

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL
DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
NEUROCHIRURGIE**

TEZĂ DE DOCTORAT

-rezumat-

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MSC. ALEXANDRU VLAD CIUREA

Student-doctorand:

BOGACIU NICOLAE-ȘTEFAN

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL
DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
NEUROCHIRURGIE**

***OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN CORELAȚIE CU
PROGNOSTICUL ÎN GLIOAMELE DE GRAD MIC***

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. MSC. ALEXANDRU VLAD CIUREA**

**Student-doctorand:
BOGACIU NICOLAE-ȘTEFAN**

***„Să cercetăm cele ce s-au petrecut,
să cunoaștem cele prezente,
să aplicăm cele învățate.”***

- Hipocrate -

LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI

Abreviere/Simbol	Transcriere liberă	Transcriere în limba română
en		Limba engleză
e.n.		era noastră
FDG	fluoro-deoxyglucose	Fluoro-deoxiglucoză
ioMRI	Intraoperative magnetic resonance imaging	Imagistică prin rezonanță magnetică intraoperatorie
î.e.n.		înaintea erei noastre
mA		Mili-Amperi
mI	myo-inositol	mio-inozitol
mRS	modified Rankin Scale	Scala Rankin modificată
n/a	not available	informația nu este disponibilă
p		probabilitate
rCBV	Relative cerebral blood volume	Volumul sangvin cerebral relativ
ADC	Apparent diffusion coefficient	Coeficient de difuzie aparentă
ALDH1L1	aldehyde dehydrogenase 1 family member L1	
APC	adenomatous polyposis coli alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked gene	gena x-lincată a sindromului alfa-talasemiei/retard mintal
ATRX		biopsie
B		Indexul Barthel
Barthel index		lomustină
CCNU		colină
Cho	choline	chimioterapie
ChT		
CIMP	CpG island methylator phenotype	fenotip de metilare a insulelor CpG
CpG island		insulă CpG - secvență de ADN în care perechea citidină-guanină este mai frecventă decât în alte regiuni, unde p semnifică legătura fosfodiestică
Cr	Creatine	creatină
CT	computer tomography	tomografie computerizată
DAXX	death-domain associated gene	gena asociată domeniului morții
DFI-FT	diffuse tensor imaging fiber tracking technique	tehnică de tractografie
DWI	diffusion weighed imaging	imagistică prin rezonanță magnetică de difuzie
ECoG		electrocorticografie

ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Grupul Estic de Cooperare în Oncologie
EEG		electroencefalografie
EGFR	epidermal growth factor receptor	receptorul factorului de creștere al epidermului
EMA	epithelial membrane antigen	antigenul epitelial membranar
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery	transcriere indisponibilă
GABA	gamma-aminobutyric acid	acidul gamma-aminobutiric
GCS	Glasgow Coma Scale	Glasgow Coma Scale
GFAP	glial fibrillary acid protein	proteina acidă fibrilară glială
GTR	Gross Total Resection	Ablația macroscopică în totalitate
Gy	Gray	
GyE	Gray Equivalent	
Haz. Ratio	hazard ratio	riscul relativ
HMG-box	high mobility group box	
IDH	isocitrate dehydrogenase	izocitrat dehidrogenază
IHC		imunohistochimie
IMRT	Intensity modulated radiotherapy	Radioterapie cu intensitate modulată
IRM		imagistică prin rezonanță magnetică
Ki-67		proteină-marker de proliferare celulară
KPS	Karnofsky performance score	scorul de performanță Karnofsky
Lac	Lactate	lactat
LGG	low grade glioma	gliom de grad mic
LI	labeling index	index de etichetare
MBP	myelin basic protein	
MGMT	O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase	O-6-metilguanină-ADN- metiltransferaza
MMSE	Mini-mental state examination	Examinarea statusului mental
MRI	magnetic resonance imaging	imagistică prin rezonanță magnetică
MRS	magnetic resonance spectroscopy	spectroscopie prin rezonanță magnetică
NAA	n-acetylaspartate	n-acetilaspartat
NG2	Neural/glial antigen 2	
NOS	not otherwise specified	fără alte specificări
ORL		oto-rino-laringologie
OMS		Organizația Mondială a Sănătății
PCV		procarbazină+lomustină+vincristină
PDGFR- α	platelet-derived growthfactor receptor- α	

PET	positron emitting	
PLP	tomography	tomografie cu emisie de pozitroni
PWI	proteolipid protein 1	
RT	perfusion weighed	imagistică prin rezonanță magnetică de
SOX10	imaging	perfuzie
SPECT	SRY-related HMG-box	radioterapie
SRY	single photon emitting	
Std. Err.	computer tomography	tomografie computerizată cu emisia
STR	Sex determining region Y	unui singur foton
SUUB	standard error	deviația/eroarea standard
SXC	Subtotal resection	rezeecție subtotală
TMZ		Spitalul Universitar de Urgență
TP53		București
VEGF	cystine/glutamate antiporter	
WHO	system xc	sistemul de antiport cisteină/glutamat
_t	telomerase reverse	
	transcriptase	transriptaza inversa a telomerazei
	Tumor protein p53	temozolomidă
	Vascular endothelial	Proteina tumorală p53
	growth factor	Factor de creștere endotelial
	World Health Organisation	Organizația Mondială a Sănătății
		timpul de supraviețuire

INTRODUCERE

Motivația cercetării

În patologia neurochirurgicală, gliomele de grad mic (grade OMS I și II) au un loc aparte prin prisma faptului că evoluția lor naturală foarte lentă permite o supraviețuire prelungită în pofida caracterului infiltrativ al acestor tumori. Nu este astfel posibilă excizia în totalitate care să garanteze o vindecare completă, cu excepția gliomelor de grad I. Iar tratamentele alternative chirurgiei (radioterapia, chimioterapie) nu pot încă ținti cu exactitate toate celulele tumorale și, la fel de important, nu pot ținti doar celulele tumorale, astfel încât există suficiente efecte adverse care trebuie luate în considerare.²⁴

Cercetarea de față este motivată astfel:

- Absența unei cunoașteri clare și complete a management-ului **gliomelor de grad II OMS** – în aceste condiții am fost determinați să căutăm atât în literatura de specialitate, cât și în experiența personală, acele elemente care să ne indice cele mai bune metode de tratament, când trebuie acestea folosite, care sunt avantajele, dar și dezavantajele fiecărei terapii, prognosticul pe care îl putem oferi pacienților cu datele disponibile până în prezent și crearea premiselor pentru noi metode de abordare.
- Am găsit oportună realizarea acestei teze pentru că am considerat că va aduce plus-valoare în **practica clinică**, în progresul științific și noi perspective de cercetare.
- Pentru **practica clinică** am fost motivați de stabilirea unei **conduite terapeutice** optimizate pentru pacienții cu gliome de grad II într-un context incert și nestandardizat al tratamentului acestei afecțiuni.
- În ceea ce privește **progresul științific**, am fost motivați de consolidarea cunoștințelor descrise în literatura de specialitate și în mod special de testarea unor noi parametri pentru a-i identifica pe aceia care au potențialul de a influența prognosticul de o manieră semnificativă din punct de vedere statistic, astfel deschizând noi perspective de cercetare atât prin răspunsurile obținute cât și prin formularea unor noi întrebări.
- **Motivația** acestei cercetări reiese din necesitatea unor informații care să acopere lacunele existente în stadiul actual al cunoașterii management-ului gliomelor supratentoriale de grad II și a unei abordări optime, individualizate în funcție de parametrii fiecărui caz.

Importanță

Importanța temei reiese din starea de necesitate a unor practici care să împiedice evoluția naturală a bolii. Acestea ar permite îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții pacienților, dar și din eforturile desfășurate la nivel mondial de a dezvolta noi tehnici, noi instrumente, noi metode de diagnostic și urmărire, noi metode de abordare pentru a combate această afecțiune. Caracterul de noutate și actualitate al temei alese este relevat de faptul că cercetarea de față se încadrează în aceste eforturi globale aflate în continuă creștere, dar și într-o mică măsură de notorietatea acestei patologii în rândul populației.

Ipoteze

- Cercetările noastre s-au bazat pe ipoteza generală că tratamentul gliomelor de grad II nu este curativ, rolul său fiind de a crește supraviețuirea și calitatea vieții prin controlul progresiei tumorale și al simptomelor.
- Rezecția chirurgicală (macroscopic totală sau subtotală) și radioterapia sunt în prim-planul tuturor abordărilor efectuate pe această temă, chimioterapia având un rol secundar în management-ul **LGG (low-grade glioma = gliom de grad mic)**.
- Ca ipoteze de cercetare am considerat efectul reducerii volumului tumoral (prin excizia chirurgicală) asupra controlului simptomelor, efectul de inhibare al **radioterapiei** asupra creșterii tumorale.

Obiective

În cadrul acestei cercetări ne-am propus mai multe obiective:

- evaluarea impactului factorilor clinici și paraclinici asupra prognosticului pacienților,
- evaluarea impactului rezecției chirurgicale (totale, subtotale, biopsie) asupra prognosticului (cu mențiunea că scopul chirurgiei este rezecția maximală în condiții de siguranță – „**maximal safe resection**”),
- evaluarea impactului **radioterapiei** asupra prognosticului,
- evaluarea impactului chimioterapiei asupra prognosticului,

- evaluarea impactului asocierii de tratamente asupra prognosticului,
- evaluarea eficienței și fiabilității metodelor imagistice de diagnostic și urmărire,
- evaluarea impactului caracterelor histologice asupra prognosticului,
- evaluarea impactului stării clinice asupra prognosticului,
- evaluarea impactului tratamentelor asupra controlului simptomelor.

Metode

Ca metodă de cercetare am ales efectuarea unui studiu retrospectiv descriptiv de cohortă. Am colectat date dintr-un singur centru (Spitalul Universitar de Urgență București) care au fost consemnate într-o bază de date Excel într-o formă codificată care să permită analiza statistică ulterioară: date legate de examenul neurologic, rezultatele examinărilor paraclinice, intervențiile efectuate, urmărirea clinico-imagistică. Colectarea datelor a fost efectuată prin analiza documentelor medicale. Analiza statistică a datelor a fost efectuată atât cu ajutorul Microsoft Excel cât și cu ajutorul Stata13. Ca metode statistice de analiză am folosit Cox proportional hazards model, curbe de supraviețuire Kaplan-Meier asociate cu teste Log-rank, medii, mediane, valori maximum și minimum.

Structura tezei

Lucrarea conține o parte generală și o parte specială. După studiul literaturii de specialitate am elaborat în partea generală cunoștințele actuale despre gliomele de grad II. Aceasta se întinde pe trei capitole după cum urmează: primul capitol care prezintă generalități despre gliomele de grad II, al doilea capitol (la rândul lui subîmpărțit în 3 subcapitole) care descrie boala și în principal evoluția naturală a acesteia) și un al treilea capitol (cu 5 subcapitole) în care se prezintă strategiile de management cunoscute în prezent pentru tratamentul gliomelor de grad II și rezultatele acestora.

Rezultatele obținute, discuțiile, concluziile și contribuțiile personale le-am elaborat în partea specială pe care am împărțit-o în 9 capitole. Primul capitol din această parte (capitolul **Error! Reference source not found.**) prezintă ipotezele de lucru și obiectivele generale ale cercetării. În capitolul **Error! Reference source not found.** am detaliat metodologia generală a cercetării, aplicabilă pentru toate studiile ulterioare prezentate în capitolele

1,2,3,4,5,6. Fiecare capitol are un subcapitol destinat prezentării ipotezei de lucru și obiectivelor specifice, unul de rezultate și unul de discuții. În capitolul 12 am sintetizat concluziile cercetării, avantajele și dezavantajele, chestiunile la care nu am răspuns prin cercetarea noastră, orientarea viitoare a cercetării precum și contribuțiile personale.

Caracterul interdisciplinar

Cercetarea de față a necesitat însușirea și folosirea cunoștințelor din multiple domenii medicale: neurochirurgie, oncologie, radiologie și imagistică, biostatistică medicală ceea ce conferă un caracter interdisciplinar.

Limitele

Fiind un studiu retrospectiv, există câteva limitări ale acestei cercetări. Anumite detalii statistice nu pot fi determinate și există riscul ca selecția pacienților să fie părtinitoare, în special când vorbim despre expunerea la un anumit tratament. Cazurile au fost evaluate în perioade de timp diferite, astfel există posibilitatea ca riscul relativ pentru boala studiată (**gliomul de grad mic**) să fie diferit în funcție de perioada în care pacienții au fost diagnosticați. Numărul de pacienți poate fi de asemenea un neajuns, dar având în vedere că am studiat o maladie rară, alegerea acestui tip de studiu este totuși oportună.

PARTEA GENERALĂ

Termenul „**gliom de grad mic**” (english: **low-grade glioma**) cuprinde acele tumori primare ale sistemului nervos central care au caractere histologice benigne, aici referindu-ne la ratele mici de proliferare și neoangiogeneză. În pofida naturii histopatologice a acestor tumori, comportamentul este unul agresiv prin capacitatea lor infiltrativă.^{29–32}

Epidemiologie și clasificări

Incidența anuală a gliomelor de grad mic este de 1,3-2,1 cazuri pediatrice la 100000 de locuitori și de 9,1-12,5 cazuri între adolescenți și adulți la 100000 de locuitori. Vârsta mediană la diagnostic este de 35 de ani cu predominanță masculină.^{33,34}

Deși după clasificarea OMS aceste gliome de grad mic cuprind atât tumorile de grad I cât și pe cele de grad II, de obicei, în literatură când se discută despre **low-grade glioma** se face referire doar la tumorile de grad II din cauza faptului că cele de grad I au un comportament diferit pentru care este nevoie de o abordare diferită.^{29–32}

Tabelul 1.1 Clasificarea OMS 2016 a gliomelor de grad II în funcție de fenotip și caracterele genetice. Adaptare după Luys² și Wesseling³⁵.

Analiza genetică			IDH1/IDH2	Codeleție 1p/19q
Fenotip	Astrocitar	Astrocitom NOS	nedeterminat	nedeterminat
		Astrocitom IDH-wildtype	wildtype	absentă
		Astrocitom IDH-mutant, fără codeleție 1p/19q	mutant	absentă
	Oligoastrocitar	Oligoastrocitom NOS	nedeterminat	nedeterminat
	Oligodendrogliom	Oligodendrogliom IDH – mutant cu codeleție 1p/19q	mutant	prezentă
		Oligodendrogliom NOS	nedeterminat	nedeterminat

Caracteristică pentru gliomele de grad mic este creșterea lentă. Pacienții sunt diagnosticați frecvent în a treia decadă de viață și există o ușoară predominanță masculină.^{29,36–38}

Gliomele de grad II sunt tumori slab delimitate atât pe investigațiile imagistice cât și morfopatologic. La nivel celular se observă întrepătrunderea celulelor normale cu cele tumorale. Aspectul microscopic este de hiper celularitate cu atipii și mitoze rare. Lipsesc caracterele de malignitate: proliferare endotelială și necroză.^{8,15,17-25}

S-a observat prin studiile moleculare că toate oligoastrocitoamele aparțin fie de grupul oligodendrogliomelor, fie de grupul astrocitoamelor și toate tumorile ar trebui încadrate ca atare, dar noua clasificare **OMS din 2016** permite folosirea denumirii de oligoastrocitom NOS (not otherwise specified) pentru acele cazuri când nu s-a efectuat **analiza genetică** a tumorii sau când aceasta a fost efectuată, dar nu este vădită.^{8,15,17-25}

Imunohistochimia (**IHC**) contribuie la o descriere mai detaliată a țesutului tumoral prin colorarea țintită cu ajutorul anticorpilor a unor antigene specifice din specimenul preparat. Acest procedeu poate confirma prezența țesutului tumoral când există dubii la analiza microscopică inițială a specimenului.^{8,15,17-25}

Un marker de interes crescut este **Ki-67**. Pentru gliomele difuze, se folosește un index LI (**Ki-67** labeling index) care de regulă are o valoare sub 5% pentru cele de grad II și mai crescut pentru cele de grad mare. Trebuie luat în considerare faptul că **Ki-67 LI** crește de asemenea în cazul în care există infiltrat inflamator și proliferare endotelială.^{8,15,17-25}

Biologia moleculară, introdusă în clasificarea OMS 2016, descrie din punct de vedere genetic gliomele de grad mic, câteva gene fiind de interes deosebit pentru stabilirea prognosticului. Mutațiile genelor care codifică izocitrat dehidrogenaza, **IDH1** sau **IDH2** au loc cel mai frecvent la nivelul codonului 132 al genei **IDH1**, mutația incriminată fiind înlocuirea argininei cu histidină (**R132H**). La nivelul genei **IDH2** mutațiile au loc la nivelul codonului 172.^{8,15,17-25}

O altă anomalie la nivel genetic descoperită în gliome este la nivelul lungimii telomerilor, responsabile fiind mutațiile proteinelor codificate de genele **ATRX** (alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked) sau **DAXX** (death-domain associated). Aceste mutații sunt prezente în majoritatea astrocitoamelor IDH-mutante, dar în foarte mică măsură la astrocitoamele IDH-wildtype și oligodendrogliome IDH-mutante.^{8,15,17-25}

Este de reținut faptul că oligodendrogliomele și astrocitoamele au căi diferite de dezvoltare, codeleția 1p/19q fiind implicată în oncogeneza tumorilor oligodendrogliale. Cu toate acestea, există și elemente cum ar fi delețiile de pe cromozomii 9p, 10 și amplificarea EGFR în tumorile de grad înalt care demonstrează o cale comună către transformarea malignă. Importanța analizei genetice a **gliomului de grad mic** stă în faptul că s-a observat că tumorile IDH-mutant, la fel și cele la care este prezentă codeleția 1p/19q au prognostic mai favorabil. Totodată codeleția 1p/19q și mutația IDH evocă un răspuns mai bun la **chimioterapie și chimio-radioterapie**.^{8,15,17-25}

Evoluția naturală a bolii este marcată de o creștere variabilă, dar continuă a volumului tumoral în pofida manifestărilor aparent benigne, care în medie are o valoare de **patru milimetri pe an**. Dimensiunea luată în calcul la această măsurătoare este diametrul cel mai mare al tumorii, așa cum este el apreciat de regulă pe secvențele FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) de imagistică prin rezonanță magnetică. Este important de urmărit această măsurătoare în dinamică, pentru că o creștere mai rapidă (de mai mult de **opt milimetri pe an**), este asociată cu manifestări mai agresive, inclusiv transformare malignă. O altă dimensiune luată în calcul la evaluarea gliomelor de grad mic este volumul tumoral care este asociat și el cu aceleași evenimente. Este de menționat că în ceea ce privește creșterea tumorală, a fost observată o accelerare a acesteia la pacientele însărcinate, alături de favorizarea transformării maligne și de creșterea frecvenței crizelor de epilepsie.^{29,76}

Tabloul clinic este reprezentat de crize de epilepsie, deficite neurologice motorii și senzitive, alterarea stării de conștiență, tulburări neurocognitive, tulburări de coordonare, afectări ale nervilor cranieni, tulburări neuro-endocrine, tulburări sfincteriene.⁷⁷

Evoluția naturală a bolii poate fi împărțită în trei faze, în ordine cronologică: una subclinică, una simptomatică și una de progresie.⁸⁹

Mai mulți factori pot influența supraviețuirea, fie că vorbim de factori care țin de pacient sau de tumoră. **Pignatti et al** au identificat o serie de factori cu o importanță deosebită, creându-se conceptul de *criterii Pignatti*: histologie, dimensiune, extindere, vârstă.⁹¹⁻⁹³

Au fost identificați și alți factori care să influențeze prognosticul: s-a constatat că și starea clinică a pacientului evaluată prin diverse scale de performanță și dizabilitate neurologică (Karnofsky, Rankin, Rankin modificat, ECOG – Eastern Cooperative Oncology

Group) influențează în mod semnificativ prognosticul. Astfel, un scor Karnofsky de 70 sau mai mare, a fost asociat cu un prognostic mai bun. Prezența deficitelor neurologice la diagnostic, precum și a prizei de contrast pe examinările imagistice înainte de inițierea tratamentului, au fost asociate cu un prognostic mai prost..⁹¹⁻⁹³

Printre factorii de prognostic pozitiv pentru păstrarea unei calități bune a vieții au fost identificați statusul socio-economic și localizarea tumorii în emisferul cerebral drept. De cealaltă parte, sindromul depresiv și crizele de epilepsie au influențat negativ calitatea vieții.^{97,98}

Rezecția chirurgicală maximală realizată în condiții de siguranță („maximal safe resection”) pentru pacient este bine tolerată și poate îmbunătăți calitatea vieții prin controlul simptomelor.⁹⁹⁻¹⁰⁴

Având în vedere evoluția naturală lungă și indolentă a acestor tumori, unii medici preferă, de exemplu, o abordare „așteaptă și urmărește” (en. „wait and see”) în care pacientul este urmărit îndeaproape cu evaluări clinico-imagistice frecvente.^{8,9,15,16,34-43}

Tratamentul chirurgical al gliomelor de grad mic nu este un tratament curativ din cauza caracterului infiltrativ al acestor tumori, obiectivul urmărit fiind reducerea volumului tumoral. Ipotezele spun că prin citoreducție se obțin: scăderea presiunii intracraniene, scăderea riscului de progresie și transformare malignă, controlul simptomelor (în mod special al crizelor de epilepsie). Neurochirurgii au căutat să maximizeze gradul de **rezecție chirurgicală („maximal safe resection”)** pentru a atinge obiectivele menționate, fiind dezvoltate o serie de tehnologii pentru îndeplinirea obiectivului.¹¹⁷

Majoritatea publicațiilor din literatură au concluzionat că intervenția chirurgicală timpurie în comparație cu strategia „watchful waiting” crește supraviețuirea pacienților.^{131,132,134}

Obiectivul **radioterapiei** în tratamentul gliomelor de grad mic este controlul local prin care urmărim întârzierea dezvoltării tumorii și a transformării maligne. Pentru atingerea acestui scop au fost încercate mai multe doze de la 45 până la 64,8 Gray, însă nu s-a observat o diferență semnificativă a rezultatelor urmărite în funcție de doză. Alegerea dozei de iradiere trebuie să țină cont de faptul că aceasta trebuie să fie eficientă, adică radioterapia să-și îndeplinească scopul menționat mai devreme, dar și sigură astfel încât pacientul să fie afectat de cât mai puține din efectele toxicității acesteia. De regulă se consideră că o doză de

50-54 Gray fracționată în 30 de ședințe este suficientă și destul de sigur de administrat. Se preferă administrarea de doze mai mici pentru a evita pe cât posibil efectele toxice.^{171,172}

0.1. Chimioterapia

Tratamentul adjuvant prin **chimioterapie** al gliomelor de grad mic se efectuează de regulă fie cu temozolomide (**TMZ**) fie cu combinația clasică procarbazine + CCNU (lomustine) + vincristine (**PCV**). Alte substanțe care au mai fost studiate în tratamentul gliomelor de grad mic sunt: Everolimus, Mebendazol, Bevacizumab.

Este totuși de notat că pacienții ale căror tumori sunt susceptibile la **chimioterapie** sunt chiar aceia la care medicii sunt reticenți în a administra tratamentul din cauza efectelor adverse cauzate de toxicitatea acestuia în condițiile în care au în față pacienți cu stare clinică bună și prognostic favorabil.²⁰¹

A fost observat că administrarea unui **inhibitor de enzimă IDH** produce scăderea în volum, așa cum a fost măsurată pe investigațiile imagistice, a leziunilor. A fost remarcat că răspunsul a fost mai bun în cazul tumorilor care nu aveau priză de contrast pe investigațiile imagistice. Deși rezultatele par impresionante, datele sunt încă puține.²¹⁶⁻²¹⁸

Tratamentele complementare se adresează controlului simptomelor, reeducării funcțiilor neurologice alterate, reintegrării sociale.^{77,220}

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Contribuții privind importanța rezecției chirurgicale a gliomelor de grad II

- Obiectivele intervenției chirurgicale sunt reducerea masei tumorale și obținerea unui specimen histopatologic pentru diagnostic, fără a fi însă un tratament curativ. Efectele așteptate ale rezecției chirurgicale sunt creșterea supraviețuirii, controlul simptomelor și întârzierea progresiei bolii și a transformării maligne.
- Rezultatele obținute prin cercetarea de față ne arată că **rezecția chirurgicală** cât mai cuprinzătoare extinde semnificativ supraviețuirea globală.
- Pe termen lung cei la care s-a practicat **rezecție chirurgicală** au avut un prognostic mai favorabil, evidențiindu-se dintre aceștia pacienții la care s-a practicat ablația macroscopică totală. Totuși acest rezultat nu a avut semnificație statistică.
- Localizarea într-o zonă elocventă a fost un factor de prognostic favorabil pentru supraviețuirea fără recidiva bolii cu un risc cu până la 75% mai mic față de localizarea într-o zonă ne-elocventă.
- Originea astrocitară a tumorilor a fost un factor important în apariția recidivei cu un risc de 3,25 ori mai mare decât în cazul tumorilor cu origine oligodendroglială, iar vârsta a crescut riscul de recidivă cu 4% în fiecare an scurs de la diagnostic.
- Pacienții la care a fost constatată recidiva bolii au fost urmăriți în medie 30 de luni după eveniment după care au fost pierduți din urmărire.
- Pe termen scurt **rezecția chirurgicală** a fost asociată cu un risc crescut de transformare malignă față de **biopsie**, dar pe termen lung raportul s-a inversat.
- Scorul Karnofsky la diagnostic care pentru fiecare increment a fost asociat cu de două ori mai multe evenimente.
- Prognosticul funcțional a fost mai bun la pacienții la care s-a practicat **rezecție chirurgicală**, neexistând mari diferențe între ablația macroscopică totală și cea subtotală.
- Supraviețuirea fără malignizare pe toată perioada de urmărire (aproximativ 18 ani), a scăzut până la 40% pentru astrocitoame și nu mai puțin de 85% pentru oligodendroglioame.

2. Contribuții privind importanța radioterapiei în tratamentul gliomelor de grad mic

- În studiul nostru nu am reușit să identificăm din variabilele analizate, factori care să influențeze semnificativ supraviețuirea globală. Timp de 5 ani pacienții tratați **precoce**, tardiv sau netratați au avut curbe de supraviețuire asemănătoare (probabilitate de 90-100%). După 5 ani constatările noastre au fost că pacienții tratați tardiv cu **radioterapie** au avut un prognostic nefavorabil cu o probabilitate de supraviețuire care a scăzut la 50%, față de pacienții care au beneficiat de **radioterapie precoce** care împreună cu cei netratați au avut curbe de supraviețuire apropiate timp de 10 ani (90-100%). După acest interval, probabilitatea de supraviețuire a pacienților tratați **precoce** a rămas neschimbată, iar cea a celor netratați a scăzut la aproximativ 50%.

- Probabilitatea de supraviețuire până la 6 ani de la urmărire a fost 75% pentru pacienții cu sub-tip histologic oligodendrogliar, iar la cei cu sub-tip histologic astrocitar a fost de 100% pentru aceeași perioadă. După acest interval, nu au mai existat date pentru pacienții cu sub-tip oligodendrogliar, iar probabilitatea de supraviețuire globală pentru cei cu sub-tip astrocitar tratați cu **radioterapie** a scăzut până la aproximativ 75% păstrându-se constantă până la aproximativ 19 ani de urmărire.

- S-a păstrat un tipar asemănător și în ceea ce privește supraviețuirea fără recidiva bolii, unde curbele de supraviețuire ale pacienților tratați **precoce** și celor netratați au avut o evoluție asemănătoare (probabilitate de supraviețuire fără recidiva bolii cu tendință de platou între 35-50% la 5 ani jumătate), în timp ce pacienții tratați tardiv au avut o evoluție nefavorabilă (probabilitate de supraviețuire fără recidiva bolii cu tendință constant descendentă până la 0% la 5 ani jumătate).

- Prognosticul nefavorabil al pacienților tratați tardiv cu **radioterapie** poate fi explicat de faptul că tratamentul a fost folosit când situația pacienților era deja foarte avansată.

- Tipul histologic a avut un rol important și când am studiat supraviețuirea fără recidiva bolii, astfel: tipul astrocitar a avut un risc de 4 ori mai mare de a recidiva ca tipul oligodendrogliar.

- În ceea ce privește rezultatele regresiei multiple, s-a remarcat că vârsta a fost semnificativ asociată cu un risc crescut de recidivă a bolii. Pentru fiecare an înaintat, riscul

de recidivă a crescut cu 5%. Localizarea tumorii, tipul histologic și radioterapia nu au avut o influență individuală semnificativă pentru recidiva bolii în lotul nostru.

- Însă, după efectuarea regresiei multiple, am remarcat că localizarea tumorii într-o zonă elocventă a creierului a fost asociată cu până la 75% mai puține recidive, rezultat ce poate părea contraintuitiv, dar poate fi explicat de faptul că afectarea unei zone elocvente a produs deja modificări în statusul neurologic încă de la diagnosticul bolii, acestea menținându-se constante pe tot parcursul urmăririi. Prin urmare la consulturile ulterioare, respectivele manifestări nu au fost considerate ca apărute de noi.

- La analiza supraviețuirii fără transformare malignă în funcție de **radioterapie** am constatat că pacienții care au beneficiat de **radioterapie** tardivă au avut un prognostic nefavorabil cu 0% supraviețuire fără transformare malignă la aproximativ 5 ani jumătate, pe când pacienții **radiotratați precoce** și cei netratați au avut curbe apropiate cu probabilitate de supraviețuire între 50-70%, cu o tendință de platou începând după aproximativ 5 ani de la urmărire, dar testul de semnificație statistică nu a avut valori care să valideze rezultatul.

- La analiza univariată și scorul Karnofsky la diagnostic și tipul histologic au avut semnificație statistică pentru transformarea malignă.

- Regresia multiplă a arătat că scorul Karnofsky la diagnostic și-a păstrat valoarea: pentru fiecare increment al acestuia, riscul de transformare malignă a crescut de aproximativ 2 ori.

- Tipul histologic a rămas și el semnificativ în contextul asocierii celor patru variabile, analiza arătând un risc de aproximativ 15 ori mai mare de transformare malignă pentru subtipul astrocitar față de cel oligodendrogial.

- În ceea ce privește prognosticul funcțional, pacienții tratați cu **radioterapie precoce** au avut un prognostic favorabil cu supraviețuire funcțional-independentă de 100% până la aproximativ 18 ani, față de pacienții tratați tardiv și cei netratați care au avut o probabilitate de supraviețuire apropiată de 70% la 5 ani.

- La regresia multiplă a fost identificată vârsta la diagnostic ca factor de risc pentru prognosticul funcțional cu o creștere cu 7% a riscului de a deveni dependent funcțional pentru fiecare an adăugat.

- Concluzia majoră a acestui studiu este că **radioterapia precoce** este un instrument important în management-ul **gliomelor de grad mic**. Există, bineînțeles, neajunsuri ale folosirii acestui tratament, dar odată cu curgerea timpului și cu cercetări susținute în domeniu, precum cea de față, s-au dovedit a fi din ce în ce mai restrânse.

3. Contribuții privind importanța chimioterapiei în management-ul gliomelor de grad II

- Atunci când am analizat individual chimioterapia nu am identificat o influență semnificativ statistică asupra end-point-urilor pe care le-am studiat. Cu toate acestea am putut face câteva observații interesante pe graficele realizate.
- Pacienții tratați cu **chimioterapie** au avut un prognostic vital mai bun față de pacienții netratați doar după 11 ani de urmărire, până la acest moment probabilitățile de supraviețuire fiind similare pentru cele două categorii de pacienți.
- Supraviețuirea fără recidiva bolii a urmat tendințe similare atât pentru pacienții tratați cât și pentru cei netratați, la fel a fost și în cazul transformării maligne și prognosticului funcțional.
- Pentru supraviețuirea globală nu am descoperit variabile cu semnificație statistică nici la analiza univariată nici la regresia multiplă.
- Recidiva bolii a fost influențată individual de tipul histologic, fiind remarcat la regresia multiplă că sub-grupul de tumori cu origine astrocitară a suferit recidive de 3 ori mai frecvent decât sub-grupul tumorilor cu origine oligodendroglială.
- Înaintarea în vârstă a adus o augmentare de 5% anual la riscul de recidivă, iar pacienții cu tumori localizate în zone elocvente au suferit recidive cu o frecvență de până cu 76% mai mică.
- Transformarea malignă a avut o evoluție similară indiferent de administrarea sau nu a chimioterapiei. Timp de 5 ani au fost consemnate evenimente de ambele ramuri ale lotului de studiu cu o frecvență constantă și similară între cele 2. Analogia s-a păstrat și după 5 ani cu supraviețuire de ambele părți în jur de 50% și evoluție constantă a curbelor de supraviețuire.
- Scorul Karnofsky la diagnostic a fost singurul identificat a influența transformarea malignă la regresia multiplă ce a cuprins ca variabile asociate tipul histologic, volumul tumoral și chimioterapia.
- Contraintuitiv, un status funcțional mai bun a fost asociat cu un risc de 2 ori mai mare de transformare malignă pentru fiecare increment. O explicație posibilă ar fi că pacienții cu status funcțional mai bun au fost tratați mai conservator, prin urmare transformarea malignă s-a produs mai curând.

4. Contribuții privind importanța asocierilor de tratamente

- În ceea ce privește supraviețuirea globală rezultatele cele mai bune și cele mai de durată au fost în cazul utilizării unei strategii agresive care a cuprins întregul arsenal de care s-a dispus în tratarea acestei patologii: **rezeecție chirurgicală** completă, **radioterapie** și **chimioterapie**.

- Am observat un aport mare adus de **radioterapie** în cazul pacienților care doar au fost biopsiați, cu o supraviețuire globală păstrată la 100% până la 5 ani. În cazul rezeecției subtotale, perioadele de urmărire similare de aproximativ 5 ani pentru toți pacienții, nu au părut să fie influențate de tratamentele adjuvante.

- În cazul rezeecției chirurgicale totale, efectul terapiilor adjuvante a fost observat mai cu seamă după aproximativ 8 ani când acestea au menținut supraviețuirea globală la 100% față de pacienții la care nu s-a practicat decât intervenția chirurgicală, în cazul cărora supraviețuirea a scăzut la 50%.

- Supraviețuirea fără recidiva bolii a fost influențată evident doar la pacienții la care s-a practicat rezeecția subtotală. Însă asocierea de **radio-chimioterapie** nu a avut un aport suplimentar.

- Pentru supraviețuirea fără transformare malignă rezultatele nu au avut semnificație statistică, dar am observat că aceasta a fost întârziată în cazul pacienților la care s-a practicat biopsie și **radioterapie**, rezeecție subtotală și **radioterapie** sau rezeecție subtotală și **radio-chimioterapie**. La pacienții la care s-a practicat **rezeecția chirurgicală** totală, efectul a fost invers.

- Prognosticul funcțional pe 5 ani a fost și el îmbunătățit de terapiile adjuvante, mai cu seamă în cazul în care a fost asociat rezeecției chirurgicale, fie ea subtotală sau totală.

- Rezultate mai notabile sunt cele ale cazurilor la care s-a practicat ablația chirurgicală totală, unde prognosticul a fost mai nefast pe măsură ce au fost adăugate terapiile adjuvante, fapt ce poate fie explicat la fel ca în cazul recidivei bolii de selecția părintitoare a pacienților: pacienți cu evoluție agresivă – tratament agresiv.

- Rezultatele care au surprins au fost cele legate de prognosticul funcțional. Am putut observa că acesta a fost mult mai bun pe măsură ce au fost folosite mai multe metode de tratament asociate. Acest fapt poate fi explicat de controlul bun al simptomelor obținut prin diversele terapii.

5. Contribuții privind importanța biologiei moleculare în management-ul gliomelor de grad II

- Am putut face câteva observații interesante legate de importanța markerilor genetici în stabilirea prognosticului pacienților cu gliome de grad II, în ciuda numărului mic de pacienți ce au beneficiat de acest bilanț.
- Cel mai surprinzător a fost transformarea malignă precoce a unui pacient tânăr, cu status funcțional bun, cu volum tumoral relativ redus, tumoră localizată în zonă ne-elocventă, cu mutație IDH și metilare MGMT pe un sub-tip histopatologic de tumoră cu origine astrocitară. Așadar, în ciuda tuturor elementelor care ar fi pledat pentru un prognostic favorabil, cel mai influent factor prognostic a fost cel al sub-tipului histologic astrocitar despre care am observat în studiul nostru (în concordanță cu datele din literatură) că este un factor de risc foarte important atât pentru recidivă cât și pentru transformarea malignă.
- Pe de altă parte, am observat o involuție a masei tumorale pe imagistica cerebrală după **radioterapie**, atât pentru pacientul la care s-a practicat rezecția subtotală cât și la cel la care s-a practicat doar biopsie.

6. Contribuții privind valoarea diagnostică a imagisticii cerebrale

- În primul rând trebuie precizat faptul că prin diagnostic imagistic la pacienții noștri am vrut să sugerăm „suspiciune de leziune glială de grad II”, iar nu eventualele sub-tipuri histologice (astrocitom, oligodendrogliom etc).
- Am putut observa în această serie că procentul de cazuri diagnosticate imagistic și confirmate a crescut pe măsură ce tehnologiile de examinare au progresat.
- Chiar dacă în prezentul studiu am urmărit doar confirmarea diagnosticului grosier de gliom de grad II, există posibilitatea de a aprofunda acest diagnostic inclusiv până la a prezice markeri genetici (cum este cazul detectării 2-hidroxiglutaratului prin spectroscopie IRM, un oncometabolit al izocitratdehidrogenazei).
- Dezvoltarea tehnicilor de imagistică a adus cu sine mai mult decât posibilitatea evaluării întinderii leziunilor. Un alt mare aport a fost chiar posibilitatea introducerii strategiei de expectativă și urmărire („**wait and see**”). Trecerea de la tehnica tomografiei

computerizate (mai dăunătoare din cauza radiațiilor emise și mai puțin fidelă) la tehnicile IRM a permis studierea frecventă cu acuratețe și siguranță a leziunilor gliale de grad II.

- În situații excepționale, un bilanț imagistic corect ar putea elimina imperiozitatea diagnosticului histopatologic prin prelevare de țesut tumoral, astfel permițând inițierea tratamentului, chiar în absența unui specimen studiat în laborator.

7. Concluzii și contribuții personale

Concluzii

- Unul din primele obiective ale acestui studiu, pe care l-am și îndeplinit de altfel, a fost constituirea unui lot de pacienți omogen care să permită compararea rezultatelor cu cele din literatură.

- Comparând datele demografice cu cele găsite în alte lucrări, am remarcat o bună concordanță, având o vârstă medie la diagnostic de aproximativ 40 de ani și o distribuție pe sexe M:F = 1,3:1.

- Am putut demonstra că gradul de **rezecție chirurgicală** este direct proporțional cu supraviețuirea și că terapiile adjuvante contribuie la îmbunătățirea prognosticului vital în mod special, dar și în ceea ce privește recidiva bolii și păstrarea unui status funcțional independent.

- Am identificat în cadrul modelelor Cox de regresie multiplă a hazardelor proporționale ca factori de risc semnificativi pentru recidiva bolii vârsta înaintată și sub-tipul histologic de astrocitom.

- Tipul histologic a fost un factor de risc individual semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea fără transformare malignă, sub-tipul astrocitar prezentând un risc mai mare de malignizare față de sub-tipul oligodendrogial.

- Pacienții la care s-a practicat **rezecție chirurgicală** au părut să aibă un prognostic funcțional mai bun, dar rezultatul nu a avut semnificație statistică.

- Am descoperit că prognosticul funcțional a fost semnificativ mai bun la pacienții la care radioterapia a fost administrată precoce față de cei la care a fost administrată tardiv.

- Terapiile adjuvante (în special radioterapia) au îmbunătățit semnificativ și supraviețuirea fără recidiva bolii, mai ales la pacienții la care nu s-a practicat **rezecție chirurgicală**.

- Am observat în cercetarea noastră, deși fără semnificație statistică, că **rezecția chirurgicală** și mai cu seamă ablația macroscopică în totalitate a glioamelor de grad II a fost asociată cu o supraviețuire fără recidivă a bolii mai bună.

- Nu am putut realiza teste statistice legate de supraviețuirea după recidiva bolii, dar cu toate acestea am putut urmări pacienții interesați, după recidivă, pentru încă 30 de luni în medie.

- La fel ca în cazul recidivei bolii, nu am avut semnificație statistică pentru descoperirea noastră privind prevenirea transformării maligne la pacienții la care s-a practicat **rezecție chirurgicală**.

- Am remarcat că, cu cât scorul Karnofsky a fost mai bun, cu atât șansa de a apărea un eveniment de tip transformare malignă a fost mai mare (de aproximativ 2 ori pentru fiecare increment al scorului).

- Nu am obținut semnificație statistică pentru creșterea supraviețuirii globale în cazul administrării precoce a **radioterapiei**.

- Nu am obținut semnificație statistică pentru diferențele importante între administrarea **precoce** sau tardivă a **radioterapiei** atât pentru supraviețuirea fără recidiva bolii cât și pentru cea fără transformare malignă.

- Am observat că, în cadrul sub-grupului de pacienți la care s-a practicat **radioterapie**, cei la care aceasta s-a administrat **precoce** au avut un prognostic funcțional favorabil față de cei la care s-a administrat tardiv.

- Chimioterapia nu a influențat semnificativ niciunul din end-point-uri atunci când a fost analizată individual, dar s-a demonstrat eficiență în asociere cu radioterapia atât la pacienții la care s-a practicat **rezecție chirurgicală**, cât și la cei la care s-a practicat doar biopsie. Influența asocierii ei a fost semnificativă în cazul supraviețuirii globale, a celei fără recidiva bolii și a păstrării unui status funcțional independent, dar fără semnificație statistică în cazul transformării maligne, unde aportul a fost oricum minim dacă a existat.

- Am avut un interes deosebit pentru studierea volumului tumoral ca factor de risc pentru end-point-urile studiate, dar nu am reușit să obținem rezultate cu semnificație statistică.

- Am reușit să evidențiem prin cercetarea noastră utilitatea și totodată necesitatea folosirii tehnologiilor imagistice „high-end” în stabilirea diagnosticului și prognosticului gliomelor de grad II.
- Am putut constata prin tehnicile de **biologie moleculară** că există anumiți markeri genetici (mutația genei IDH, metilarea promotor-ului genei MGMT) a căror prezență este asociată în mod obișnuit cu un prognostic mai favorabil și responsivitate mai bună la tratament (în special **radioterapie**), dar și că prezența acestora nu garantează o evoluție mai benignă.

Avantajele, dezavantajele și limitele proiectului de cercetare

- Au existat anumite limitări tehnice în special la începutul perioadei de urmărire a pacienților când nu exista disponibilitatea pe scară largă a mai multor tehnologii. De exemplu, urmărirea imagistică s-a realizat în mare măsură la începutul perioadei de urmărire doar prin tomografie computerizată cu substanță de contrast, neexistând disponibile la scară largă tehnologiile de rezonanță magnetică. Dar odată cu creșterea disponibilității tehnologiei IRM nu a apărut din păcate și posibilitatea examinării prin tehnologiile high-end (DWI, PWI, spectroscopie IRM), de care au beneficiat o mică parte din pacienții noștri.
- Și mai dificilă a fost obținerea de date privind **biologia moleculară**, întrucât laboratoarele cu experiență în aceste tehnici sunt în număr foarte mic, iar prețul analizelor efectuate a fost prohibitiv, ceea ce explică numărul mic de pacienți la care tumorile au fost caracterizate și din acest punct de vedere. Însă, un punct forte din punct de vedere al diagnosticului histopatologic a fost experiența laboratorului de anatomopatologie din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București în domeniul patologiilor neurochirurgicale, având în vedere numărul mare de cazuri operate anual (în medie 1200 de cazuri). Bineînțeles, chiar și în contextul în care din punct de vedere financiar biologia moleculară este greu de obținut, aceasta este totuși necesară și trebuie făcute eforturi din partea unităților sanitare de a furniza logistica necesară realizării acestor teste serviciilor proprii de anatomie patologică.
- Un alt punct forte a fost experiența vastă a neurochirurgilor din clinica de neurochirurgie, experiență care s-a transmis din generație în generație și care a permis desfășurarea intervențiilor chirurgicale în condiții bune, de fiecare dată ținând rezultate foarte bune.

- Un avantaj a fost și posibilitatea de a urmări pacienții pe perioade foarte lungi (până la circa 20 de ani de urmărire continuă), dar din păcate acest fenomen nu s-a repetat la toți pacienții, mulți fiind pierduți din urmărirea neurochirurgicală după ce au intrat în supravegherea oncologică din centre externe.

Contribuția personală

- Efortul pentru realizarea acestei teze s-a întins pe aproximativ 4 ani, timp în care am studiat literatura de specialitate (texte din tratate neurochirurgicale, articole de specialitate legat de subiectul tezei, participarea la conferințe pe aceeași temă), am desfășurat colectarea și analiza datelor, am redactat teza. De asemenea am participat activ la numeroase intervenții chirurgicale pentru gliome de grad II, în calitatea mea de rezident în specialitatea Neurochirurgie.

- Baza de date am obținut-o cu sprijinul conducerii Spitalului Universitar de Urgență București și al clinicii de neurochirurgie care au oferit accesul la dosarele pacienților. Nu am folosit date cu caracter personal care să permită identificarea pacienților. Am efectuat personal trierea laborioasă a peste 2000 de intervenții neurochirurgicale pentru tumori intracraniene pentru a identifica diagnosticele confirmate de gliom de grad II. Am urmărit caracteristicile demografice, istoricul, examinările imagistice, intervențiile efectuate. Ulterior am aplicat criteriile de includere și de excludere și astfel am obținut lotul de studiu. Am introdus datele de interes într-un tabel Excel după care am efectuat analiza acestora cu ajutorul programului de procesare statistică Stata13.

- Pentru analiza statistică pe care am efectuat-o am fost nevoit să aprofundez domeniul biostatisticii medicale în plus față de curricula școlii doctorale și mai cu seamă să mă formez în utilizarea programului de procesare statistică. După obținerea rezultatelor brute, le-am stilizat într-o manieră care să faciliteze urmărirea și înțelegerea. Mi-a fost necesar un efort susținut pentru aprofundarea domeniului extrem de complex al biostatisticii, dar în afară de faptul că m-a ajutat la cercetarea de față, mi-a dezvoltat simțul critic în raport cu publicațiile din literatura de specialitate.

- Pe de o parte am redactat articole ce au fost publicat în reviste științifice și am participat cu creații proprii la comunicări științifice organizate de instituții prestigioase (precum Academia Română) cu actualități din tema aleasă, iar pe de alta am redactat textul

prezentei teze. Aceste contribuții sunt consemnate în secțiunea dedicată de la începutul tezei, copii ale acestora fiind atașate în secțiunea de anexe.

- Prin realizarea acestei teze am putut aprofunda patologia tumorală din domeniul neurochirurgiei și în mod special **gliomele de grad II**. Am dobândit cunoștințele necesare la realizarea acestui proiect și chiar mai mult de atât. M-am familiarizat cu numeroasele domenii complementare necesare pentru o bună dezvoltare profesională în domeniul neurochirurgiei (neuro-oncologie, radioterapie, neuro-imagistică, neurologie, neuropsihologie, biostatistică) și cu elementele necesare pentru crearea unor lucrări științifice de calitate.

- Pe lângă dezvoltarea profesională, academică și intelectuală, prin rezultatele obținute am avut un aport științific într-un sector al neurochirurgiei în care datele sunt insuficiente, iar cele care există sunt controversate. Prin prezenta lucrare am întărit cunoștințele prezente în literatura de specialitate, dar am deschis și noi perspective prin rezultatele originale obținute. Prin abordarea elementelor de noutate din domeniu și chiar nestudiate îndeajuns, am conferit acestei lucrări un caracter actual și de pionierat.

Probleme rămase nerezolvate și direcții de cercetare

- Eficiența și siguranța radioterapiei. În ceea ce privește chimioterapia, substanțele existente încă nu au avut rezultate spectaculoase în tratamentul gliomelor de grad II.

- Un aspect important din punct de vedere în primul rând social este statusul neurocognitiv al pacienților cu **tumori gliale de grad II**.

- Între caracteristicile tumorale care merită studiate în continuare se numără volumul tumoral.

- Trebuie avut în vedere studiul aprofundat al conceptului nou în neurochirurgie de rezecție extinsă care are la bază ipoteza că astfel putem elimina inclusiv celulele tumorale care sunt difuzate dincolo de limitele tumorii.

- Rămâne de definit rolul și eficiența **terapii anti-IDH**

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bello L, DiMeco F, Casaceli G, Gaini SM. Surgical management of low-grade gliomas. In: *Schmidek & Sweet Operative Neurosurgical Techniques*. 6th ed. Elsevier/Saunders; 2012:111-126.

Cachia D, Johnson DR, Kaufmann TJ, et al. Case-based review: ependymomas in adults. *Neuro-oncology Pract*. 2018;5(3):142-153. doi:10.1093/nop/npy026

Pouratian N, Schiff D. Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(3):224-231. doi:10.1007/s11910-010-0105-7

Brem H, Chiocca E, Burchiel K, et al. Brain tumours. In: *Youmans and Winn Neurological Surgery*. 6th ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2011:1075-1086.

Teleanu D, Bogaciu N, Marinescu A, Teleanu RI, Balasa A. A permanent neurosurgical challenge: low-grade gliomas. *Rom J Neurol*. 2016;XV(4):160-167.

Molenaar RJ, Maciejewski JP, Wilmink JW, van Noorden CJF. Wild-type and mutated IDH1/2 enzymes and therapy responses. *Oncogene*. 2018;37(15):1949-1960. doi:10.1038/s41388-017-0077-z

Ferris SP, Hofmann JW, Solomon DA, Perry A. Characterization of gliomas: from morphology to molecules. *Virchows Arch*. 2017;471(2):257-269. doi:10.1007/s00428-017-2181-4

Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:71-95. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0

JNatte R, van Eijk R, Eilers P, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification for the detection of 1p and 19q chromosomal loss in oligodendroglial tumors. *Brain Pathol*. 2005;15(3):192-197. doi:10.1111/j.1750-3639.2005.tb00520.x

Puduvalli VK, Giglio P. Clinical Features: Neurology of Brain Tumor and Paraneoplastic Disorders. In: Winn HR, ed. *Youmans and Winn Neurological Surgery*. 7th ed. Elsevier; 2016:871-878.

van Kessel E, Baumfalk AE, van Zandvoort MJE, Robe PA, Snijders TJ. Tumor-related neurocognitive dysfunction in patients with diffuse glioma: a systematic review of neurocognitive functioning prior to anti-tumor treatment. *J Neurooncol*. 2017;134(1):9-18. doi:10.1007/s11060-017-2503-z

Miotto EC, Silva Junior A, Silva CC, et al. Cognitive impairments in patients with low grade gliomas and high grade gliomas. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69:596-601. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2011000500005&nrm=iso.

Jooma R, Waqas M, Khan I. Diffuse low-grade glioma – Changing concepts in diagnosis and management: A review. *Asian J Neurosurg*. 2019;14(2):356. doi:10.4103/ajns.ajns_24_18

Baumert BG, Stupp R. Low-grade glioma: a challenge in therapeutic options: the role of radiotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008;19 Suppl 7:vii217-22. doi:10.1093/annonc/mdn434

Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2076-2084. doi:10.1200/JCO.2002.08.121

Ediebah DE, Reijneveld JC, Taphoorn MJB, et al. Impact of neurocognitive deficits on patient-proxy agreement regarding health-related quality of life in low-grade glioma patients. *Qual Life Res*. 2017;26(4):869-880. doi:10.1007/s11136-016-1426-z

Mahalakshmi P, Vanisree AJ. Quality of life measures in glioma patients with different grades: A preliminary study. In: *Indian Journal of Cancer*. Vol 52. Medknow Publications; 2015:580-585. doi:10.4103/0019-509X.178395

Wang X, Li J, Chen J, et al. Health-Related Quality of Life and Posttraumatic Growth in Low-Grade Gliomas in China: A Prospective Study. *World Neurosurg*. 2018;111:e24-e31. doi:10.1016/j.wneu.2017.11.122

Duffau H. Diffuse low-grade glioma, oncological outcome and quality of life: A surgical perspective. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(6):383-389. doi:10.1097/CCO.0000000000000483

Muto J, Dezamis E, Rigaux-Viode O, et al. Functional-Based Resection Does Not Worsen Quality of Life in Patients with a Diffuse Low-Grade Glioma Involving Eloquent Brain Regions: A Prospective Cohort Study. *World Neurosurg*. 2018;113:e200-e212. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.213 27

Muto J, Dezamis E, Rigaux-Viode O, et al. Functional-Based Resection Does Not Worsen Quality of Life in Patients with a Diffuse Low-Grade Glioma Involving

Eloquent Brain Regions: A Prospective Cohort Study. *World Neurosurg.* 2018;113:e200-e212. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.213

Roberts M, Northmore T, Shires J, Taylor P, Hayhurst C. Diffuse low grade glioma after the 2016 WHO update, seizure characteristics, imaging correlates and outcomes. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;175:9-15. doi:10.1016/j.clineuro.2018.10.001

Dirven L, Reijneveld JC, Taphoorn MJB, et al. Impact of Radiation Target Volume on Health-Related Quality of Life in Patients With Low-Grade Glioma in the 2-Year Period Post Treatment: A Secondary Analysis of the EORTC 22033-26033. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(1):90-100. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.01.003

Jakola AS, Myrmet KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA.* 2012;308(18):1881-1888. doi:10.1001/jama.2012.12807

Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrmet KS, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1942-1948. doi:10.1093/annonc/mdx230

Jakola AS, Unsgard G, Myrmet KS, et al. Surgical strategy in grade II astrocytoma: a population-based analysis of survival and morbidity with a strategy of early resection as compared to watchful waiting. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(12):2227-2235. doi:10.1007/s00701-013-1869-8

Wang TJCC, Mehta MP. Low-Grade Glioma Radiotherapy Treatment and Trials. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(1):111-118. doi:10.1016/j.nec.2018.08.008

Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015;125(3):551-583. doi:10.1007/s11060-015-1948-1

Schaff LR, Lassman AB. Indications for treatment: Is observation or chemotherapy alone a reasonable approach in the management of low-grade gliomas? *Semin Radiat Oncol.* 2015;25(3):203-209. doi:10.1016/j.semradonc.2015.02.008