Saito K, Kawano M, Muto T, Ogawa M, *Asymmetric production of surface-dividing and non-surface-dividing cortical progenitor cells.* Development, 2004. **131**: p. 3133-3145.
279. Qian X, Shen Q, Goderie SK, He W, Capela A, Davis AA, Temple S, *Timing of CNS cell generation: a programmed sequence of neuron and glial cell production from isolated murine cortical stem cells.* Neuron, 2000. **28**(1): p. 69-80.

280. McCarthy M, Turnbull DH, Walsh CA, Fishell G, *Telencephalic neural progenitors appear to be restricted to regional and glial fates before the onset of neurogenesis.* J Neurosci, 2001. **21**: p. 6772-6781.
281. Kriegstein AR, Gotz M, *Radial glia diversity: a matter of cell fate.* Glia, 2003. **43**: p. 37-43.
282. Horiguchi S, Takahashi J, Kishi Y, Morizane A, Okamoto Y, Koyanagi M, Tsuji M, Tashiro K, Honjo T, Fujii S, Hashimoto N, *Neural precursor cells derived from human embryonic brain retain regional specificity.* J Neurosci Res, 2004. **75**: p. 817-824.
283. Moses D, T.Y., Gantois I, Finkelstein DI, Horne MK, Drago J, *Murine embryonic EGF-responsive ventral mesencephalic neurospheres display distinct regional specification and promote survival of dopaminergic neurons.* Exp Neurol, 2006. **199**: p. 209-221.
284. Kim HT, Kim IS, Lee IS, Lee JP, Snyder EY, Park K, *Human neurospheres derived from the fetal central nervous system are regionally and temporally specified but are not committed.* Exp Neurol 2006;199:222–35. Exp Neurol, 2006. **199**: p. 222-235.
285. Guillemin GJ, Brew BJ, *Microglia, macrophages, perivascular macrophages, and pericytes: a review of function and identification.* J Leukoc Biol, 2004. **75**: p. 388-397.
286. Penfield W, *Microglia and the process of phagocytosis in gliomas.* Am J Pathol, 1925. **1**: p. 77-97.
287. Rossi ML, Hughes JT, Esiri MM, Coakham HB, Brownell DB, *Immunohistological study of mononuclear cell infiltrate in malignant gliomas.* Acta neuropathol, 1987. **74**: p. 269-277.
288. Rossi ML, Cruz-Sanchez F, Hughes JT, Esiri MM, Coakham HB, Moss TH, *Mononuclear cell infiltrate and HLA-DR expression in low grade astrocytomas. An immunohistological study of 23 cases.* Acta neuropathol, 1988. **76**: p. 281-286.
289. Rossi ML, Jones NR, Candy E, Nicoll JA, Compton JS, Hughes JT, Esiri MM, Moss TH, Cruz-Sanchez FF, Coakham HB, *The mononuclear cell infiltrate*

- compared with survival in high-grade astrocytomas. Acta neuropathol, 1989. 78: p. 189-193.*
290. Roggendorf W, Strupp S, Paulus W, *Distribution and characterization of Microglia/macrophages in human brain tumors. Acta neuropathol, 1996. 92: p. 288-293.*
291. Wierzba-Bobrowicz T, Kuchna I, Matyja E, *Reaction of microglial cells in human astrocytomas (preliminary report). Folia Neuropathol, 1994. 32: p. 251-252.*
292. Alterman RL, Stanley ER, *Colony stimulating factor-1 expression in human glioma. Mol Chem Neuropathol, 1994. 21: p. 177-188.*
293. Badie B, Schartner J, Klaver J, Vorpahl J, *In vitro modulation of microglia motility by glioma cells is mediated by hepatocyte growth factor/scatter factor. Neurosurgery, 1999. 44(5): p. 1077-1082.*
294. Galasso JM, Stegman LD, Blaivas M, Harrison JK, Ross BD, Silverstein FS, *Experimental gliosarcoma induces chemokine receptor expression in rat brain. Exp Neurol, 2000. 161: p. 85-95.*
295. Kielian T, van RN, Hickey WF, *MCP-1 expression in CNS-1 astrocytoma cells: implications for macrophage infiltration into tumors in vivo. J Neurooncol, 2002. 56(1): p. 1-12.*
296. Badie B, Bartley B, Schartner J, *Differential expression of MHC class II and B7 costimulatory molecules by microglia in rodent gliomas. J Neuroimmunol, 2002. 133: p. 39-45.*
297. Flugel A, Labeur MS, Grasbon-Frodl EM, Kreutzberg GW, Graeber MB, *Microglia only weakly present glioma antigen to cytotoxic T cells. Int J Dev Neurosci, 1999. 17: p. 547-556.*
298. Flugel A, Bradl M, Kreutzberg GW, Graeber MB, *Transformation of donor-derived bone marrow precursors into host microglia during autoimmune CNS inflammation and during the retrograde response to axotomy. J Neurosci Res, 2001. 66: p. 74-82.*
299. Brooks WH, Netsky MG, Normansell DE, Horwitz DA, *Depressed cell-mediated immunity in patients with primary intracranial tumors.*

- Characterization of a humoral immunosuppressive factor.* J Exp Med, 1972. **136**(6): p. 1631-1647.
300. Mahaley MS Jr, Brooks WH, Roszman TL, Bigner DD, Dudka L, Richardson S, *Immunobiology of primary intracranial tumors. Part 1: studies of the cellular and humoral general immune competence of brain-tumor patients.* J Neurosurg, 1977. **46**(4): p. 467-476.
301. Hao C, Parney IF, Roa WH, Turner J, Petruk KC, Ramsay DA, *Cytokine and cytokine receptor mRNA expression in human glioblastomas: evidence of Th1, Th2 and Th3 cytokine dysregulation.* Acta neuropathol, 2002. **103**: p. 171-178.
302. Goswami S, Gupta A, Sharma SK, *Interleukin-6-mediated autocrine growth promotion in human glioblastoma multiforme cell line U87MG.* J Neurochem, 1998. **71**: p. 1837-1845.
303. Halfter H, Kremerskothen J, Weber J, Hacker-Klom U, Barnekow A, Ringelstein EB, Stogbauer F, *Growth inhibition of newly established human glioma cell lines by leukemia inhibitory factor.* J Neurooncol, 1998. **39**(1): p. 1-18.
304. Halfter H, Lotfi R, Westermann R, Young P, Ringelstein EB, Stogbauer FT, *Inhibition of growth and induction of differentiation of glioma cell lines by oncostatin M (OSM).* Growth Factors, 1998. **15**(2): p. 135-147.
305. Murphy GM Jr, Bitting L, Majewska A, Schmidt K, Song Y, Wood CR, *Expression of interleukin-11 and its encoding mRNA by glioblastoma cells.* Neurosci Lett, 1995. **196**: p. 153-156.
306. Huettner C, Czub S, Kerkau S, Roggendorf W, Tonn JC, *Interleukin 10 is expressed in human gliomas in vivo and increases glioma cell proliferation and motility in vitro.* Anticancer Res, 1997. **17**: p. 3217-3224.
307. Suzumura A, Sawada M, Yamamoto H, Marunouchi T, *Transforming growth factor-beta suppresses activation and proliferation of microglia in vitro.* J Immunol, 1993. **151**: p. 2150-2158.
308. Wagner S, Czub S, Greif M, Vince GH, Suss N, Kerkau S, Rieckmann P, Roggendorf W, Roosen K, Tonn JC, *Microglial/macrophage expression of interleukin 10 in human glioblastomas.* Int J Cancer, 1999. **82**: p. 12-16.

309. Frei K, Piani D, Malipiero UV, Van Meir E, de Tribolet N, Fontana A, *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) production by glioblastoma cells. Despite the presence of inducing signals GM-CSF is not expressed in vivo.* J Immunol, 1992. **148**: p. 3140-3146.
310. Westphal M, Neuss M, Herrmann HD, *Prostaglandins: antiproliferative effect of PGD₂ on cultured human glioma cells.* Acta neurochirurgica (Wien), 1986. **83**: p. 56-61.
311. Badie B, Schartner JM, Hagar AR, Prabakaran S, Peebles TR, Bartley B, Lapsiwala S, Resnick DK, Vorpahl J, *Microglia cyclooxygenase-2 activity in experimental gliomas: possible role in cerebral edema formation.* Clin Cancer Res, 2003. **9**(2): p. 872-877.
312. Kunkel P, Muller S, Schirmacher P, Stavrou D, Fillbrandt R, Westphal M, Lamszus K, *Expression and localization of scatter factor/hepatocyte growth factor in human astrocytomas.* Neuro Oncol, 2001. **3**: p. 82-88.
313. Leung SY, Wong MP, Chung LP, Chan AS, Yuen ST, *Monocyte chemoattractant protein-1 expression and macrophage infiltration in gliomas.* Acta neuropathol, 1997. **93**: p. 518-527.
314. Mueller MM, Herold-Mende CC, Riede D, Lange M, Steiner HH, Fusenig NE, *Autocrine growth regulation by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human gliomas with tumor progression.* Am J Pathol, 1999. **155**(5): p. 1557-1567.
315. Nitta T, Sato K, Allegretta M, Brocke S, Lim M, Mitchell DJ, Steinman L, *Expression of granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor genes in human astrocytoma cell lines and in glioma specimens.* Brain Res, 1992. **571**: p. 19-25.
316. Tada M, *In vitro and in vivo immunobiological responses of glioblastoma to human natural tumor necrosis factor-alpha.* Hokkaido Igaku Zasshi, 1992. **67**: p. 498-511.
317. Tada M, Diserens AC, Desbaillets I, de Tribolet N, *Analysis of cytokine receptor messenger RNA expression in human glioblastoma cells and normal astrocytes by reverse-transcription polymerase chain reaction.* J Neurosurg, 1994. **80**: p. 1063-1073.

318. Hamel W, Westphal M, *The road less travelled: c-kit and stem cell factor*. J Neurooncol, 1997. **35**: p. 327-333.
319. Stanulla M, Welte K, Hadam MR, Pietsch T, *Coexpression of stem cell factor and its receptor c-Kit in human malignant glioma cell lines*. Acta neuropathol, 1995. **89**: p. 158-165.
320. Zhang SC, Fedoroff S, *Expression of stem cell factor and c-kit receptor in neural cells after brain injury*. Acta neuropathol, 1999. **97**: p. 393-398.
321. Rempel SA, Dudas S, Ge S, Gutierrez JA, *Identification and localization of the cytokine SDF1 and its receptor, CXC chemokine receptor 4, to regions of necrosis and angiogenesis in human glioblastoma*. Clin Cancer Res, 2000. **6**: p. 102-111.
322. Rezaie P, Trillo-Pazos G, Everall IP, Male DK, *Expression of beta-chemokines and chemokine receptors in human fetal astrocyte and microglial co-cultures: potential role of chemokines in the developing CNS*. Glia, 2002. **37**: p. 64-75.
323. Zhou Y, Larsen PH, Hao C, Yong VW, *CXCR4 is a major chemokine receptor on glioma cells and mediates their survival*. J Biol Chem, 2002. **277**: p. 49481-49487.
324. Desbaillets I, Diserens AC, Tribolet N, Hamou MF, Van Meir EG, *Upregulation of interleukin 8 by oxygen-deprived cells in glioblastoma suggests a role in leukocyte activation, chemotaxis, and angiogenesis*. J Exp Med, 1997. **186**(8): p. 1201-1212.
325. Briers TW, Desmaretz C, Vanmechelen E, *Generation and characterization of mouse microglial cell lines*. J Neuroimmunol 52:153–16. J Neuroimmunol, 1994. **52**(2): p. 153-164.
326. Nolte C, Kirchhoff F, Kettenmann H, *Epidermal growth factor is a motility factor for microglial cells in vitro: evidence for EGF receptor expression*. Eur J Neurosci, 1997. **9**: p. 1690-1698.
327. Mishima K, Higashiyama S, Asai A, Yamaoka K, Nagashima Y, Taniguchi N, Kitanaka C, Kirino T, Kuchino Y, *Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor stimulates mitogenic signaling and is highly expressed in human malignant gliomas*. Acta neuropathol, 1998. **96**: p. 322-328.

328. Helseth E, Unsgaard G, Dalen A, Fure H, Skandsen T, Odegaard A, Vik R, *Amplification of the epidermal growth factor receptor gene in biopsy specimens from human intracranial tumours*. Br J Neurosurg, 1988. **2**: p. 217-225.
329. Kleihues P, Soylemezoglu F, Schauble B, Scheithauer BW, Burger PC, *Histopathology, classification, and grading of gliomas*. Glia, 1995. **15**(3): p. 211-221.
330. Lafuente JV, Adan B, Alkiza K, Garibi JM, Rossi M, Cruz-Sanchez FF, *Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor receptor-beta (PDGFR-beta) in human gliomas*. J Mol Neurosci, 1999. **13**: p. 177-185.
331. Libermann TA, Nusbaum HR, Razon N, Kris R, Lax I, Soreq H, Whittle N, Waterfield MD, Ullrich A, Schlessinger J, *Amplification and overexpression of the EGF receptor gene in primary human glioblastomas*. J Cell Sci, 1985. **3**(Suppl): p. 161-172.
332. Prahl M, Nederman T, Carlsson J, Sjodin L, *Binding of epidermal growth factor (EGF) to a cultured human glioma cell line*. J Recept Res, 1991. **11**: p. 791-812.
333. Torp SH, Helseth E, Dalen A, Unsgaard G, *Epidermal growth factor receptor expression in human gliomas*. Cancer Immunol Immunother, 1991. **33**: p. 61-64.
334. Tsai JC, Goldman CK, Gillespie GY, *Vascular endothelial growth factor in human glioma cell lines: induced secretion by EGF, PDGFBB, and bFGF*. J Neurosurg, 1995. **82**: p. 864-873.
335. Forstreuter F, Lucius R, Mentlein R, *Vascular endothelial growth factor induces chemotaxis and proliferation of microglial cells*. J Neuroimmunol, 2002. **132**: p. 93-98.
336. Jeffers M, Rao MS, Rulong S, Reddy JK, Subbarao V, Hudson E, Vande Woude GF, Resau JH, *Hepatocyte growth factor/scatter factor-Met signaling induces proliferation, migration, and morphogenesis of pancreatic oval cells*. Cell Growth Differ, 1996. **7**(12): p. 1805-1816.
337. Jeffers M, Rong S, Woude GF, *Hepatocyte growth factor/scatter factor-Met signaling in tumorigenicity and invasion/metastasis*. J Mol Med (Berl), 1996. **74**(9): p. 505-513.

338. Koochekpour S, Jeffers M, Rulong S, Taylor G, Klineberg E, Hudson EA, Resau JH, Vande Woude GF, *Met and hepatocyte growth factor/scatter factor expression in human gliomas*. *Cancer Res*, 1997. **57**: p. 5391-5398.
339. Zhang L, Himi T, Murota S, *Induction of hepatocyte growth factor (HGF) in rat microglial cells by prostaglandin E*. *J Neurosci Res*, 2000. **62**: p. 389-395.
340. Palma C, Nardelli F, Manzini S, Maggi CA, *Substance P activates responses correlated with tumour growth in human glioma cell lines bearing tachykinin NK1 receptors*. *Br J Cancer*, 1999. **79**: p. 236-243.
341. Palma C, Maggi CA, *The role of tachykinins via NK1 receptors in progression of human gliomas*. *Life Sci*, 2000. **67**: p. 985-1001.
342. Rasley A, Bost KL, Olson JK, Miller SD, Marriott I, *Expression of functional NK-1 receptors in murine microglia*. *Glia*, 2002. **37**: p. 258-267.
343. Lubner-Narod J, Kage R, Leeman SE, *Substance P enhances the secretion of tumor necrosis factor-alpha from neuroglial cells stimulated with lipopolysaccharide*. *J Immunol*, 1994. **152**: p. 819-824.
344. Martin FC, Anton PA, Gornbein JA, Shanahan F, Merrill JE, *Production of interleukin-1 by microglia in response to substance P: role for a non-classical NK-1 receptor*. *J Neuroimmunol*, 1993. **42**: p. 53-60.
345. Esteve PO, Tremblay P, Houde M, St-Pierre Y, Mandeville R, *In vitro expression of MMP-2 and MMP-9 in glioma cells following exposure to inflammatory mediators*. *Biochim Biophys Acta* 1403:85-96. *Biochim Biophys Acta*, 1998. **1403**(1): p. 85-96.
346. Esteve PO, Chicoine E, Robledo O, Aoudjit F, Descoteaux A, Potworowski EF, St-Pierre Y, *Protein kinase C-zeta regulates transcription of the matrix metalloproteinase-9 gene induced by IL-1 and TNFalpha in glioma cells via NF-kappa B*. *J Biol Chem*, 2002. **277**: p. 35150-35155.
347. Nakano A, Tani E, Miyazaki K, Yamamoto Y, Furuyama J, *Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gliomas*. *J Neurosurg*, 1995. **83**: p. 298-307.
348. Saijo Y, Tanaka M, Miki M, Usui K, Suzuki T, Maemondo M, Hong X, Tazawa R, Kikuchi T, Matsushima K, Nukiwa T, *Proinflammatory cytokine IL-1 beta promotes*

- tumor growth of Lewis lung carcinoma by induction of angiogenic factors: in vivo analysis of tumor-stromal interaction.* J Immunol, 2002. **169**: p. 469-475.
349. Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C, *Macrophages and angiogenesis.* J Leukoc Biol, 1994. **55**: p. 410-422.
350. Voronov E, Shouval DS, Krelin Y, Cagnano E, Benharroch D, Iwakura Y, Dinarello CA, Apte RN, *IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis.* Proc Natl Acad Sci USA, 2003. **100**: p. 2645-2650.
351. Naganuma H, Sasaki A, Satoh E, Nagasaka M, Nakano S, Isoe S, Nukui H, *Modulation of transforming growth factor-beta secretion from malignant glioma cells by interleukin-1 beta.* Neurol Med Chir (Tokyo), 1996. **36**: p. 145-150.
352. Naganuma H, Sasaki A, Satoh E, Nagasaka M, Nakano S, Isoe S, Nukui H, *Down-regulation of transforming growth factor-beta and interleukin-10 secretion from malignant glioma cells by cytokines and anticancer drugs.* J Neurooncol, 1998. **39**: p. 227-236.
353. Yamanaka R, Tanaka R, Saitoh T, Okoshi S, *Cytokine gene expression on glioma cell lines and specimens.* J Neurooncol, 1994. **21**: p. 243-247.
354. Cross AK, Woodroffe MN, *Chemokine modulation of matrix metalloproteinase and TIMP production in adult rat brain microglia and a human microglial cell line in vitro.* Glia, 1999. **28**: p. 183-189.
355. Adachi K, Belser P, Bender H, Li D, Rodeck U, Benveniste EN, Woo D, Schmiegel WH, Herlyn D, *Enhancement of epidermal growth factor receptor expression on glioma cells by recombinant tumor necrosis factor alpha.* Cancer Immunol Immunother, 1992. **34**: p. 370+376.
356. Aloisi F, Ria F, Penna G, Adorini L, *Microglia are more efficient than astrocytes in antigen processing and in Th1 but not Th2 cell activation.* J Immunol, 1998. **160**: p. 4671-4680.
357. Aloisi F, De Simone R, Columba-Cabezas S, Penna G, Adorini L, *Functional maturation of adult mouse resting microglia into an APC is promoted by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interaction with Th1 cells.* J Immunol, 2000. **164**(4): p. 1705-1712.

358. Graeber MB, Bise K, Mehraein P, *CR3/43, a marker for activated human microglia: application to diagnostic neuropathology*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1994. **20**: p. 406-408.
359. Tran CT, Wolz P, Egensperger R, Kosel S, Imai Y, Bise K, Kohsaka S, Mehraein P, Graeber MB, *Differential expression of MHC class II molecules by microglia and neoplastic astroglia: relevance for the escape of astrocytoma cells from immune surveillance*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1998. **24**: p. 293-301.
360. Auf G, Carpentier AF, Chen L, Le Clanche C, Delattre JY, *Implication of macrophages in tumor rejection induced by CpG-oligodeoxynucleotides without antigen*. *Clin Cancer Res*, 2001. **7**: p. 3540-3543.
361. Carpentier AF, Xie J, Mokhtari K, Delattre JY, *Successful treatment of intracranial gliomas in rat by oligodeoxynucleotides containing CpG motifs*. *Clin Cancer Res*, 2000. **6**: p. 2469-2473.
362. Sharma MK, Mansur DB, Reifenberger G, Perry A, Leonard JR, Aldape KD, Albin MG, Emmett RJ, Loeser S, Watson MA, Nagarajan R, Gutmann DH, *Distinct genetic signatures among pilocytic astrocytomas relate to their brain region origin*. *Cancer Res* 2007;67:890–900. *Cancer Res*, 2007. **67**(3): p. 890-900.
363. Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, Su X, Liu Y, Jensen P, Magdaleno S, Dalton J, Calabrese C, Board J, Macdonald T, Rutka J, Guha A, Gajjar A, Curran T, Gilbertson RJ, *Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma*. *Cancer Cell* 2005;8:323–35. *Cancer Cell*, 2005. **8**(4): p. 323-335.
364. Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB, *Cancer stem cells in nervous system tumors*. *Oncogene*, 2004. **23**: p. 7267-7273.
365. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, Oh EY, Gaber MW, Finklestein D, Allen M, Frank A, Bayazitov IT, Zakharenko SS, Gajjar A, Davidoff A, Gilbertson RJ, *A perivascular niche for brain tumor stem cells*. *Cancer Cell*, 2007. **11**: p. 69-82.
366. Bachoo RM, Maher EA, Ligon KL, Sharpless NE, Chan SS, You MJ, Tang Y, DeFrances J, Stover E, Weissleder R, Rowitch DH, Louis DN, DePinho RA, *Epidermal growth factor receptor and Ink4a/Arf: convergent mechanisms governing terminal differentiation*

- and transformation along the neural stem cell to astrocyte axis.* Cancer Cell, 2002. **1**(3): p. 269-277.
367. Gaiano N, Nye JS, Fishell G, *Radial glial identity is promoted by Notch1 signaling in the murine forebrain.* Neuron, 2000. **26**: p. 395-404.
368. Molofsky AV, Slutsky SG, Joseph NM, He S, Pardal R, Krishnamurthy J, Sharpless NE, Morrison SJ, *Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing.* Nature, 2006. **443**: p. 448-452.
369. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH, *Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force.* Ann Neurol, 2005. **41**(2): p. 143-149.

SKRAĆENICE

As. gr. I-II,III-IV: astroцитom

CT : kompjuterska tomografija

NMR : nuklearna magnetna rezonanca

PPRF: paramedijalne pontine retikularne formacije

FLM : longitudinalni medijalni fascikulus

CNS : centralni nervni sistem

DIGP : difuzni intrinzični gliom ponsa

Gy : Grey

PET : pozitronska emisiona tomografija

CED : konvekcije poboljšane isporuke

BSG : brainstem gliom

VEGF : faktor rasta vaskularnog endotela

EGFR : faktora rasta epidermalnog receptora

RA : radijalna glija

MP : makrofag

MG : mikroglia

ITH : incidenca intratumorskih krvavljenja

PA : pilocitični astroцитom

PRILOG

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Никола Репец

број уписа _____

Изјављујем

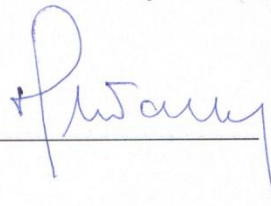
да је докторска дисертација под насловом

Упоредна анализа клиничко-редиолошке презентације, хистолошког налаза и оперативног исхода тумора можданог стабла

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 06.05.2016.



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Никола Репец

Број уписа _____

Студијски програм неурохирургија

Наслов рада Упоредна анализа клиничко-реадиолошке презентације,
хистолошког налаза и оперативног исхода тумора можданог стабла

Ментор Доц. Горан Тасић

Потписани Никола Репец

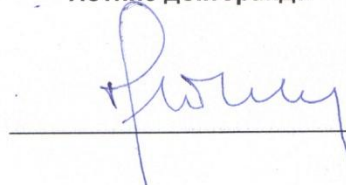
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 06.05.2016.

Потпис докторанда



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Упоредна анализа клиничко-редиолошке презентације, хистолошког налаза и
оперативног исхода тумора можданог стабла

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

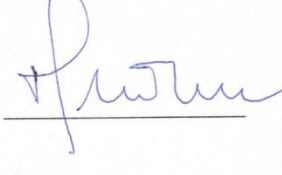
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 06.05.2016.

Потпис докторанда



BIOGRAFIJA

Dr Nikola Repac rođen je u Beogradu 17.05.1975.godine. Osnovnu školu i gimnaziju prirodno-matematičkog smera završio je u Beogradu.

Medicinski fakultet upisao je 1994.godine i diplomirao 2000.godine sa prosečnom ocenom 9,80. Stalno je zaposlen u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije od oktobra 2000.godine. Započeo je specijalizaciju iz neurohirurgije 2001.godine i specijalistički ispit položio 2009.godine.

Magistarsku tezu pod nazivom „**Intraduralni ekstramedularni tumori: klinčko-patološke korelacije, neurovizuelizacija i principi hirurškog lečenja**” odbranio je 2003.godine. Mentor je bio Prof. Dr Miloš Janićijević, a članovi komisije Prof. Dr Svetomir Ivanović (predsednik), Prof. Dr Eugen Slavik i Prof. Dr Vasilije Kalezić.

Dr Nikola Repac je kao autor i koautor do sada objavio 5 radova u časopisima na SCI listi, 13 radova u časopisima Medline bazi podataka, 3 rada u celini u zbornicima sa domaćih skupova i 19 izvoda u zbornicima sa međunarodnih skupova. Koautor je jednog poglavlja u udžbeniku i autor je jedne monografije.

Doktorska disertacija pod naslovom "**Uporedna analiza kliničko- radiološke prezentacije, histološkog nalaza i operativnog ishoda tumora moždanog stabla**" odobrena je 29.10.2013.godine. Za mentora je određen Doc. Dr Goran Tasić.