**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Kapetanović**

**UTJECAJ PATOHISTOLOŠKOG NALAZA INTRAKRANIJSKOG TUMORSKOG PROCESA U ODRASLOJ DOBI KOD BOLESNIKA S UČINJENOM STEREOTAKSIJSKOM BIOPSIJOM**

**ZAGREB, 2018.**

Ovaj rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Dubrava na Zavodu za neurokirurgiju pod vodstvom doc. dr. sc. Darka Chudya i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2017./2018.

**POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

**MR -** magnetna rezonancija

**CT -** kompjuterizirana tomografija

**PHD** - patohistološki nalaz

**SADRŽAJ**

**1. Uvod 1**

1.1. Simptomi 4

1.2. Uzroci tumora moga 6

1.3. Dijagnostika 6

1.4. Liječenje 8

1.5. Prognoza 9

1.6. Inoperabilni tumori 9

1.6.1. Liječenje 10

1.6.2. Radioterapija 11

1.6.3. Kemoterapija 12

1.6.4. Eksperimentalni postupci 13

**2. Hipoteza ........................................................................................................14**

**3. Opći ciljevi i specifični ciljevi 15**

**4. Materijali i metode 16**

4.1. Priprema pacijenta 16

4.1.1. Anestezija 16

4.1.2. Pozicioniranje 16

4.2. Monitoriranje 17

4.2.1. Postoperativna kontrola 17

4.3. Biopsija mozga 17

4.4. Stereotaktička biopsija s okvirom 18

4.4.1. Postavljanje okvira 18

4.4.2. Određivanje putanje 19

4.4.3. Biopsija 20

4.5. Stereotaktička biopsija bez upotrebe okvira 21

4.6. Komplikacije 22

4.6.1. Krvarenje 22

**5. Rezultati 23**

**6. Rasprava 40**

**7. Zaključci 45**

**8. Zahvale 46**

**9. Popis literature 47**

**10. Sažetak 51**

**11. Summary 52**

1. **UVOD**

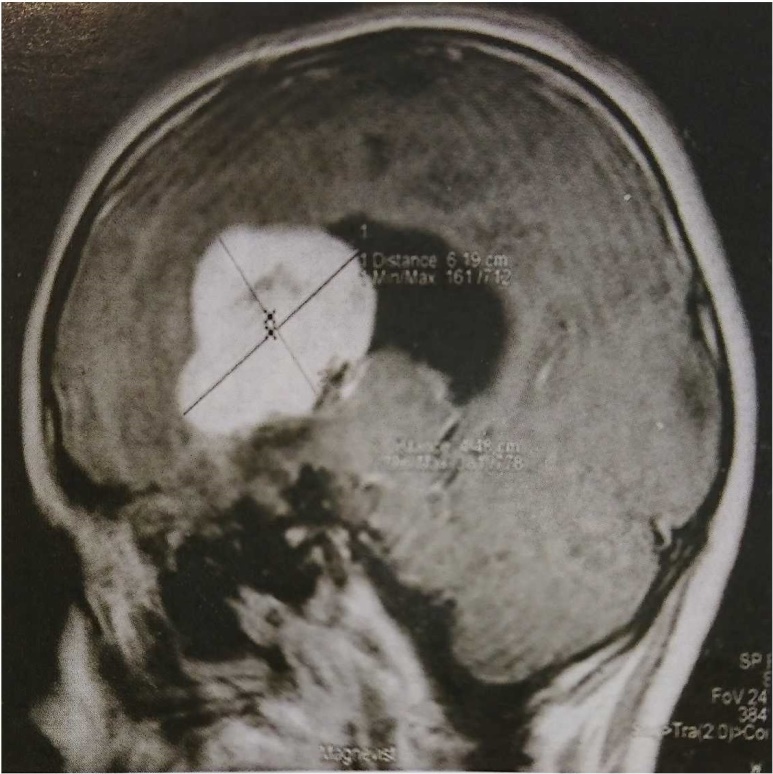
Tumori mozga, predstavljeni heterogenom skupinom primarnih i metastatskih neoplazmi u centralnom živčanom sustavu, su tvorbe koje ugrožavaju život i koje su karakterizirane niskim stupnjem preživljavanja (Dolecek i sur. 2012). Maligni gliomi su primarni tumori koji su glijalnog podrijetla i obuhvaćaju otprilike 70% novih dijagnoza primarnog tumora mozga (Wen i Kesari, 2008). Od ovih tumora najčešći i najagresivniji je multiformni glioblastom, odnosno, astrocitom gradusa IV prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (Scheithauer, 2009). Danas je medicina jako napredovala, međutim usprkos agresivnim pristupima liječenja pacijenti brzo podlegnu samoj bolesti. Medijan preživljavanja je samo 3 godine za anaplastični astrocitom, a za multiformni glioblastom svega 14,6 mjeseci (Krex i sur. 2007). Metastaze su druga važna skupina tumora središnjeg živčanog sustava, a većinom potječu od primarnih tvorbi pluća, dojke ili kože (Eichler i sur. 2011).

Tumore mozga općenito dijelimo na benigne i maligne. Obje vrste predstavljaju nenormalni rast tkiva u moždanom tkivu. Osnovna razlika je u kancerogenosti, a to se odnosi na moć prožimanja i uništavanja susjednog tkiva ili od širenje od bilo kojeg primarnog mjesta (metastaziranje) putem krvotoka u mozak, što nalazimo kod malignih tumora, za razliku od benignih (MSD priručnik, 2014).

Poput svih stanica u tijelu, tumorske stanice zahtijevaju krv i nutrijente za preživljavanje. Ovo je pogotovo problem kod mozga, jer tumori su ekspanzivne tvorbe koje se nalaze unutar zatvorenog prostora i dovode do porasta intrakranijalnog tlaka te pomaka moždanih masa, što dovodi do poremećaja u njihovoj funkciji. Ovakve promjene uzrokuju i benigni i maligni tumori. Ipak, razlika je u tome da maligni tumori dovode do komplikacija agresivnije i brže nego benigni tumori. Također valja spomenuti da skoro svi tumori koji se pojave u mozgu se ne šire po ostatku tijela, odnosno ne metastaziraju (emedicinehealth.com).

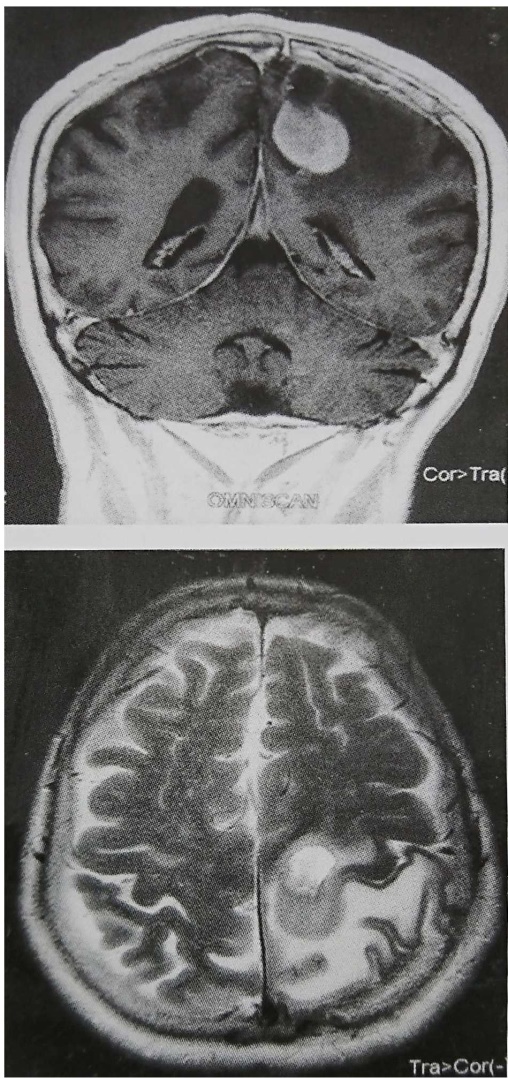
Općenito govoreći, benigni tumori su manje opasni od malignih, ali to ne znači da i oni ne mogu prouzrokovati velike komplikacije i probleme te naposljetku ugroziti život. Za sve navedeno u slučaju benignih tvorbi treba puno više vremena nego što je potrebno kod malignih tumora (emedicinehealth.com).

U benigne pripada nekoliko vrsta tumora. Njihova imena proizlaze iz specifičnosti stanica ili tkiva iz kojih su izgrađeni, npr. švanomi nastaju iz Schwannovih stanica koje obavijaju živce; zatim ependimomi iz stanica koje oblažu unutarnju površinu mozga; meningeomi nastaju u moždanim ovojnicama (meningeama), a to je tkivo koje oblaže vanjsku površinu mozga; adenomi nastaju iz žljezdanih stanica; osteomi proizlaze iz koštanih tvorbi lubanje; i konačno hemangioblastomi nastaju iz krvnih žila. Ovi tumori mogu nastati u bilo koje doba života, a neki od njih se mogu naći čak i od rođenja (kraniofaringeomi, teratomi, dermoidne ciste, angiomi itd). Naravno, neki od ovih tumora se mogu naći i u malignom obliku, a neki od njih se i nakon uklanjanja mogu opet vratiti. Jedan od takvih primjera su i meningeomi. Oni su obično benigni, ali se nakon uklanjanja mogu vratiti. Grupacija koju najčešće pogađaju su žene između 40. i 60. godine. Za njih je vrlo specifično, kao i za ostale tumore mozga, da njihova simptomatologija i eventualna opasnost po život ovise o veličini i smještaju tumora (MSD priručnik, 2014).



**Slika 1.** Prikaz astrocitoma I. stupnja (SEGA). Nemoguća potpuna evakuacija zbog opsežnosti i lokalizacije tumora, premda se smatra tumorom niskog stupnja malignosti (preuzeto iz Brinar i sur, 2009; dorađeno za potrebe rada).

Kod malignih tumora najčešće govorimo o metastazama (Slika 2). Najčešće primarne lokacije su pluća, dojka i koža, i sve te tvorbe imaju mogućnost metastaziranja u mozak. U slučaju kad tumori nastaju u samom mozgu, onda se nazivaju primarnim tumorima. Ovoj skupini tumora pripadaju gliomi (rastu iz tkiva koja okružuju i podupiru živčane stanice; multiformni glioblastom je najčešći maligni gliom), angioplastični astrocitomi (rastu brzo), astrocitomi (rastu polako) (Slika 1) i oligodendrogliomi. Kod djece, prije puberteta, mogu nastati i meduloblastomi. Svi ovi tumori nastaju iz moždanih stanica, međutim, postoje i tumori iz druge vrste tkiva, npr. sarkomi i adenokarcinomi. Također valja spomenuti i limfome mozga, koji se jako često nalaze kod osoba oboljelih od AIDS-a (MSD priručnik, 2014).



**Slika 2.** Prikaz MR snimke na kojoj se vidi multiple metastaze mozga (preuzeto iz Brinar i sur, 2009; dorađeno za potrebe rada).

Tumori se razvrstavaju prema klasifikaciji WHO-a, a ona se temelji na vrsti stanica, staničnoj atipiji, mitotičkoj aktivnosti, proliferaciji krvnih žila te staničnoj nekrozi u tumoru. Pretpostavka na kojoj se temelji stupnjevanje je da područje najveće anaplazije determinira progresiju bolesti. Prema tome vrijedi:

1. I. i II. stupanj - tumori niske malignosti,
2. III. stupanj- kvalificira se kao anaplastični stadij, to znači značajni maligni stupanj,
3. IV. stupanj- invazivni maligni tumor (Brinar i sur. 2009).

Učestalost tumora mozga jednaka je u muškaraca i žena, ali postoje razlike, neke vrste se češće nalaze kod muškaraca, a druge češće kod žena (MSD priručnik, 2014).

* 1. Simptomi

Rastom tumora dolazi do razaranja moždanog tkiva i porasta intrakranijskog tlaka, što izaziva simptome. U slučaju da se radi o tumoru koji je zapravo metastaza udaljenog raka, pacijent može imati i simptome koji se odnose na taj rak. Ako se radi o raku pluća prisutan je kašalj s iskašljavanjem krvave sluzi, a kod raka dojke moguća je prisutnost kvržica u dojci. Sami simptomi tumora mozga ovise o nekoliko faktora:

1. veličina tumora,
2. brzina rasta tumora,
3. smještaj tumora (Tablica 1).

Ovi faktori su jako bitni jer ponekad veliki tumori neće imati simptome jako dugo, a s druge strane mali tumor može imati tešku kliničku sliku (Roth i Elvidge 1960).

Prvi simptom je najčešće glavobolja. Treba imati na umu da glavobolja češće ima neku drugu etiologiju; pacijenti s glavoboljom u malom broju slučajeva imaju tumorsku podlogu. Tumorom izazvana glavobolja je ponavljajuća ili je stalna i ne popušta; to su jaki bolovi, obično nisu bili prisutni prije, pojavljuje se noću i bol je prisutna pri buđenju; skraćeno, tenzijskog tipa i nespecifične (Purdy i Kirby 2004). Osim glavobolje drugi rani simptomi tumora mozga su još slaba ravnoteža i neusklađenost pokreta, vrtoglavica i dvoslika. Kasnije se javljaju mučnina i povraćanje, povišena temperatura i tahikardija ili bradikardija (Brinar i sur. 2009).

Posebno valja izdvojiti neurološke simptome, poput epileptičnih napadaja. Otprilike 20-40% pacijenata s tumorom mozga imaju napadaje; i svi se moraju tretirati lijekovima (Maschio i sur. 2014). Oni se češće javljaju kod benignih tumora, meningeoma i astrocitoma (spororastući tumori). Neki moždani tumori uzrokuju epileptične napadaje. Također se mogu naći i slabost udova, poremećaj osjeta za toplo, hladno, tlak, lagani dodir ili za oštre predmete, zatim mogu zahvatiti i sluh, vid i osjet mirisa. Pritisak na mozak može uzrokovati promjene ličnosti, osobe se mogu osjećati pospano, zbunjeno i nisu u stanju razmišljati. Ovakvi su simptomi ozbiljni i zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju (MSD priručnik, 2014).

**Tablica 1.** Prikaz najčešćih lokacija primarnih moždanih tumora. Lokalizacija moždanih tumora je vrlo važna za dijagnozu jer se neki tumori pojavljuju u određenim područjima mozga (preuzeto iz Brinar i sur. 2009, dorađeno za potrebe rada).

|  |  |
| --- | --- |
| LOKACIJA | TUMOR |
| **supratentorijski tumori** | * astrocitom * meningeom * oligodendrogliom * metastaze * limfomi |
| **cerebelarni tumori i tumori moždanog debla** | * švanomi * meningeomi * meduloblastomi |
| **infratentorijska regija** | * primitivni neuroektodermalni tumori (PNET) |
| **pinealna regija** | * pinealocitom, pinealoblastom * zametni tumori: germinomi, teratomi * astrocitomi * meningeomi |
| **tumori III. ventrikula** | * astrocitomi * koloidne ciste * neurocitomi |
| **IV. ventrikul** | * gliomi moždanog debla * PNET (meduloblastom) * ependimomi * hemangioblastomi |
| **Selarna regija** | * mikroadenomi * makroadenomi * meningeomi * kraniofaringeomi * gliomi (pilocitički gliom optičkog živca) |
| **Cerebelopontina regija** | * akustički švanom * meningeomi * epidermoidni tumori |

* 1. Uzroci tumora mozga

Kad govorimo o uzrocima tumora SŽS, najčešće su oni nepoznati. Obično se radi o aktivaciji onkogena ili inaktivaciji tumor supresorskih gena unutar neoplastičnih stanica koja onda dovodi do nekontroliranog rasta stanica. U podlozi je ili izravna genska promjena ili preraspodjela kromosoma što onda uzrokuje promjenu genske funkcije (Newton, 1994).

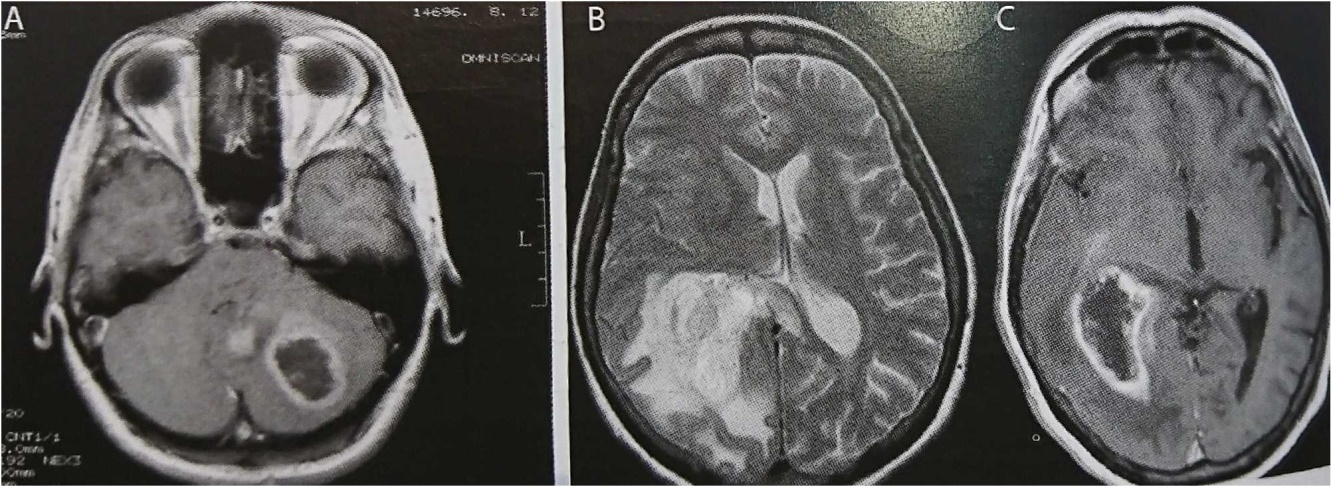
Kod djece s akutnom limfatičnom leukemijom (ALL) u liječenju se koristi zračenje. Ono što je primijećeno je da je kod takve djece povećana incidencija astrocitoma stupnja od I do IV, čak dvadeset dva puta (Brinar i sur. 2009). Gliomi također pokazuju gensku sklonost. Radi se o mutacijama molekularnih putova p53-MDM2-p21 i p16-p15-CDK4-CDK6-RB, koje dovode do učestalije i brže progresije astrocitoma. Valja spomenuti i Turcotov sindrom koji se nasljeđuje autosomno dominatno i recesivno, a obilježen je mutacijom kromosoma 5.

Nijedno dosadašnje istraživanje utjecaja okolišnih čimbenika na razvoj moždanih tumora nisu iznjedrila zadovoljavajuće rezultate (Brinar i sur. 2009).

* 1. Dijagnostika

Prvi pokazatelj je klinička slika, to znači prisutnost simptoma i znakova bolesti. Liječnik može otkriti nenormalnu funkciju mozga i fizikalnim pregledom, međutim za definitivnu dijagnozu su ipak potrebne različite slikovne metode.

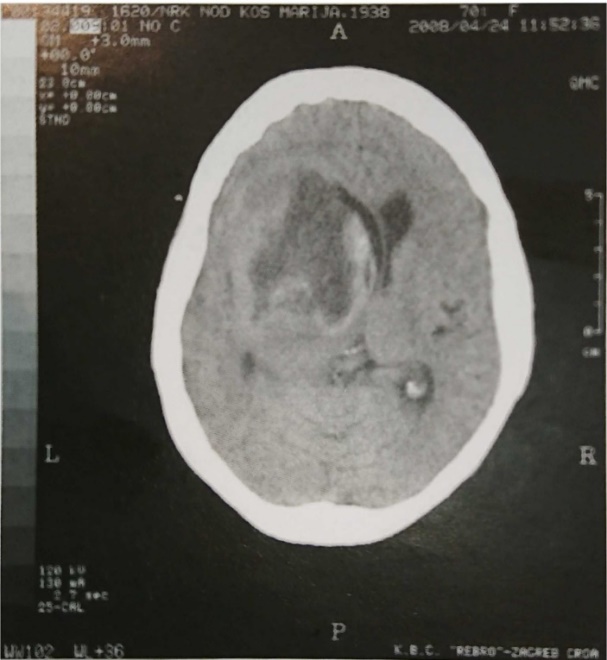
Nadalje, napredak u anatomskim i funkcionalnim slikovnim metodama za otkrivanje tumora igra jako važnu ulogu u liječenju jer omogućava ranu detekciju, dijagnostičko testiranje, kirurško planiranje, i postoperativnu evaluaciju (Thurber i sur. 2010). Najčešće korišteni, za dijagnozu, opisivanje i intraoperativni prikaz tumora, su magnetna rezonancija (MR) (Slika 3), kompjuterizirana tomografija (CT) (Slika 4) i pozitronsko-emisijska tomografija (PET) (Hustinx i Alavi, 1999). U zadnje vrijeme se sve češće koristi i metoda fluorescencije za intraoperativno navođenje resekcije tumora (Dougherty i sur. 2008). Sve ove metode pomažu u određivanju granica između zdravog i tumorskog tkiva, što omogućava kirurzima da odrede najbolju metodu liječenja (Cheng i sur. 2013).



**Slika 3.** MR prikaz tumora mozga. A Tumorska tvorba koja karakterom odgovara glioblastomu u području malog mozga; imbibicija na kontrast. B T2 prikaz opsežnog edema i tumora u području hemisfere mozga. C T1 prikaz s kontrastom; vidljiva rubna imbibicija tumora (preuzeto iz Brinar i sur, 2009; dorađeno za potrebe rada).

Sljedeći korak u dijagnozi je potvrda da osoba ima tumor mozga. Potrebna je potvrda u vidu analize suspektnog tkiva. Maleni komad tkiva se uzima kako bi identificirali vrstu i stupanj tog tumora. Najčešće korištena tehnika za uzimanje uzoraka tkiva je kraniotomija. Otvara se lubanja, obično s namjerom uklanjanja cijelog tumora u slučaju da je to moguće, a komadić izvađenog tkiva šalje se na analizu.  
U nekim slučajevima moguće je bioptirati tkivo bez otvaranja lubanje. Točna lokacija suspektne tvorbe određuje se stereotaktički, koristeći se CT-om ili MR-om. U lubanji se radi mala rupa i kroz nju se iglom dolazi do tumora, pomoću nje se uzima uzorak i izvlači se van. Cijeli postupak se zove stereotaktička biopsija. Ovakav pristup se koristi u slučaju da je tumor ili nedostupan ili se vjeruje da je radiosenzitivan (npr. limfomi) i operacija nije nužna kod pacijenta (medscape.com).

Konačno, uzorak se analizira pod mikroskopom i ako je moguće određuje se vrsta i stupanj tumora. U nastavku rada ćemo nešto više reći o stereotaktičkoj biopsiji koja je i tema ovoga rada.



**Slika 4.** Prikaz CT-a mozga bez kontrasta. Ekspanzivna tvorba potiskuje mozgovinu s lijeve na desnu stranu, također prisutna kompresija lijeve lateralne komore (preuzeto iz Brinar i sur. 2009; dorađeno za potrebe rada).

### Liječenje

Liječenje ovisi o sličnim faktorima kao i simptomi: smještaju, veličini i vrsti tumora. Najčešća metoda je kirurško liječenje, ako je moguće. Naravno, kod ovakvih zahvata postoji i mogućnost minimalnog ili čak nikakvog oštećenja zdravog moždanog tkiva. Ipak, ponekad tumori rastu u području u kojem je teško kirurški ili čak i nemoguće pristupiti bez oštećenja bitnih moždanih struktura. Kao posljedica operacije mogu zaostati djelomična paraliza, promjene u osjetu, slabost i oštećenje intelekta. Međutim, treba biti svjestan da su takvi rizici čak i prihvatljivi kad daljnji rast tumora sve više ugrožava život pacijenta. Ako operacija ne može izliječiti rak, onda se može koristiti za smanjivanje veličine tumora, ublažavanje simptoma, a isto tako može i pomoći liječniku odrediti specifičnu vrstu tumora, što može pomoći u donošenju odluke o daljnjem tijeku liječenja (MSD priručnik, 2014).

Danas, multimodalni pristup je način tretmana moždanih tumora. Pristup uključuje kiruršku resekciju, radioterapiju, i kemoterapiju (Stupp i sur. 2005). Već je ranije spomenute da ishod ovakvih bolesti nije dobar, no najbolje rezultate su pokazali kombinacija agresivne resekcije i radioterapija (Chaichana i sur. 2013). Kao i slučaju drugih tumora, moguća je upotreba kemoterapije (Stewart, 2002). Citotoksični i citostatički lijekovi su dvije glavne kategorije koje se koriste u tretmanu tumora mozga. Mehanizam djelovanja uključuje direktnu staničnu smrt, anti-angiogenezu, pro-diferencijaciju, disrupciju rasta stanica, i inhibiciju tumorske invazije. Temozolomid je prva linija sistemske kemoterapije (Grossman i sur. 2010).  
Trenutno se razmatraju i neki alternativni pristupi, poput imunoterapije, genske terapije, i fotodinamske terapije (Cheng i sur. 2013).

Povišeni intrakranijski tlak je po život opasno stanje i zahtijeva hitnu medicinsku intervenciju. Koriste se lijekovi poput manitola i kortikosteroida kako bi se smanjio tlak i na taj način spriječila hernijacija i neposredna opasnost po život. Moguće je i ispod kože glave ugraditi malu napravu za mjerenje tlaka u glavi i na taj način se može voditi i određivati daljnje liječenje (MSD priručnik, 2014).

Liječenje metastaza u mozgu ovisi o podrijetlu tumora. Kirurški postupak je najbolji u slučaju da se radi o jednoj leziji, međutim u slučaju multiplih lezija koristi se zračenje. Osim tradicionalnog liječenja pokušavalo se i s nekim eksperimentalnim terapijama poput kemoterapije, radioaktivnih presadaka u tumoru i radiokirurgija (MSD priručnik, 2014).

### Prognoza

Usprkos napretku medicine dvogodišnje preživljenje osoba s malignim tumorima mozga je svega 25%. Nešto je bolji ishod u slučaju nekih vrsta tumora kao što su astrocitomi i oligodendrogliomi. Kod njih je moguće da se tumor ne vraća 3 do 5 godina nakon liječenja. U Kod meduloblastoma petogodišnje preživljenje je nešto bolje i iznosi 50% (MSD priručnik, 2014). Istraživanja pokazuju da je liječenje tumora mozga je učinkovitije kod ljudi mlađih od 45 godina, također kod ljudi s anaplastičnim astrocitomom je bolje nego s multiformnim glioblastomom, te u onih kod kojih se većina tumora ili čak čitav tumor može ukloniti kirurški (MSD priručnik, 2014).

* 1. Inoperabilni tumori

Tijekom dijagnosticiranja i klasificiranja tumora mozga, u obzir se uzimaju mnogobrojni faktori poput lokacije, veličine i agresivnosti tumora. Ovi čimbenici određuju je li tumor operabilan ili je inoperabilan (brain-surgery.com).

Operabilni tumori su oni za koje je kirurg siguran da ih može potpuno ili djelomično ukloniti. Inoperabilni su oni koji se nalaze na nedostupnom mjestu u mozgu, ili oni koji se sastoje od multiplih tvorbi koje se ne mogu ukloniti. Problem kod operacija na mozgu je da kirurzi ne mogu doći do svakog kutka mozga i uvijek postoji opasnost od oštećenja moždanih centara. Ne postoji pravilo da jedna vrsta tumora je operabilna, a druga nije, u obzir dolazi svi oblici, veličine i vrste. Determinante su već nađena lokacija i rizik od oštećenja okolnih struktura, pogotovo onih zaduženih za govor, pokret, i druge esencijalne funkcije tijela.  
Osim navedenih problema, postoje slučajevi gdje su tumori izuzetno prožeti krvnim žilama i operacijom takvih tvorbi dovodi se u opasnost život pacijenta. Naravno, u obzir se uzimaju i komorbiditeti koji odlučuju je li pacijent uopće i sposoban podnijeti napor kao što je operacija mozga (brain-surgery.com).

Najbolja opcija je potpuno uklanjanje tumora, međutim to nije uvijek moguće. U takvim slučajevima onda se pristupa djelomičnom odstranjenju, što ima svoje mane, npr. kod tumora koji nisu potpuno uklonjeni uvijek postoje veća šansa za povratkom bolesti (brain-surgery.com).

* + 1. Liječenje

Ako se radi o inoperabilnim tvorbama, prvo što će liječnik preporučiti je radioterapija. To je metoda koja se temelji na selektivnom uništavanju tumorskih stanica, dok se što više izbjegava oštećenje okolnih struktura. Princip rada je jednostavan. Koristi se zračenje koje se isporučuje u „frakcijama“, ili dozama. Jedan pacijent može primiti čak i do 30 tretmana, ovisno o veličini i vrsti tumora. U radioterapiju pripadaju i postupci poput brahiterapije ili stereotaktičke radiokirurgije. Postupak koji se koristi, ovisi o svakom pacijentu posebno. Osim zračenja, mogu se koristiti kemoterapija i brojni postupci koji se još vode pod nazivom eksperimentalni. Problem kod kemoterapije je taj da je izuzetno mala vjerojatnost pozitivnog ishoda, točnije, svega 20% pacijenata se značajno oporavi. Razlog leži u tome da lijekovi teško prolaze krvno-moždanu barijeru. Drugi razlog je da je kemoterapija izuzetno toksična, i toksičnost u kombinaciji s niskim stupnjem ozdravljenja dovodi do toga da se kemoterpaija nalazi na zadnjem mjestu prioriteta u tretmanu tumora mozga (brain-surgery.com). Ponekad radiološke metode prikažu neke tumore kao neresektabilne, no ne smije se zaboraviti nedostatak radioloških tehnika, poput CT-a i MR-a, a to je da one ne mogu odrediti funkcionalnu ulogu regije u kojoj se nalazi tumor. Stoga mogu pomoći i tehnike poput intraoperativne direktne električne stimulacije (DES), koja omogućava točnu lokalizaciju funkcionalnih područja, što olakšava maksimalnu resekciju tumora, uključujući i one koji se na radiološkim snimkama čine kao inoperabilni (Southwell i sur. 2017).

* + 1. Radioterapija

Radioterapija je upotreba x-zraka ili drugih čestica za uništavanje tumorskih stanica. Ovakva vrsta terapije se može koristiti kako bi se usporio ili zaustavio rast tumora. Tipično se daje nakon kirurškog zahvata i ako je moguće zajedno s kemoterapijom. Teleradioterapija je najčešće korišteni oblik radioterapije, gdje se uređaj koji zrači nalazi izvan tijela. Suprotno tome, brahiterapija je oblik radioterapije gdje se implantat koji zrači nalazi unutar tijela. Princip liječenja se temelji na točno određenom rasporedu i broju tretmana kroz određeno vrijeme (cancer.net).

Teleradioterapija se može usmjeriti na ciljnu regiju na nekoliko načina:

1. konvencionalna radioterapija- to je terapija kod koje se lokacija određuje na temelju x-zraka i anatomskih obilježja; pogodna tehnika u slučaju metastaza, kad je potrebno zračenje cijelog mozga; količina zračenja je određena stupnjem tumora,
2. 3D-CRT- koristi se slikama CT-a ili MR-a; uređaj „slaže“ zrake u oblik tumora i na taj način maksimalno smanjuje zračenje okolnog tkiva,
3. IMRT- varijanta 3D-CRT-a; koristi se još jačim dozama zračenja; zrake se mogu razdijeliti na manje zrake i svakoj se može odrediti jačina i tako se postiže još bolji učinak na tumor, a minimalizira se oštećenje zdravog tkiva,
4. protonska terapija- koristi se protonima, a ne x-zrakama; u slučajevima kad su potrebne niže doze radijacije, obično u blizini kostiju baze lubanje ili u području optičkog živca,
5. stereotaktička radiokirurgija- uporaba jedne, visoke doze radijacije; najbolje kod tumora koji se nalaze u jednoj regiji, a može se koristiti i kod višestrukih metastaza; postoji nekoliko oblika ovakve terapije:
   1. modificirani linearni akcelerator- uređaj koji proizvodi visoke količine radijacije koristeći električnu energiju,
   2. *gamma knife* - gamma zračenje uništava tumorsko tkivo,
   3. *cyber knife -* to je robot koji se koristi kod najzahtjevnijih operativnih postupaka,
6. frakcionirana stereotaktička radioterapija- radijacija sa stereotaktičkom preciznošću, međutim, podijeljena u male dnevne doze koje se daju kroz nekoliko tjedana; obično se koristi u blizini osjetljivih struktura, poput moždanog debla ili optičkog živca (cancer.net).

Kao i uz druge postupke, i ovdje se javljaju nuspojave. Kratkotrajne su slabost, umor, kožne reakcije, gubitak kose, probavne smetnje i neurološki simptomi. Većina nuspojava se povuče nedugo nakon operacije. Ovakvi zahvati nisu preporučljivi za djecu mlađu od 5 godina jer može negativno utjecati na razvoj mozga. Dugoročnije nuspojave ovise o jakosti i broju doza, i to uključuje probleme s pamćenjem, hormonalne poremećaje i kognitivne promjene, npr. poteškoće s razumijevanjem i izvršavanjem kompleksnih zadataka (cancer.net).

### Kemoterapija

Kemoterapija je upotreba visoko toksičnih lijekova za uništavanje tumorskih stanica. Djeluju obično na principu sprječavanja rasta i dijeljenja stanica. Cilj ovakve terapije može biti uništavanje ostatnih tumorskih stanica nakon kirurškog zahvata, usporavanje rasta ili reduciranje simptoma (cancer.net).

Terapija se može provoditi ili tabletama (oralno) ili intravenski, a može također ići i preko katetera. Sistemska kemoterapija zatim ulazi u krvotok i na taj način dopire do tumorskih stanica u cijelom tijelu i uništava ih (cancer.net). Kemoterapija, slično radioterapiji ima svoj raspored koji se sastoji od određenog broja ciklusa koji se daju kroz određeni period vremena. Može se koristiti samo jedan lijek ili kombinacija više lijekova (cancer.net).

Neki lijekovi bolje prolaze kroz krvno-moždanu barijeru u na taj način predstavljaju najbolju opciju za borbu s tumorom mozga:

1. *carmustine-* umetnu se u područje prethodno uklonjenog tumora,
2. *temozolomide-* najnoviji standard liječenja glioblastoma i visokog stupnja glioma; koriste se niske doze u kombinaciji s radioterapijom,
3. *lomustine, procarbazine* i *vincristine*- kombinacija lijekova koja ide uz radioterapiju; produžuju život pacijentima s III. stupnjem oligodendroglioma, i drugim tumorima niskog stupnja koji se nisu mogli kirurški ukloniti (cancer.net).

Tijekom aktivnog tretmana pacijenti se monitoriraju MR-om svakih 2 do 3 mjeseca. Nakon svakog MR-a produljuje se vrijeme ponovne kontrole, ovisno o stupnju tumora. Nakon tretmana pacijenti imaju redovite kontrole MR-a, međutim, ako tumor raste, onda se razmatraju druge opcije liječenja (cancer.net).

Nuspojave kemoterapije ovisi o samoj osobi, i broju i jačini doza. One uključuju slabost, umor, rizik od infekcija, mučnine i povraćanje, gubitak kose, gubitak apetita i proljeve. Simptomi se obično povuku ubrzo nakon liječenja. Rijetko, neki lijekovi mogu dovesti i do poremećaja sluha. Neki mogu uzrokovati i oštećenje bubrega pa se iz tog razloga može dati i infuzija za protekciju bubrega (cancer.net).

* + 1. Eksperimentalni postupci

Postoje brojni ovakvi postupci za liječenje inoperabilnih tumora. Jedan od njih je i uporaba lasera za uništavanje tumora na principu topline. Laserski tretman tumora nije novost, međutim, tek je nedavno tehnologija napredovala dovoljno da se može sigurno koristiti u liječenju tumora mozga, odnosno, da se može precizno iskoristiti u uništavanju zloćudnih, a čuvanju zdravih stanica. Ovaj je postupak moguć u slučaju da je klasično uklanjanje tumora preriskantno ili druge opcije liječenja nisu imale uspjeha (brain-surgery.com). Ovo je minimalno invazivna procedura koja koristi MR navođenu termalnu energiju za tretiranje moždanih lezija. Sve češći primjer primjene je stereotaktička laserska ablacija hipotalamičkih i dubokih intraventrikularnih lezija (Buckley i sur. 2016).

1. **HIPOTEZA**

Patohistološki nalaz intrakranijskog tumorskog procesa u odrasloj dobi ima efekt na manifestaciju same bolesti, odnosno na kliničku sliku, kvalitetu života i pojavnost komplikacija nakon izvedene stereotaktičke biopsije.

1. **OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI**

Opći cilj istraživanja je pokazati kako su različite kategorije patohistološkog nalaza intrakranijskog tumorskog procesa povezane s neurološkim ispadima neovisno o lokaciji.

Specifični ciljevi istraživanja su:

* pokazati povezanost predoperativnog kliničkog nalaza s postoperativnim komplikacijama,
* pokazati povezanost Karnofsky skale i patohistološkog nalaza,
* pokazati povezanost dobi pacijenta i patohistološkog nalaza.

1. **MATERIJAL I METODE**
   1. Priprema pacijenta
      1. Anestezija

Stereotaktička biopsija s okvirom se općenito radi pod lokalnom anestezijom s intravenskom sedacijom, dok se stereotaktička biopsija bez upotrebe okvira radi pod generalnom anestezijom. Tijekom postavljanja okvira, pacijentu se daje kombinacija intravenskog opijata (primjerice fentanil) i anksiolitik (primjerice midazolam) kao jedna doza. Dodatno, lokalni anestetik se daje u područje vijaka kojima se okvir pričvršćuje za glavu. Neki autori preferiraju upotrebu 0.5% bupivakaina s epinefrinom. Moguća je i upotreba živčane blokade (Watson i Leslie, 2001). Kako bi se injekcija lokalnog anestetika što lakše podnijela, možda se pomiješati s otopinom natrijevog hidrogenkarbonata.

Nakon postavljanja okvira, pacijent se vodi na CT ili MR, i pri tome nije potrebna dodatna sedacija. Dolaskom na operacijski stol započinje daljnja priprema koja onda uključuje i intravensku sedaciju koja se nastavlja kroz cijeli kirurški postupak. Naravno, potrebno je održati i pacijentovu udobnost i za to obično služi kontinuirana infuzija propofola. Također, na mjesto incizije se primjenjuje lokalni anestetik. Treba imati na umu koje su maksimalne doze lokalnih anestetika, to znači, s 0.5% bupivakaina i 1:1000 epinefrina, maksimalna doza je 3 mg/kg (Tetzlaff, 2000).

U slučaju da pacijenti ne mogu podnijeti ovakvu pripremu za operaciju, može se pristupiti i generalnoj anesteziji. Promjena koja se javlja u ovakvim uvjetima je da se okvir onda postavlja tek u operacijskoj sali.

* + 1. Pozicioniranje

U većini slučajeva, odnosno za većinu lezija koje se bioptiraju, pacijenti se mogu nalaziti u supinacijskom položaju na operacijskom stolu. Takav položaj omogućava jednostavan ulaz u većinu frontalnih, temporalnih, parijetalnih, i subkortikalnih struktura. Koriste se i drugi položaji, ovisno o rjeđim lokacijama lezija. Recimo, lateralna pozicija se može koristiti za horizontalnu putanju kako bi se pristupilo temporalnoj leziji, dok se pronacijski položaj koristi za stražnju lubanjsku jamu. Sami stol se obično postavlja u položaj 30-45o , a noge su u nižem položaju. Ove prilagodbe služe za pacijentovu udobnost, a i lakšu pristupačnost.

* 1. Monitoriranje
     1. Postoperativna kontrola

Jedno istraživanje je pokazalo da 59% neurokirurga bez obzira na kliničko stanje pacijenta rutinski postoperativno rade CT glave bez kontrasta (Warnick i sur. 2000). Prednosti postoperativnog CT-a definitivno postoje. Prvo, lokacija biopsije se može procijeniti na temelju prisutnosti hemoragije ili zraka na mjestu zahvata. Ovo se može pokazati korisnim u slučaju da patologija ne može precizno odrediti podrijetlo lezije, bilo da je uzorak nedijagnostički ili postoje problemi u gradiranju tvorbe. Drugo, CT koji ne pokazuje klinički značajno krvarenje može pomoći u odlučivanju daljnjeg tijeka skrbi.

Među pacijentima koji su primljeni na elektivnu biopsiju, postoperativna skrb može varirati od otpusta kući do intenzivne jedinice. Istraživanja su pokazala da 6% kirurga rutinski otpuštaju pacijente kući nakon biopsije, dok 47% ih prima na kirurški odjel (Warnick i sur. 2000). Neki podaci sugeriraju da pacijenti mogu biti sigurno otpušteni kući bez rizika od komplikacija u slučaju da su pacijenti prošli rutinski postoperativni CT glave i 4 sata promatranja na odjelu (Boulton i Bernstein, 2008).

* 1. Biopsija mozga

Biopsija mozga je zahvat u kojem se prikupljaju uzorci promijenjenog tkiva radi ispitivanja i pregledavanja pod mikroskopom. Stanice prikupljene tim zahvatom mogu pokazati o kakvoj se moždanoj leziji radi i je li ta lezija benignog ili malignog karaktera. Takva informacija pomaže doktorima pri donošenju plana daljnjeg liječenja (mayfieldclinic.com).

Postoji nekoliko vrsta moždanih biopsija:

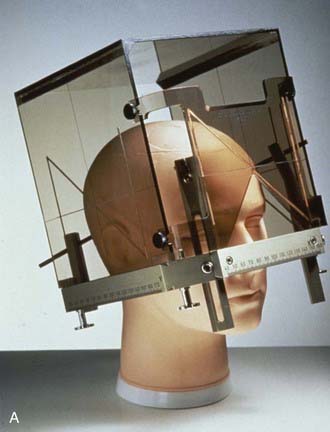
1. biopsija iglom - malena rupa se buši u lubanji i potom se tanka igla postavlja kroz taj otvor i uzima se uzorak,
2. stereotaktička biopsija - koristi trodimenzionalne slike i podatke CT-a i MR-a; pripada u minimalno invazivne metode,
3. otvorena biopsija - najinvazivnija metoda, također najriskantnija i najdulje traje oporavak; uklanja se komad kosti lubanje (otvara se lubanja) i uzima uzorak (mayfieldclinic.com).

Danas se biopsije ponajviše oslanjaju na pomoć modernih slikovnih tehnika, poput MR-a i CT-a. Evolucijom tih tehnika, napredovale su i različite tehnike biopsije u neurokirurgiji, pogotovo zadnjih 20 godina. Tehnike temeljene na rigidnom okviru su se dugo smatrale „zlatnim standardom“ jer su omogućavale vrhunsku preciznost. Međutim, zbog velikih okvira, neudobnosti pacijenta, mogućeg produžetka samog operativnog zahvata i rizika postoperativnih infekcija na mjestima pričvršćivanja okvira, razvile su se nove tehnike koje ne koriste okvire. Ove tehnike su vrlo brzo postale popularne među neurokirurzima, pogotovo zbog svoje jednostavne upotrebe i jednako uspješnih rezultata kao prethodne tehnike (Apuzzo i sur. 1987).  
Tehnike s okvirom i bez okvira koriste predoperativne snimke kako bi odredile ciljno tkivo i izvele sami zahvat, i to im predstavlja jednaki nedostatak; ne postoji povratna informacija u stvarnom vremenu da se biopsijska igla nalazi na pravom mjestu; pomicanja mozga tijekom operacije, gubitak cerebrospinalnog likvora ili tehničke greške mogu dovesti do nepodudaranja predoperativne slike i stvarnog položaja ciljnog tkiva (Chang i Fitzpatrick, 1992). Ovaj problem je riješio razvoj intraoperativnog MR-a sistema. Sustav koristi trodimenzionalni optički stereotaktički sistem bez okvira, koji se kombinira s intraoperativnom upotrebom MR snimki, što daje kirurzima *feedback* o lokaciji biopsijske igle. Ovakav sustav zapravo omogućava promjenu prvotno određene putanje igle i izbjegavanje teških komplikacija koje proizlaze iz zahvata „na slijepo“ (Lu i sur. 2015).

* 1. Stereotaktička biopsija s okvirom
     1. Postavljanje okvira

Pacijenti bi trebali biti adekvatno intravenozno sedirani, ali ipak do stanja u kojem mogu sudjelovati i održavati sjedeći položaj, što omogućava lakše postavljanje okvira. Operateri uglavnom ne briju glavu pacijentima za postavljanje okvira, ali neki autori navode da je to poželjno. Otprilike mjesto ulaska igle treba prije procijeniti kako se ne bi podudaralo s mjestima pričvršćivanja okvira.

Okvir se sastavlja bez vijaka, pa se onda postavlja na pacijentovu glavu u približni položaj (Slika 5). Rotira se u različite pozicije, a pritom se izbjegavaju previše medijalne ili lateralne lokalizacije; vijci se postavljaju u ravninu ili ispod ravnine najveće cirkumferencije lubanje; također se pazi na greben nosa, okvir mu ne smije biti preblizu.



**Slika 5.** *Leksell* stereotaktički okvir i MR-kompatibilni dodatak, pričvršćuju se pacijentu za glavu te pomažu pri lokalizaciji, kalkulaciji i izvođenju operativnog zahvata (preuzeto iz Shrieve i sur. 2015, dorađeno za potrebe rada).

Nakon što se odredi položaj okvira, u područje pričvršćivanja vijaka se daje lokalna anestezija i potom se postavljaju vijci. U pravilu, kraći vijci se nalaze straga, a duži sprijeda. Također se na vijke aplicira antibiotik kako bi se izbjegle postoperativne infekcije. Obično se prvo pričvršćuju dva kontralateralna vijka, i kad se oni stabiliziraju, kreće se s preostala dva i tako se izmjenjuje pričvršćivanje dok se potpuno ne fiksira okvir (medscape.com).

* + 1. Određivanje putanje

Uspješno postavljanje okvira slijedi CT ili MR skeniranje. Općenito, CT glave s kontrastom je dostatan za određivanje cilja. U slučaju progresivnih intrinzičnih moždanih tumora, konvencionalno se cilja područje najvećeg kontrasta. Moguće je i odrediti cilj na način da se odrede uzorci smješteni dublje ili pliće na istoj putanji. S druge strane, T2 MR je bolja opcija za lokalizaciju u slučaju manje progresivnih glioma. Lokalizirajući CT se spaja s predoperativnim MR-om, što daje adekvatnu preciznost. Osim preciznosti, ovo omogućuje i skraćivanje trajanja operacije (Smith i sur. 2005).

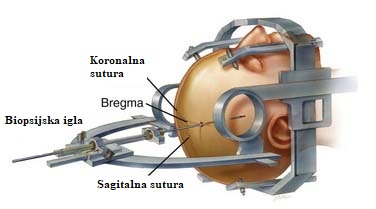
Mjesto ulaska se planira tako da se izbjegne prolazak kroz duralne krvne žile, kortikalne krvne žile, ili sulkusi. Ako se planira i zahvat nakon biopsije, moguće je postaviti mjesto ulaza u područje kasnije kraniotomije. Kad se sve uzme u obzir, još jednom se provjerava sigurnost putanje i na kraju je poželjno da je to najkraća putanja do cilja, uz izbjegavanje korteksa zaduženog za govor.

Jednom putanjom se može dobiti više uzoraka mijenjajući dubinu ili rotirajući postranični otvor biopsijske igle. Naravno, mogu se planirati i dodatne putanje što bi povećalo šanse uzimanja dobrog uzorka, ali istraživanja pokazuju kako to povećava rizik postoperativnih komplikacija (McGirt i sur. 2005).

* + 1. Biopsija

Sljedeći korak je sami operativni zahvat (Slika 6). Stereotaktičke koordinate se još jednom provjeravaju i s postaje planiranja prenose u operacijsku dvoranu. Dolaskom pacijenta u sobu, nastavlja se intravenozna sedacija i postavlja ga se u određeni položaj. Sklapa se stereotaktički prsten u skladu s koordinatama i nekoliko puta se provjerava.

Na mjestu incizije može se ukloniti dio kose prema potrebi. Pacijenta se dalje priprema s oprezom, pogotovo oko očiju. Nakon pričvršćivanja prstena, koji se spaja s nesterilnim prethodno stavljenim okvirom na pacijentovoj glavi, putanja se još jednom provjerava, i mogu se napraviti sitne korekcije u području incizije. Lokalni anestetik se aplicira u područje incizije radi pacijentove udobnosti i hemostaze.



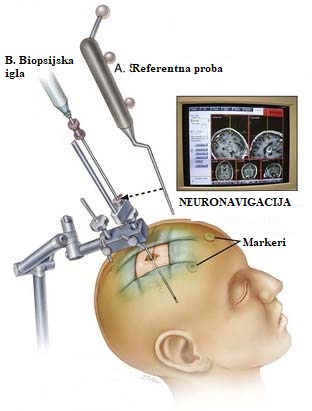
**Slika 6.** Prikaz predoperativno postavljene čvrste baze (*Leksellov okvir*) i na tu bazu pričvršćeni semicirkularni luk koji se može manipulirati vertikalno i anteriorno-posteriorno za postavljanje položaja koji je usmjeren k ciljnoj regiji (preuzeto iz Amundson, McGirt i Olivi, 2005; dorađeno za potrebe rada).

Postoje dvije metode trepanacije, *twist-drill* i *bur hole*.Prva opcija ima prednost male incizije kože, ne treba biti veća od standardnih 2.7 mm promjera. Ovo je bolja opcija jer ima manje krvarenja, brže se zatvara incizija, ljepše je estetski, i vrlo lako se stopi s kranitomijom ako bude potreban daljnji zahvat uklanjanja sumnjivih tvorbi. Druga opcija koristi kranijalni perforator visoke frekvencije okretaja. Teoretska prednost leži u činjenici da bilo koje krvarenje iz duralnih ili kortikalnih krvnih žila se vrlo lako može zaustaviti bipolarnim kauterom. Nedostatak je da zahtjeva veću inciziju. Ako se koristi druga metoda, stereotaktički prsten se može privremeno rotirati kako bi se olakšao pristup.

Biopsijska igla koristi cijev za navođenje kako bi se osigurali da ne postoje koštane prepreke koje bi mogle preusmjeriti njen tijek s pravilne putanje. Obično autori izbjegavaju uzimanje više od 4 uzorka. Nakon što se prikupe, šalju se na patologiju gdje se određuje o kakvoj tvorbi je riječ. Zatim se zatvaraju incizije; u slučaju prve metode trepanacije dosta je jedan šav, dok kod druge metode potrebno je šivanje po slojevima. Okvir se uklanja, a bilo kakvi ostaci krvarenja iz područja vijaka se tamponiraju i/ili antibiotski tretiraju (medscape.com).

* 1. Stereotaktička biopsija bez upotrebe okvira

Preciznost stereotaktičke biopsije bez upotrebe okvira je prema rezultatima ravna onoj s okvirom (Woodworth i sur. 2006) (Slika 7). Ova biopsija ne koristi stereotaktički okvir, ali svejedno je prisutna fiksacija posebnim nosačem. Općenito, ovaj oblik fiksacije se najbolje podnosi pod općom anestezijom, što je više tipično za procedure bez okvira. Pošto se ne koristi okvir, potrebni su neki koregistracijski procesi. Neke od metoda uključuju upotrebu markera, anatomskih oznaka, i uspoređivanje površina.



**Slika 7.** Prikaz stereotaktičke biopsije bez okvira koja se oslanja na neuronavigacijski sutav za ciljanje ciljne regije (preuzeto iz Amundson, McGirt i Olivi, 2005; dorađeno za potrebe rada).

Markeri se postavljaju na glavu pacijenta prije CT-a ili MR-a. Često je potrebno brijanje kose kako bi markeri lakše prianjali uz površinu kože. Oni služe za obilježavanje operativnog područja. Kako bi se markeri dobro registrirali potrebno je ispuniti nekoliko uvjeta: najmanje 4 markera, dostatna udaljenost između markera kako bi se mogli svi razaznati, i izbjegavanje postavljanja markera u jednoj ravnini.

Nakon CT-a ili MR-a i određivanja ciljne regije, pacijent se dovodi u operacijsku dvoranu i uvodi ga se u opću anesteziju. Fiksacija se obavlja pomoću posebnog nosača i to na način tako da se na takav nosač spaja i referentna proba. Optički sustav se koristi za registraciju pacijenta, a referentna proba i predoperativne snimke pomoću jedne od gore navedenih koregistracijskih metoda se koriste za usporedbu zamišljenog i fizičkog prostora. Između ovih metoda ne postoji značajne razlike (Pfisterer i sur. 2008).

Naposljetku slijedi sličan operativni slijed kao i kod stereotaktičkih biopsija s okvirom. kao što smo već i naveli, rezultati ovakvih biopsija su slični onima koji se koriste okvirom.

* 1. Komplikacije

Komplikacije su izuzetno rijetke, međutim intrakranijska krvarenja su najčešća komplikacija i imaju veliki utjecaj na ishod kliničkog liječenja. Ovo je vrlo bitno uzeti u obzir tijekom konzultacija s pacijentima i njihovim obiteljima prije odluke o stereotaktičkoj biopsiji mozga.

* + 1. Krvarenje

Istraživanje devedesetih godina prošlog stoljeća na 500 pacijenata je pokazalo da se krvarenje može dijagnosticirati na postoperativnom CT-u u 8% slučajeva, učestalost krvarenja s neurološkim simptomima je primijećena u 1.2%, dok su fatalna krvarenja bila u 0.2% slučajeva (Field i sur. 2001). Postoje snažni dokazi da starost, hidrocefalus i cerebralni edem povećavaju rizik od krvarenja, dok biopsije primarno malignih moždanih neoplazmi imaju nešto manji rizik (Malone i sur. 2015). Neki autori govore kako i broj trombocita niži od 150000/mm3 i oštećenje epifize mogu poslužiti kao prediktori krvarenja (Rughani i sur. 2010). S druge strane ne postoji dovoljno veliki uzorak, ali ipak postoji sumnja, koji bi potvrdio kako je i broj uzorak odgovoran za pojavu krvarenja (Kondziolka i sur. 1998; Field i sur. 2001).

1. **REZULTATI**

U rezultatima ćemo prvo prikazati frekvencije za cijeli uzorak, a kasnije analizu koja se sastoji od 4 elementa:

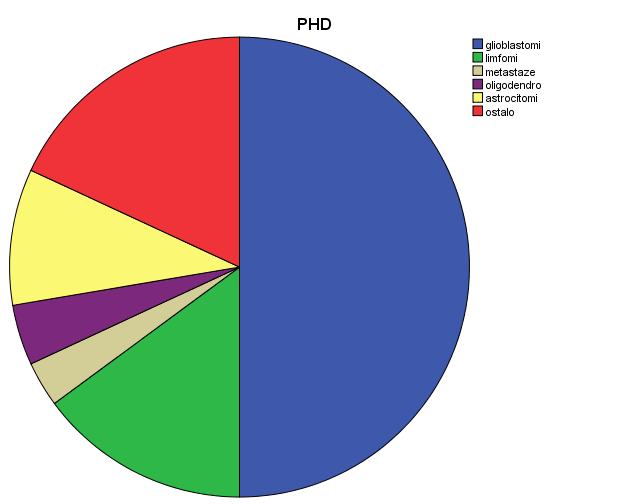
1. povezanost između simptoma i patohistološke dijagnoze,
2. povezanost između patohistološke dijagnoze i Karnofsky skale,
3. povezanost između poremećaja svijesti i Karnofsky skale,
4. povezanost između broja simptoma prije operacije i postoperacijskog krvarenja vidljivog na CT-u.

U ovoj studiji, stereotaktičkoj biopsiji je podvrgnuto 94 pacijenta. Karakteristike pacijenata su prikazane u tablici 2 i 3. Ukupno je bilo 94 pacijenta, od toga 44 muška i 50 ženskih. Što se tiče predoperativnih karakteristika, 39 pacijenata je bilo bez motoričkih ispada, dok je 55 pacijenta imalo takve ispade; isto tako ispadi *nervusa facialisa* su primijećeni u 27 slučajeva, a 67 pacijenata nije imalo nikakve znakove istog ispada. Poremećaj bulbomotorike je bio manje izražen, prisutnost je zabilježena u svega 4 slučaja, a u 90 slučajeva poremećaji tog tipa nisu zabilježeni. Također je primijećen poremećaj svijesti u 15 slučajeva, dok u 79 njih nije došlo do tog poremećaja; slični rezultati su se pokazali kod još nekoliko karakteristika; poremećaj govora je zabilježen kod 23 pacijenta, a kod 71 pacijenta nije; poremećaj osjeta je zabilježen u 14 slučajeva, a u 80 slučajeva nije zabilježen; epileptični napadaji su registrirani u 15 slučajeva, dok u 79 slučajeva nisu; i naposljetku glavobolja, mučnina i povraćanje su primijećeni kod 22 osobe, a nisu kod 72 osobe. Postoperativne karakteristike su se oslonile na tri parametra; pogoršanje svijesti je dokazano u 2 slučaja, dok 92 slučaja nisu imali takve komplikacije; na tragu toga je i postoperativni status, u 91 slučaju je zabilježeno poboljšanje stanja, dok je samo u 3 slučaja došlo do pogoršanja statusa. Postoperativno CT krvarenje je bilo prisutno u 53 slučaja, dok u 41 slučaju nije bilo znakova postoperativnog krvarenja.

**Tablica 2.** Prikaz frekvencija i postotaka određenih karakteristika koje su bilježene u ovoj studiji za cijeli uzorak.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **KARAKTERISTIKE** | **FREKVENCIJA** | **POSTOTAK** |
| **SPOL**  **muško**  **žensko** | 44  50 | 46,8  53,2 |
| **MOTORIČKI ISPADI**  **ne**  **da** | 39  55 | 41,5  58,5 |
| **ISPADI N. FACIALISA**  **ne**  **da** | 67  27 | 71,3  28,7 |
| **POREMEĆAJ BULBOMOTORIKE**  **ne**  **da** | 90  4 | 95,7  4,3 |
| **POREMEĆAJ SVIJESTI**  **ne**  **da** | 79  15 | 84,0  16,0 |
| **POREMEĆAJ GOVORA**  **ne**  **da** | 71  23 | 75,5  24,5 |
| **POREMEĆAJ OSJETA**  **ne**  **da** | 80  14 | 85,1  14,9 |
| **EPILEPTIČNI NAPADI**  **ne**  **da** | 79  15 | 84,0  16,0 |
| **GLAVOBOLJA, MUČNINA, POVRAĆANJE**  **ne**  **da** | 72  22 | 76,6  23,4 |
| **POGORŠANJE SVIJESTI**  **da**  **ne** | 2  92 | 2,1  97,9 |
| **POSTOPERATIVNO CT KRVARENJE**  **da**  **ne** | 53  41 | 56,4  43,6 |
| **POSTOPERATIVNI STATUS**  **poboljšanje**  **pogoršanje** | 91  3 | 96,8  3,2 |

Patohistološki nalazi su bili dosta raznoliki: glioblastomi su bili u 50% slučajeva, odnosno u 47 slučajeva; limfomi su se našli u 14 slučajeva; metastaze su pronađene u 3 slučaja; oligodendriciti su bili prisutni u 4 slučaja; astrocitomi su bili dijagnoza u 9 slučajeva; 17 slučajeva su bili različiti nalazi, od slabijeg uzorka do infektivnih nalaza, koji nisu tema ovog rada (Kružni dijagram 1).



**Kružni dijagram 1.** Prikaz udjela tumora u patohistološkom nalazu. Glioblastomi se nalaze u 50% slučajeva; limfomi zauzimaju 14,9%; metastaze su prisutne u 3,2%; oligodendriciti obuhvaćaju 4,3%; treći po učestalosti su astrocitomi s udjelom od 9,6%.

Pacijenti su bili u dobi od 14 do 90 godina (prosjek 64 godine). Kvaliteta života je bodovana Karnofsky skalom, i rezultati su varirali od 20 do 90 bodova (prosjek 60 bodova). U 25 slučajeva nije bilo moguće procijeniti koliko dugo je trajala njihova bolest, dok je za ostalih 69 slučajeva opseg bio od 3 dana do godinu i pol (prosjek 39 dana). S druge strane, za sve pacijente su dobiveni rezultati broja simptoma prisutnih predoperativno, u prosjeku su pacijenti imali 2 simptoma, u rasponu od nikakvih simptoma do čak 5 prisutnih simptoma. Trajanje hospitalizacije je u prosjeku trajalo 7 dana, u rasponu od 1 dana sve do 25 dana, u slučajevima s komplikacijama.

**Tablica 3.** Prikaz deskriptivnih pokazatelja određenih karakteristika koje su bilježene tijekom studije.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **DOB** | **KARNOFSKY SKALA** | **TRAJANJE BOLESTI** | **BROJ SIMPTOMA** | **TRAJANJE HOSPITALIZACIJE** |
| **N Ispravni**  **Nedostaju** | 94  0 | 94  0 | 69  25 | 94  0 | 94  0 |
| **Aritmetička sredina** | 64,1915 | 61,5957 | 38,8406 | 1,8617 | 7,2660 |
| **Medijan** | 64,5000 | 60,0000 | 15,0000 | 2,0000 | 6,5000 |
| **Standardna devijacija** | 15,12903 | 11,29308 | 77,29292 | 1,16028 | 4,64243 |
| **Varijanca** | 228,888 | 127,534 | 5974,195 | 1,346 | 21,552 |
| **Raspon** | 76,00 | 70,00 | 497,00 | 5,00 | 24,00 |
| **Minimum** | 14,00 | 20,00 | 3,00 | ,00 | 1,00 |
| **Maksimum** | 90,00 | 90,00 | 500,00 | 5,00 | 25,00 |

Provjerili smo raspodjelu podataka varijabli prikazanih u Tablici 3. računajući Shapiro-Wilkov test i Kolmogorov-Smirnovljev test (Tablica 4), koji su pokazali da sve distribucije statistički značajno odstupaju od normalne zbog čega smo odlučili računati neparametrijske testove u daljnjoj obradi podataka.

**Tablica 4.** Prikaz statističkih testova za raspodjelu podataka, Kolmogorov-Smirnovljev test i Shapiro-Wilkov test.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | KOLMOGOROV-SMIRNOVLJEV TEST | | | SHAPIRO-WILKOV TEST | | |
| statistički | stupanj slobode | značajnost | statistički | stupanj slobode | značajnost |
| **dob** | ,124 | 94 | ,001 | ,913 | 94 | ,000 |
| **Karnofsky skala** | ,229 | 94 | ,000 | ,854 | 94 | ,000 |
| **trajanje bolesti** | ,357 | 69 | ,000 | ,409 | 69 | ,000 |
| **broj simptoma** | ,197 | 94 | ,000 | ,915 | 94 | ,000 |
| **trajanje hospitalizacije** | ,203 | 94 | ,000 | ,837 | 94 | ,000 |

**1. Razlike u pojavljivanju određenih simptoma u kliničkoj slici pacijenata s obzirom na različitu patohistološku dijagnozu (GLIOBLASTOM, LIMFOM I ASTROCITOM)**

A) MOTORIČKI ISPADI I PHD (1-GLIOBLASTOMI, 2-LIMFOMI, 3-ASTROCITOMI)

U tablicama 5, 6 i 7 su prikazani rezultati analize povezanosti motoričkih ispada i PHD-a. Rezultati hi-kvadrat testa ukazuju na postojanje statistički značajne razlike (χ2= 11,282; DF=2; p=,004, N=70) u pojavljivanju motoričkih simptoma u tri kategorije PHD-a (1-GLIOBLASTOMI, 2-LIMFOMI, 3-ASTROCITOMI). Osim toga, Cramerov V koeficijent ukazuje na srednju veličinu učinka, odnosno, umjerena je povezanost varijabli PHD-a i motoričkih ispada.

**Tablica 5.** Prikaz tablice kontigencije za podatke o motoričkim ispadima i patohistološkom nalazu.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | phd2 | | | Ukupno |
| 1,00 | 2,00 | 3,00 |
| motorički ispadi | **ne Opaženo**  **Očekivano** | 11  16,8 | 7  5,0 | 7  3,2 | 25  25,0 |
| **da Opaženo**  **Očekivano** | 36  30,2 | 7  9,0 | 2  5,8 | 45  45,0 |
| Ukupno | **Opaženo**  **Očekivano** | 47  47,0 | 14  14,0 | 9  9,0 | 70  70,0 |

**Tablica 6.** Prikaz statističkog hi-kvadrat testa za podatke o motoričkim ispadima i patohistološkom nalazu.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Vrijednost** | **Stupanj slobode** | **Asimptotička značajnost (dvosmjerna)** |
| **Pearson Chi-Square** | 11,282\* | 2 | ,004 |
| **N ispravnih slučajeva** | 70 |  |  |

\* 1 ćelija (16,7%) je očekivala broj manji od 5. Najmanji očekivani broj je 3,21.

**Tablica 7.** Prikaz veličine učinka pomoću Phi i Cramerovog V koeficijenta. Između varijabli PHD-a i motoričkih ispada postoji umjerena povezanost.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Vrijednost** | **Aprok. značajnost** |
| **Nominalno po nominalnom** | Phi | ,401 | ,004 |
| Cramer's V | ,401 | ,004 |
| **N ispravnih slučajeva** | | 70 |  |

Nakon ovih testova su učinjeni post hoc testovi, kako bismo otkrili koji se PHD-i međusobno razlikuju. Tu je primijećeno da nema značajne statističke razlike između glioblastoma i limfoma (χ2= 3.668,p=.092,N=61, Fisherov egzaktni test p=,092), te da nema značajne statističke razlike između limfoma i astrocitoma (χ2=1,775, p=,228, N=23; Fisherov egzaktni test p= ,228). S druge strane, razlike su se pokazale u usporedbi glioblastoma i astrocitoma (Tablica 8, Tablica 9, Tablica 10).

Analizom tablica možemo vidjeti da postoji statistički značajna razlika između pojave motoričkih ispada kod pacijenata s glioblastomom i astrocitomom (χ2= 10,239; df=1; p=.003, N=56), i to u smislu da se kod pacijenata s glioblastomom češće javljaju motorički ispadi nego kod pacijenata s astrocitomom. Pogledom u tablicu 8. možemo vidjeti kako 25% ćelija (1 od 4) ima očekivanu vrijednost nižu od 5 zbog čega smo odlučili koristiti i Fisherov egzaktni test (Tablica 9) koji također ukazuje na postojanje statistički značajne razlike između pojave motoričkih simptoma kod pacijenata s glioblastomom i atrocitomom (p=.003).

**Tablica 8.** Prikaz tablice kontigencije za podatke o motoričkim ispadima i dvama tumorima, glioblastomu i astrocitomu.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | motorički ispadi | | **Ukupno** |
| ne | da |
| phd2 | **glioblastom Opaženo**  **Očekivano** | 11  15,1 | 36  31,9 | 47  47,0 |
| **astrocitom Opaženo**  **Očekivano** | 7  2,9 | 2  6,1 | 9  9,0 |
| Ukupno | **Opaženo**  **Očekivano** | 18  18,0 | 38  38,0 | 56  56,0 |

**Tablica 9.** Prikaz statističkog hi-kvadrat testa za podatke o motoričkim ispadima i dvama tumorima, glioblastomu i astrocitomu..

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Vrijednost** | **Stupanj slobode** | **Asimptotička značajnost (dvosmjerna)** | **Egz. značajnost (dvosmjerna)** | **Egz. značajnost (jednosmjerna)** |
| **Pearson Chi-Square** | 10,239\* | 1 | ,001 |  |  |
| **Fisher's Exact Test** |  |  |  | ,003 | ,003 |
| **N ispravnih slučajeva** | 56 |  |  |  |  |

\* 1 ćelija (25,0%) je očekivala broj manji od 5. Najmanji očekivani broj je 2,89.

**Tablica 10.** Prikaz veličine učinka pomoću Phi i Cramerovog V koeficijenta, postoji umjerena veličina učinka.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Vrijednost** | **Aprok. značajnost** |
| **Nominal by Nominal** | Phi | -,428 | ,001 |
| Cramer's V | ,428 | ,001 |
| **N ispravnih slučajeva** | | 56 |  |

B) GOVOR I PHD (1-GLIOBLASTOMI, 2-LIMFOMI, 3-ASTROCITOMI)

Rezultati analize povezanosti govornih smetnji i patohistološke dijagnoze su prikazani u tablicama 11, 12 i 13. Rezultati hi-kvadrat testa ukazuju na postojanje statistički značajne razlike (χ2= 7,558; df=2; p=.023) u pojavljivanju govornih smetnji u tri kategorije PHD-a (1-GLIOBLASTOMI, 2-LIMFOMI, 3-ASTROCITOMI). Naposljetku ćemo Cramerovim V koeficijentom ukazati na srednju veličinu učinka, što znači da je umjerena povezanost varijabli PHD-a i govornih smetnji.

Ipak, s obzirom da je u 33.3% ćelija očekivani rezultat niži od 5, uz hi-kvadrat test koristili smo i Fisherov egzaktni test (Tablica 12) koji također ukazuje na postojanje statistički značajne razlike (p=.024) u pojavljivanju simptoma govornih poteškoća kod različitih kategorija PHDa.

**Tablica 11.** Prikaz tablice kontigencije za podatke o govornim smetnjama i patohistološkom nalazu.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | phd2 | | | Ukupno |
| 1,00 | 2,00 | 3,00 |
| govorne smetnje | **ne Opaženo**  **Očekivano** | 31  35,6 | 13  10,6 | 9  6,8 | 53  53,0 |
| **da Opaženo**  **Očekivano** | 16  11,4 | 1  3,4 | 0  2,2 | 17  17,0 |
| Ukupno | **Opaženo**  **Očekivano** | 47  47,0 | 14  14,0 | 9  9,0 | 70  70,0 |

**Tablica 12.** Prikaz statističkog hi-kvadrat testa za podatke o govornim smetnjama i patohistološkom nalazu.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Vrijednost** | **Stupanj slobode** | **Asimptotička značajnost (dvosmjerna)** | **Egz. značajnost (dvosmjerna)** |
| **Pearson Chi-Square** | 7,558\* | 2 | ,023 | ,022 |
| **Fisher's Exact Test** | 7,124 |  |  | ,024 |
| **N ispravnih slučajeva** | 70 |  |  |  |

* 2 ćelije (33,3%) su očekivale broj manji od 5. Najmanji očekivani broj je 2,19.

**Tablica 13.** Prikaz veličine učinka pomoću Phi i Cramerovog V koeficijenta. Između varijabli PHD-a i govornih smetnji postoji umjerena povezanost.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Vrijednost** | **Aprok. značajnost** |
| **Nominal by Nominal** | Phi | ,329 | ,023 |
| Cramer's V | ,329 | ,023 |
| **N ispravnih slučajeva** | | 70 |  |

Sljedeći na redu su post hoc testovi. Njima ćemo pokazati koji se PHD-i međusobno razlikuju. Slično kao i kod motoričkih ispada, primijećeno je da nema značajne statističke razlike između glioblastoma i limfoma (χ2= 3.883, p=.086, N=61; Fisherov egzaktni test p=,086), te da nema značajne statističke razlike između limfoma i astrocitoma (χ2=0.627, p=.609, N=23; Fisherov egzaktni test (p=1,000). Opet se pokazala razlika između glioblastoma i astrocitoma (Tablica 14, Tablica 15, Tablica 16).

Analizom se pronalazi statistički značajna razlika između pacijenata s glioblastomom i atrocitomom (χ2=4,289; df=1; p=.048; N=56), i to u smislu da se kod pacijenata s glioblastomom češće javljaju govorne smetnje nego kod pacijenata s astrocitomom. S obzirom da 25% ćelija (1 od 4) ima očekivanu vrijednost manju od 5, koristili smo i Fisherov egzaktni test (Tablica 15) koji također pokazuje da postoji statistički značajna razlika između pojave simptoma poremećaja govora kod pacijenata s glioblastomom i astrocitomom (p=.048). Ipak, ovaj nalaz treba uzeti s oprezom ako u obzir uzimamo Bonferronijevu korekciju za višestruke usporedbe u post hoc testiranju (razina značajnosti= 0.05/3 post hoc testa=0.017).

**Tablica 14.** Prikaz tablice kontigencije za podatke o govornim smetnjama i dvama tumorima, glioblastomu i astrocitomu.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | govorne smetnje | | **Ukupno** |
| ne | da |
| phd2 | **glioblastom Opaženo**  **Očekivano** | 31  33,6 | 16  13,4 | 47  47,0 |
| **astrocitom Opaženo**  **Očekivano** | 9  6,4 | 0  2,6 | 9  9,0 |
| Ukupno | **Opaženo**  **Očekivano** | 40  40,0 | 16  16,0 | 56  56,0 |

**Tablica 15.** Prikaz statističkog hi-kvadrat testa za podatke o govornim smetnjama i dvama tumorima, glioblastomu i astrocitomu.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Vrijednost** | **Stupanj slobode** | **Asimptotička značajnost (dvosmjerna)** | **Egz. značajnost (dvosmjerna)** | **Egz. značajnost (jednosmjerna)** |
| **Pearson Chi-Square** | 4,289\* | 1 | ,038 |  |  |
| **Fisher's Exact Test** |  |  |  | ,048 | ,036 |
| **N ispravnih slučajeva** | 56 |  |  |  |  |

\* 1 ćelija (25,0%) je očekivala broj manji od 5. Najmanji očekivani broj je 2,57.

**Tablica 16.** Prikaz veličine učinka pomoću Phi i Cramerovog V koeficijenta. Povezanost je umjerena, odnosno umjerena je veličina učinka.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Vrijednost** | **Aprok. značajnost** |
| **Nominal by Nominal** | Phi | -,277 | ,038 |
| Cramer's V | ,277 | ,038 |
| **N ispravnih slučajeva** | | 56 |  |

C) EPILEPTIČKI NAPADAJI I PHD (1-GLIOBLASTOMI, 2-LIMFOMI, 3-ASTROCITOMI)

Analiza povezanosti epileptičkih napadaja i patohistološke dijagnoze su prikazani u tablicama 17, 18 i 19. Kao i dosadašnji rezultati, hi-kvadrat rezultati testa ukazuju na postojanje statistički značajne razlike (χ2=9,107; df=2; p=.011, N=70) u pojavljivanju epileptičkih napadaja kod tri različite kategorije PHD-a (1-GLIOBLASTOMI, 2-LIMFOMI, 3-ASTROCITOMI). Cramerov V koeficijent ukazuje na srednju veličinu učinka, što znači da je umjerena povezanost varijabli PHD-a i epileptičkih napadaja.

S obzirom da je u 33.3% ćelija očekivani rezultat niži od 5, uz hi-kvadrat test koristili smo i Fisherov egzaktni test (Tablica 18) koji također ukazuje na postojanje statistički značajne razlike (p=.014) u pojavljivanju epi napada kod različitih kategorija PHDa.

**Tablica 17.** Prikaz tablice kontigencije za podatke o epileptičkim napadajima i patohistološkom nalazu.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | phd2 | | | Ukupno |
| 1,00 | 2,00 | 3,00 |
| epileptički napadaji | **ne Opaženo**  **Očekivano** | 41  40,3 | 14  12 | 5  7,7 | 60  60,0 |
| **da Opaženo**  **Očekivano** | 6  6,7 | 0  2,0 | 4  1,3 | 10  10,0 |
| Ukupno | **Opaženo**  **Očekivano** | 47  47,0 | 14  14,0 | 9  9,0 | 70  70,0 |

**Tablica 18.** Prikaz statističkog hi-kvadrat testa za podatke o epileptičkim napadajima i patohistološkom nalazu..

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Vrijednost** | **Stupanj slobode** | **Asimptotička značajnost (dvosmjerna)** | **Egz. značajnost (dvosmjerna)** |
| **Pearson Chi-Square** | 9,107\* | 2 | ,011 | ,011 |
| **Fisher's Exact Test** | 7,448 |  |  | ,014 |
| **N ispravnih slučajeva** | 70 |  |  |  |

\* 2 ćelije (33,3%) su očekivale broj manji od 5. Najmanji očekivani broj je 1,29.

**Tablica 19.** Prikaz veličine učinka pomoću Phi i Cramerovog V koeficijenta. Između varijabli PHD-a i epileptičkih napadaja postoji umjerena povezanost.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Vrijednost** | **Aprok. značajnost** |
| **Nominal by Nominal** | Phi | ,361 | ,011 |
| Cramer's V | ,361 | ,011 |
| **N ispravnih slučajeva** | | 70 |  |

Post hoc testovi pokazuju da nema značajne statističke razlike između glioblastoma i limfoma (χ2=1,982; p=.321; N=61; Fisherov egzaktni test p=,321). Pokazala se razlika između glioblastoma i astrocitoma (Tablica 20, Tablica 21, Tablica 22) i između limfoma i astrocitoma (Tablica 23, Tablica 24, Tablica 25).

**Tablica 20.** Prikaz tablice kontigencije za podatke o epileptičkim napadajima i dvama tumorima, glioblastomu i astrocitomu.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | epileptički napadaji | | **Ukupno** |
| ne | da |
| phd2 | **glioblastom Opaženo**  **Očekivano** | 41  38,6 | 6  8,4 | 47  47,0 |
| **astrocitom Opaženo**  **Očekivano** | 5  7,4 | 4  1,6 | 9  9,0 |
| Ukupno | **Opaženo**  **Očekivano** | 46  46,0 | 10  10,0 | 56  56,0 |

**Tablica 21.** Prikaz statističkog hi-kvadrat testa za podatke o epileptičkim napadajima i dvama tumorima, glioblastomu i astrocitomu.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Vrijednost** | **Stupanj slobode** | **Asimptotička značajnost (dvosmjerna)** | **Egz. značajnost (dvosmjerna)** | **Egz. značajnost (jednosmjerna)** |
| **Pearson Chi-Square** | 5,168\* | 1 | ,023 |  |  |
| **Fisher's Exact Test** |  |  |  | ,044 | ,044 |
| **N ispravnih slučajeva** | 56 |  |  |  |  |

\* 1 ćelija (25,0%) je očekivala broj manji od 5. Najmanji očekivani broj je 1,61.

**Tablica 22.** Prikaz veličine učinka pomoću Phi i Cramerovog V koeficijenta. Između varijabli postoji umjerena povezanost.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Vrijednost** | **Aprok. značajnost** |
| **Nominal by Nominal** | Phi | ,304 | ,023 |
| Cramer's V | ,304 | ,023 |
| **N ispravnih slučajeva** | | 56 |  |

Pogledom u tablice možemo vidjeti da postoji statistički značajna razlika između pojave epileptičnih napadaja kod pacijenata s glioblastomom i astrocitomom (χ2=5,168; df=1; p=.044; N=56), u smislu da se kod pacijenata s astrocitomom češće javljaju epileptički napadaji nego kod pacijenata s glioblastomom. S obzirom da 25% ćelija (1 od 4) ima očekivanu vrijednost manju od 5, koristili smo i Fisherov egzaktni test (Tablica 21.) koji pokazuje da postoji stat.značajna razlika između pojave epi napada kod pacijenata s glioblastomom i astrocitomom (p=.044). Ipak, ovaj nalaz treba uzeti s oprezom ako u obzir uzimamo Bonferronijevu korekciju za višestruke usporedbe u post hoc testiranju (razina značajnosti= 0.05/3 post hoc testa=0.017).

**Tablica 23.** Prikaz tablice kontigencije za podatke o epileptičkim napadajima i dvama tumorima, limfomu i astrocitomu.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | epileptički napadaji | | **Ukupno** |
| ne | da |
| phd2 | **limfom Opaženo**  **Očekivano** | 14  11,6 | 0  2,4 | 14  14,0 |
| **astrocitom Opaženo**  **Očekivano** | 5  7,4 | 4  1,6 | 9  9,0 |
| Ukupno | **Opaženo**  **Očekivano** | 19  19,0 | 4  4,0 | 23  23,0 |

**Tablica 24.** Prikaz statističkog hi-kvadrat testa za podatke o epileptičkim napadajima i dvama tumorima, limfomu i astrocitomu.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Vrijednost** | **Stupanj slobode** | **Asimptotička značajnost (dvosmjerna)** | **Egz. značajnost (dvosmjerna)** | **Egz. značajnost (jednosmjerna)** |
| **Pearson Chi-Square** | 7,532\* | 1 | ,006 |  |  |
| **Fisher's Exact Test** |  |  |  | ,014 | ,014 |
| **N ispravnih slučajeva** | 23 |  |  |  |  |

\* 2 ćelije (50,0%) su očekivale broj manji od 5. Najmanji očekivani broj je 1,57.

**Tablica 25.** Prikaz veličine učinka pomoću Phi i Cramerovog V koeficijenta. Između varijabli postoji umjerena povezanost.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Vrijednost** | **Aprok. značajnost** |
| **Nominal by Nominal** | Phi | ,572 | ,006 |
| Cramer's V | ,572 | ,006 |
| **N ispravnih slučajeva** | | 23 |  |

Pogledom u tablicu možemo vidjeti da postoji stat.značajna razlika između pojave epi napada kod pacijenata s limfomom i astrocitomom (χ2=7,532;df=1;p=.014,N=23), u smislu da se kod pacijenata s astrocitomom češće javljaju epi napadi nego kod pacijenata s limfomom. S obzirom da 50% ćelija (2 od 4) ima očekivanu vrijednost manju od 5, koristili smo i Fisherov egzaktni test (Tablica 24.) koji također pokazuje da postoji statistički značajna razlika između pojave epi napada kod pacijenata s limfomom i astrocitomom (p=.014).

**2. Razlike u procjeni tegoba općeg tjelesnog stanja bolesnika (rezultat na Karnofsky skali) kod pacijenata s različitom patohistološkom dijagnozom (GLIOBLASTOM, LIMFOM I ASTROCITOM)**

Za dokaz statistički značajne razlike u rezultatu na Karnofsky skali između pacijenata s različitom patohistološkom dijagnozom korišten je Kruskal-Wallis h test, i pri tome je dokazana već navedena razlika (χ2=8,908; df=2; p=.012; N=70) (Tablica 26, Tablica 27 i Tablica 28). Konkretno, pacijenti s dijagnozom limfoma (medijan=50.00, srednja stopa=27,50) imaju niže rezultate na Karnofsky skali od pacijenata s dijagnozom astrocitoma (medijan=70.00, srednja stopa=51,72), te pacijenti s dijagnozom glioblastoma (medijan=60.00, srednja stopa= 34,78) imaju niže rezultate na Karnofsky skali od pacijenata s astrocitomom (medijan=70.00, srednja stopa=51,72), dok ne postoji značajna razlika između pacijenata s limfomom i glioblastomom u Karnofsky skoru. Koeficijent kvadrirano eta (η2  = 0.129) pokazuje srednju veličinu učinka.

**Tablica 26.** Prikaz vrijednosti povezanosti Karnofsky skale i srednje stope tumora, glioblastoma, limfoma i astrocitoma.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **phd2** | **N** | **srednja stopa** |
| KARNOFSKY SKALA | glioblastom | 47 | 34,78 |
| limfom | 14 | 27,50 |
| astrocitom | 9 | 51,72 |
| **Ukupno** | 70 |  |

**Tablica 27.** Prikaz Kruskal-Wallisovog testa za podatke Karnofsky skale i srednje stope tumora, glioblastoma, limfoma i astrocitoma.

|  |  |
| --- | --- |
|  | KARNOFSKY SKALA |
| hi-kvadrat | 8,908 |
| stupanj slobode | 2 |
| asimp. značajnost | ,012 |

**Tablica 28.** Prikaz razlike u Karnofsky skali između tri PHD-a.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Uzorak 1-Uzorak 2** | **statistički test** | **statistička pogreška** | **standardna devijacija** | **značajnost** | **prilagođena značajnost** |
| **limfom-glioblastom** | 7,277 | 5,851 | 1,244 | ,214 | ,641 |
| **limfom-astrocitom** | -24,222 | 8,210 | -2,950 | ,003 | ,010 |
| **glioblastom-astrocitom** | -16,946 | 6,992 | -2,424 | ,015 | ,046 |

**3. Povezanost simptoma poremećaja svijesti s rezultatom na Karnofsky skali**

U odnosima simptoma poremećaja svijesti i rezultata Karnofsky skale korišten je Spearmanov koeficijent korelacije i pri tome rezultati upućuju na nisku negativnu korelaciju među varijablama simptoma poremećaja svijesti i rezultata na Karnofsky skali, odnosno, postojanje poremećaja svijesti povezano je s nižim rezultatom na Karnofsky skali, tj. s više tegoba u općem tjelesnom stanju bolesnika (r=-.251; p=.015; N=94). Sukladni tome su i rezultati Mann-Whitney U testa (U=371,500; p=.015; N=94) koji pokazuju da pacijenti sa simptomima poremećaja svijesti imaju niže rezultate na Karnofsky skali (M=63.04; SD=10.17; medijan=60, srednja stopa=32.77) od pacijenata koji ne pokazuju poremećaj svijesti u kliničkoj slici (M=54.00; SD=14.04; medijan=60, srednja stopa=50.30). Koeficijent kvadrirano eta (η2  = 0.087) pokazuje srednju veličinu učinka. Rezultati su prikazani u tablicama 29, 30 i 31.

**Tablica 29.** Prikaz rezultata sa Spearmanovim koeficijentom korelacije između simptoma poremećaja svijesti i Karnofsky skale.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Karnofsky skala** | **svijest** |
| Spearman | **Karnofsky skala Koef. korelacije**  **značajnost (dvos.)**  **N** | 1,000  .  94 | -,251\*  ,015  94 |
| **svijest Koef. korelacije**  **značajnost (dvos.)**  **N** | -,251\*  ,015  94 | 1,000  .  94 |

* Korelacija je značajna na razini 0,05 (dvosmjerno).

**Tablica 30.** Prikaz stopa na osnovi vrijednosti Karnofsky skale i simptoma poremećaja svijesti.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | svijest | N | srednja stopa | suma stopa |
| Karnofsky skala | ne | 79 | 50,30 | 3973,50 |
| da | 15 | 32,77 | 491,50 |
| Ukupno | 94 |  |  |

**Tablica 31.** Prikaz statističkih testova za Karnofsky skalu uz svijest kao grupirajuću varijablu.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **KARNOFSKY SKALA** |
| **Mann-Whitney U** | 371,500 |
| **asimp. značajnost (dvosmjerna)** | ,015 |

**4. Povezanost broja simptoma u kliničkoj slici i postoperacijskog krvarenja**

Spearmanov koeficijent korelacije u ovoj analizi ukazuje na postojanje niske korelacije između broja simptoma koji se javljaju u kliničkoj slici pacijenata i postoperacijskog krvarenja (r=.260; p=.011; N=94), odnosno što pacijent ima više simptoma to je učestalije javljanje postoperacijskog krvarenja. U skladu s time su i rezultati Mann-Whitney U testa (U=769,500; p=.012; N=94) koji pokazuju da pacijenti koji izvješćuju o više simptoma prije operacijskog postupka češće imaju postoperacijsko krvarenje od pacijenata s manjim brojem simptoma. Koeficijent kvadrirano eta (η2 = 0.071) pokazuje srednju veličinu učinka. Rezultati su prikazani u tablicama 32, 33 i 34.

**Tablica 32.** Prikaz rezultata sa Spearmanovim koeficijentom korelacije između broja simptoma i postoperacijskog krvarenja.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **broj simptoma** | **postoperacijsko CT krvarenje** |
| Spearman | **broj simptoma Koef. korelacije**  **značajnost (dvos.)**  **N** | 1,000  .  94 | -,260\*  ,011  94 |
| **post. CT krvarenje Koef. korelacije**  **značajnost (dvos.)**  **N** | -,260\*  ,011  94 | 1,000  .  94 |

* Korelacija je značajna na razini 0,05 (dvosmjerno).
* (u programu kodirano 1= postoji krvarenje, 2= nema krvarenja; zato je negativna korelacija)

**Tablica 33.** Prikaz stopa na osnovi vrijednosti broja simptoma i postoperativnog CT krvarenja.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | post. CT krvarenje | N | srednja stopa | suma stopa |
| broj simptoma | da | 53 | 53,48 | 2834,50 |
| ne | 41 | 39,77 | 1630,50 |
| Ukupno | 94 |  |  |

**Tablica 34.** Prikaz statističkih testova za broj simptoma uz postoperativno CT krvarenje kao grupirajuću varijablu.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **BROJ SIMPTOMA** |
| **Mann-Whitney U** | 769,500 |
| **asimp. značajnost (dvosmjerna)** | ,012 |

1. **RASPRAVA**

U ovoj studiji su prikazana 94 slučajeva, od čega su 44 muška pacijenta i 50 ženskih. Međutim, jedan od ciljeva nije bilo istraživanje razlika pojavnosti tumora kod muškaraca i žena jer sami tip istraživanja to nije omogućio. Inače, razlike u tumorima mozga kod muških i ženskih su evidentne, i one se mogu razmatrati kroz incidenciju i mortalitet u cijelom svijetu, neovisno o rasi i godinama (Globocan, 2012). Općenito tumori koji se javljaju u oba spola imaju omjer incidencija muško: žensko u rasponu od 1.5:1 - 3:1 (Cancer.org). Razlike se temelje na istraživanjima koja pokazuju da muškarci češće obolijevaju od tumora, također slabije reagiraju na terapiju i imaju manji postotak preživljavanja. Pretpostavka je da postoje različiti mehanizmi tumorske inicijacije, promocije, i odgovora na terapiju (Ashley, 1969).   
Na početku smo spomenuli da su u odraslih najčešći gliomi. To je heterogena skupina neoplazmi koja uključuje one koji imaju obilježja astrocita, oligodendricita, i ependimalnih stanica, i mogu imati gradus od I do IV prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije. Ovi tumori se češće javljaju kod muškaraca, uz neke iznimke (Sun, Warrington i Rubin, 2012). Glioblastomi imaju 4 molekularna podtipa. I ti se tipovi javljaju ovisno o spolu, što upućuje na to da su tumori mozga i njihova pojavnost povezani sa spolom (Phillips i sur. 2006). Razlike se također nalaze i kod djece. U pedijatriji, vrhunac pojave tumora je do 4. godine. Slično kao i kod odraslih, tumori imaju svoje podtipove koji izražavaju različite molekule ovisno o spolu (Ober, Loisel i Gilad, 2008). Ovo pojave se tumače podrijetlom podtipova iz diskretnih neuralnih progenitornih populacija koje su prisutne tijekom razvoja mozga (Gibson i sur. 2010). To znači da specifični mehanizmi tumorogeneze i određene populacije progenitornih stanica su osjetljive na utjecaj spola.

Prosječna dob pacijenata je bila 64 godine. Ovaj podatak je očekivan. Tumori mozga su dokazano vezani uz godine, i najviše se javljaju u starijih ljudi. Razlog zašto incidencija raste s godinama leži u činjenici da se različita oštećenja s vremenom nakupljaju u DNA. Te promjene mogu nastati kao posljedica bioloških procesa ili izloženosti rizičnim faktorima. Istraživanja u Ujedinjenom Kraljevstvu su pokazala da svake godine četvrtina novootkrivenih tumora mozga otpada na populaciju stariju od 75 godina. Međutim, za razliku od ostalih tumora, ovi tumori se pojavljuju u velikoj mjeri i u mlađim populacijama. Dobno-specifična incidencija je relativno stabilna od početka života do dobi od 25-29 godina, a onda postepeno raste. Najviše stope se javljaju u razdoblju od 85-89 godina (cancerresearchuk.org). Raspodjela učestalosti tumora po godinama je fascinantna. Za neke tipove tumora, poput meduloblastoma, ependimoma, i pilocitičnog astrocitoma, incidencija opada sa starenjem. Najčešće područje tumora u djece je infratemporalno područje mozga, i odrastanjem incidencija tumora u stražnjoj lubanjskoj jami opada (CBTRUS, 2008). Poredak porasta incidencije tumora po godinama:

1. meduloblastom 🡪 0-4 godine,
2. pilocitični astrocitom 🡪 5-9 godina,
3. maligni gliom 🡪 10-14 godina,
4. pituitarni tumori (kraniofaringeom i tumori germinalnih stanica) 🡪 5-19 godina,
5. pitutitarni tumori (meningeom) 🡪 20-34 godine,
6. multiformni glioblastom 🡪 34-74 godine (Merchant, Pollack i Loeffler, 2009).

Kvaliteta života je produkt vlastitog poimanja ugodnog i dobrog života, i redovito je produkt naših vlastitih iskustava. Ovisi o mogućnostima čovjeka, koliko može ispuniti svoje osnovne potrebe, a to su osjećaj sigurnosti, osjećaj pripadnosti, osjećaj ispunjavanja svojih potencijala, i naravno psihološko blagostanje. Tumori mozga naravno ugrožavaju to stanje. Čak je 35 psiholoških stanja opisano kao posljedica same bolesti ili liječenja (Donovan i sur. 1989). Jedan od takvih primjera je i depresija. Ona može proizaći iz štetnosti kemo- i radioterapije. Za procjenu kvalitete života u ovoj se studiji koristila Karnofsky skala. Bodovanje se temeljilo na kliničkoj slici i anamnezi samih pacijenata. Rezultati su varirali od 20 do 90 bodova, prosjek je bio 60 bodova. Također je u analizama primijećena korelacija između Karnofsky skale i PHD-a, te Karnofsky skale i simptoma poremećaja svijesti, ali o tome ćemo malo detaljnije kasnije. Međutim, ova skala potencira više fizikalne promjene, dok se manje dotiče psiholoških promjena. Uključuje brigu o samom sebi, dnevnu aktivnost, dokaze bolesti, i mogućnost rada, međutim, ne dotiče se emocionalne komponente. Ovakva tendencija je dovela i do problema prikazivanja rezultata, jer se primijetila velika razlika u ocjenama Karnofsky skale između različitih dobnih populacija. Točnije, stariji pacijenti imaju redovito niža postignuća na ovoj skali jer samim starenjem opada, prema njihovom mišljenju, i njihova kvaliteta života. Svejedno, skala se koristi u studijima tumorskih bolesti, pogotovo u istraživanjima efektivnosti liječenja, a može se koristiti i za planiranje, prognozu i evaluaciju rezultata liječenja (Mackworth, Fobair i Prados, 1992). Usprkos nekim nedostacima, skala u svim istraživanjima odlično parira ostalim testovima kvalitete života, i ne pokazuje nikakva odstupanja rezultata (Huang i sur. 2001).

Simptomi koji su se posebno istaknuli u rezultatima su motorički ispadi, govorne smetnje i epileptički napadaji, te njihova povezanost s određenim tipovima tumora, prvenstveno glioblastomima, limfomima i astrocitomima. Treba naglasiti da se nije uzimala u obzir komponenta lokacije tumora, nego se promatrao ukupni učinak pojedinih tumora.   
Pod motoričkim ispadima najčešće mislimo na hemiplegiju, jer se tako najčešće prezentiraju takvi ispadi. Nakon operacije je obično najteži oblik, međutim, moguć je i napredak, i oporavak može napredovati sljedećih tjedana ili mjeseci. Pravilo je, što se prije motorička funkcija počne oporavljati, to je bolja prognoza. U slučaju da ne dođe do poboljšanja u 4 do 8 tjedana, najvjerojatnije ni neće biti promjene (Kufe i sur. 2003).   
Dva su tipa poremećaja govora, afazija i dizartrija. Mogu se javljati samostalno i u kombinaciji. Ako je došlo do oštećenja lijeve dominantne hemisfere mozga, moguća je pojava afazije. To je poremećaja gdje dolazi do poteškoća procesuiranja, odnosno, interpretacije i formulacije simbola komunikacije. Sve komponente govora su zahvaćene, slušanje, govor, čitanje i pisanje, međutim, nisu sve komponente jednako zahvaćene pa imamo nekoliko tipova afazije. Lezija u Brocinom području dovodi do poremećaja govora, vokabulara i upotrebe gramatike, i naziva se ekspresivnom afazijom. Lezija u Wernickeovom području uzrokuje poremećaj razumijevanja jezika, i svog i sugovornikovog. Pacijent može govoriti kontinuirano i normalno brzinom, a da nije svjestan svojih grešaka. Ovaj tip se naziva receptivna afazija. Dizartrija je motorički poremećaj govora. Govor je obično usporen, oslabljen, ili je prisutna nekoordiniranost mišića zaduženih za govor, ali razumijevanje napisanog ili govorenog jezika nije problem. Najveći problem je artikulacija, a mogu biti zahvaćeni i ritam, brzina, zvuk, i intonacija. Ovaj poremećaj se najčešće nalazi kod tumora smještenih u području moždanog debla, iako je moguće da se pojave i u području kranijalnih živaca i velikog mozga (Kufe i sur. 2003).   
Epileptični napadaji se kao prvi simptom javljaju u trećine bolesnika, a u kasnijoj dobi se javljaju u 50-70% slučajeva. U pola slučajeva se nalaze generalizirani napadaji, dok u polovine napadaji parcijalnog karaktera. Često se javljaju uz tumore poput oligodendroglioma i astrocitoma (Brinar i sur. 2009).  
Astrocitomi su neuroepitelni tumori, oni se razvijaju iz glijalnih progenitornih matičnih stanica ili iz nediferenciranih glijalnih stanica, astrocita koji se mogu naći na različitim dijelovima mozga i kralježnične moždine. To su česti tumori djece i najčešći primarni tumori u odraslih osoba. Najčešći se javljaju između 40. i 60. godine života. Trećinu astrocitoma čine glioblastomi, najmaligniji oblik astrocitoma (Brinar i sur. 2009). Neki od simptoma koji se najčešće javljaju su glavobolja, motorički ispadi, epileptički napadaji, govorne smetnje (Roth i Elvidge, 1959). Navedeni simptomi su se pokazali najznačajnijim i u ovoj studiji. Međutim, postojala je značajna statistička razlika između pojedinih PHD-ova. Točnije, kod motoričkih ispada se pokazala razlika između glioblastoma i astrocitoma, a također i kod govornih smetnja se pokazala razlika između istih tumora, i to u smislu da su simptomi češći u slučajevima glioblastoma. Objašnjenje se vjerojatno nalazi u činjenici da su glioblastomi, maligni, agresivniji i infiltrativniji stupnjevi astrocitoma prema WHO-klasifikaciji tumora. Oni se najčešće pojavljuju u području moždanih hemisfera i često pokazuju leptirasto širenje preko kaloznog korpusa u drugu hemisferu. Često su te tvorbe praćene i nekrozama, kalcifikacijama i cističnim promjenama, što sve skupa sigurno ima veliki efekt na moždano tkivo, bilo direktnom infiltracijom i destrukcijom ili pritiskom na ostale strukture. S druge strane, kod epileptičnih napadaja su razlike bile evidentne ne samo kod glioblastoma i astrocitoma (simptomi češći kod glioblastoma), nego i kod limfoma i astrocitoma (simptomi češći kod astrocitoma). Limfomi se često pojavljuju u imunokompromitiranih osoba (bolesnici s AIDS-om, stanja nakon imunosupresivnog liječenja). Najčešće se govori o B-staničnom non-Hodgkinovu limfomu, a taj tumor se isključivo pojavljivao i u ovoj studiji. Klinička slika obično uključuje glavobolju, afaziju, motoričke ispade, razvoj demencije itd. (Rubenstein, Ferreri i Pittaluga, 2008). Jedno od objašnjenja zašto su simptomi bili češći kod astrocitoma može biti da se u slučajevima s limfomima radi o pacijentima koji već otprije boluju. Oni su pacijenti koji su već ranije mogli imati limfome u drugim dijelovima tijela, koji boluju od AIDS-a ili imaju kompromitirani imunološki sustav, i stoga češće posjećuju liječnika i češće se kontroliraju. Posljedično, tumori se otkrivaju prije razvoja simptoma, za razliku od slučajeva s astrocitomima, gdje simptomi su razlog inicijalnog odlaska k liječniku.

Već smo ranije spomenuli Karnofsky i korelacije s PHD-om i simptomima poremećaja svijesti. Rezultati su pokazali da pacijenti s limfom imaju niže vrijednosti na Karnofsky skali nego oni s astrocitom, isto tako pacijenti s glioblastomom imaju niže vrijednosti nego oni s astrocitomom, a razlike nema između glioblastoma i astrocitoma. Objašnjenje je na tragu prethodnih analiza. Naime, limfomi i glioblastomi su puno zloćudniji tumori nego astrocitomi i naravno da predstavljaju veću prepreku za dobru kvalitetu života. Isto tako, prognoze općenito za ove tumore su jako loše. S druge strane, pokazalo se da pacijenti koji imaju poremećaje svijesti u kliničkoj slici isto tako imaju niže vrijednosti Karnofksy skale. To je također još jedan parametar koji se mogao predvidjeti jer pacijenti koji imaju poremećaje svijesti, imaju također i slabiju kvalitetu života, ti poremećaji im onemogućavaju normalnu brigu o sebi, te također predstavljaju velike prepreku ispunjenju vlastitih potencijala.

Posljednja analiza se odnosila na korelaciju između postoperativnog CT krvarenja i broja simptoma. Pretpostavka je bila da više simptoma znači i teži PHD, odnosno veću infiltraciju tkiva mozga, pojavu brojnih nekrotičnih područja, područja krvarenja i takvo stanje bi trebalo predstavljati veći izazov za sigurnu izvedbu stereotaktičke biopsije. I rezultati su to potvrdili, češće su se nalazila krvarenja u onim slučajevima gdje se radilo o pacijentima s težim kliničkim slikama i općenito težim PHD-om. Krvarenja su i inače najčešća komplikacija stereotaktičke biopsije mozga. Istraživanja su pokazala da su češće povezana sa starijom životnom dobi, hidrocefalusom i edemom mozga, dok su rjeđe povezana s primarnim malignim tvorevinama na mozgu (Malone i sur. 2015). Takva saznanja se opet mogu povezati s rezultatima koji su dobiveni ovom studijom. Sami broj simptoma je češće povezan sa starijom životnom dobi, hidrocefalusom i edemom mozga, što su također i moguće komplikacije moždanih tumora.

1. **ZAKLJUČCI**

Tumori mozga mogu zahvatiti bilo koju osobu, od najmlađih do najstarijih. Oni mogu biti kancerogeni ili nekancerogeni i mogu izazvati brojne simptome. Nažalost, tumori mozga još uvijek pripadaju u skupinu tumora s lošijom prognozom. Različita su istraživanja usmjerena prema otkriću nastanka samih tumora, što bi dovelo do novih metoda dijagnostike i liječenja. U ovom radu, tumori su se analizirali s kliničkog aspekta, kakvo je njihovo ponašanje, postoje li određeni obrasci, u ovom slučaju konkretno se misli na neurološke ispade, koje možemo pripisati određenim skupinama tumora, neovisno o njihovoj lokaciji; kako utječu na kvalitetu života i kakve su komplikacije i rezultati liječenja. Rezultati analiza su s jedne strane bili u skladu s drugim istraživanjima i saznanjima o tumorima. S druge strane pokazali su da postoje određeni simptomi (motorički ispadi, govorne smetnje, epileptički napadaji) koji češće dolaze u paru s određenim PHD-om ili da osobe s većim brojem simptoma imaju veće šanse za komplikacije, odnosno krvarenja potvrđena CT-om, biopsije mozga. Isto tako, tumori koji su zloćudniji i koji izazivaju simptome poremećaja svijesti imaju više negativnog utjecaja na kvalitetu života.  
Naravno, postoji mogućnost i proširivanja studije i istraživanja podskupina ispada koji su se pokazali značajnim, a također bi bilo zanimljivo vidjeti i poveznicu s lokacijama na kojima se tumori nalaze. Studija je napravljena u nadi da će pomoći u boljem razumijevanju tumora s kliničke strane, odnosno, da će pomoći u dijagnostici i liječenju. Određeni rezultati su potencijalno indikativni za postavljanje dijagnoze ili određivanje kriterija za određene oblike tretmana bolesti. Ipak, treba biti oprezan sa zaključcima, kao što je već rečeno, postoji još prostora za daljnje upoznavanje s ovom teškom bolesti, i ovo predstavlja jedan mali korak u pronalaženju rješenja koje će poboljšati prognoze bolesnika.

1. **ZAHVALE**

*Želim zahvaliti svom mentoru, doc. dr. sc. Darku Chudyju i dr. sc. Marini Raguž, koji su mi predložili temu i bili od iznimne pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Najviše hvala mojim roditeljima, baki i djedu na iskazanoj velikoj podršci i ljubavi tijekom studija.*

*Hvala, Petra.*

1. **POPIS LITERATURE**
2. Amundson EW, McGirt MJ, Olivi A. A contralateral, transfrontal, extraventricular approach to stereotactic brainstem biopsy procedures. Technical note. J Neurosurg. 2005 Mar;102(3):565-70.
3. Apuzzo ML, Chandrasoma PT, Cohen D, Zee CS, Zelman V. Computed imaging stereotaxy: experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. Neurosurgery. 1987 Jun;20(6):930-7.
4. Ashley DJ. A male-female differential in tumour incidence. Br J Cancer. 1969;23:21–25.
5. Boulton M, Bernstein M. Outpatient brain tumor surgery: innovation in surgical neurooncology. J Neurosurg. 2008 Apr. 108(4):649-54.
6. Brinar V. (2009) Neurologija za medicinare, Zagreb, Medicinska naklada
7. Buckley RT, Wang AC, Miller JW, Novotny EJ, Ojemann JG. Stereotactic laser ablation for hypothalamic and deep intraventricular lesions. Neurosurg Focus. 2016 Oct;41(4):E10.
8. CBTRUS 2008: Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2000–2004. Published by the Central Brain Tumor Registry of the United States.
9. Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD, Olivi A, Gallia GL, Blakeley J, Lim M, Brem H, Quinones-Hinojosa A. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. J Neurosurg. 2013;118:812–820.
10. Chang H, Fitzpatrick JM. A technique for accurate magnetic resonance imaging in the presence of field inhomogeneities. IEEE Trans Med Imaging. 1992;11(3):319-29.

# Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro Oncol. 2012 Nov;14 Suppl 5:v1-49.

1. Donovan K, Sanson-Fisher RW, Redman S. Measuring quality of life in cancer patients. J Clin Oncol. 1989 Jul;7(7):959-68.
2. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. J. Natl. Cancer. Inst. 1998;90:889–905.
3. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK. The biology of brain metastases-translation to new therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2011 Jun;8(6):344-56.
4. Field M, Witham TF, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. J Neurosurg. 2001 Apr;94(4):545-51.
5. Gibson P, Tong Y, Robinson G, Thompson MC, Currle DS, Eden C, et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. Nature. 2010;468:1095–1099.
6. Grossman SA, Ye X, Piantadosi S, Desideri S, Nabors LB, Rosenfeld M, Fisher J. Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma treated with radiation and temozolomide in research studies in the United States. Clin. Cancer Res. 2010;16:2443–2449.
7. http://globocan.iarc.fr/Default.aspx. Pristupljeno 11. travnja 2018.
8. http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik. Pristupljeno 25. ožujka 2018.
9. https://brain-surgery.com/. Pristupljeno 27. ožujka 2018.
10. https://www.cancer.net/. Pristupljeno 27. ožujka 2018.
11. https://www.cancerresearchuk.org/. Pristupljeno 11. travnja 2018.
12. https://www.emedicinehealth.com/script/main/hp.asp. Pristupljeno 25. ožujka 2018.
13. https://www.mayfieldclinic.com. Pristupljeno 1. travnja 2018.
14. https://www.medscape.com/neurology. Pristupljeno 25. ožujka 2018.
15. Huang ME, Wartella JE, Kreutzer JS. Functional outcomes and quality of life in patients with brain tumors: a preliminary report. Arch Phys Med Rehabil. 2001 Nov;82(11):1540-6.
16. Hustinx R, Alavi A. SPECT and PET imaging of brain tumors. Neuroimaging. Clin. N. Am. 1999;9:751–766.
17. Kondziolka D, Firlik AD, Lunsford LD. Complications of stereotactic brain surgery. Neurol Clin. 1998 Feb;16(1):35-54.
18. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, Sabel M, Steinbach JP, Heese O, Reifenberger G, Weller M, Schackert G; German Glioma Network. Long-term survival with glioblastoma multiforme. Brain. 2007 Oct;130(Pt 10):2596-606.
19. Kufe D W (2003) Holland-Frei Cancer Medicine, 6th edition, BC Decker
20. Lu Y, Yeung C, Radmanesh A, Wiemann R, Black PM, Golby AJ. Comparative effectiveness of frame-based, frameless, and intraoperative magnetic resonance imaging-guided brain biopsy techniques. World Neurosurg. 2015 Mar;83(3):261-8.
21. Mackworth N, Fobair P, Prados MD. Quality of life self-reports from 200 brain tumor patients: comparisons with Karnofsky performance scores. J Neurooncol. 1992 Nov;14(3):243-53.
22. Malone H, Yang J, Hershman DL, Wright JD, Bruce JN, Neugut AI. Complications Following Stereotactic Needle Biopsy of Intracranial Tumors. World Neurosurg. 2015 Oct;84(4):1084-9.
23. Maschio M, Sperati F, Dinapoli L, Vidiri A, Fabi A, Pace A, Pompili A, Carapella CM, Cantelmi T. Weight of epilepsy in brain tumor patients. J Neurooncol. 2014 Jun;118(2):385-93.
24. McGirt MJ, Woodworth GF, Coon AL, Frazier JM, Amundson E, Garonzik I. Independent predictors of morbidity after image-guided stereotactic brain biopsy: a risk assessment of 270 cases. J Neurosurg. 2005 May. 102(5):897-901.
25. Merchant TE, Kun LE, Wu S. A phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. J Clin Oncol. (in press)
26. Newton HB. Primary brain tumors: review of etiology, diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 1994 Mar;49(4):787-97.
27. Ober C, Loisel DA, Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. Nat Rev Genet. 2008;9:911–922.
28. Pfisterer WK, Papadopoulos S, Drumm DA, Smith K, Preul MC. Fiducial versus nonfiducial neuronavigation registration assessment and considerations of accuracy. Neurosurgery. 2008 Mar. 62(3 Suppl 1):201-7; discussion 207-8.
29. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. Cancer Cell. 2006;9:157–173.
30. Purdy RA, Kirby S. Headaches and brain tumors. Neurol Clin. 2004 Feb;22(1):39-53.
31. Roth JG, Elvidge AR. Glioblastoma multiforme: a clinical survey. J Neurosurg. 1960 Jul;17:736-50.
32. Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. Leuk Lymphoma. 2008;49 Suppl 1:43-51.
33. Rughani AI, Keen J, Tranmer BI, Florman JE. Intracranial Hemorrhage Patterns Associated with Stereotactic Tumor Biopsy. October 2010.
34. Scheithauer BW. Development of the WHO classification of tumors of the central nervous system: a historical perspective. Brain Pathol. 2009 Oct;19(4):551-64.
35. Shrieve DC,Loeffler JS,McDermott MW,Larson DA. Radiosurgery. Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology 2010;487-508.
36. Smith JS, Quiñones-Hinojosa A, Barbaro NM, McDermott MW. Frame-based stereotactic biopsy remains an important diagnostic tool with distinct advantages over frameless stereotactic biopsy. J Neurooncol. 2005 Jun. 73(2):173-9.
37. Southwell DG, Birk HS, Han SJ, Li J, Sall JW, Berger MS. Resection of gliomas deemed inoperable by neurosurgeons based on preoperative imaging studies. J Neurosurg. 2017 Nov 10:1-9.
38. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet. 2002;359:1011–1018.
39. 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. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N. Engl. J. Med. 2005;352:987–996.
40. Sun T, Warrington NM, Rubin JB. Why does Jack, and not Jill, break his crown? Sex disparity in brain tumors. Biol Sex Differ. 2012;3:3.
41. Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics. Anesthesiology Clinical North America. 2000. 18(2):217-233.
42. Thurber GM, Figueiredo JL, Weissleder R. Detection limits of intraoperative near infrared imaging for tumor resection. J. Surg. Oncol. 2010;102:758–764.
43. Warnick RE, Longmore LM, Paul CA, Bode LA. Postoperative management of patients after stereotactic biopsy: results of a survey of the AANS/CNS section on tumors and a single institution study. J Neurooncol. 2003 May. 62(3):289-96.
44. Watson R, Leslie K. Nerve blocks versus subcutaneous infiltration for stereotactic frame placement. Anesth Analg. 2001 Feb. 92(2):424-7.

# [Wen PY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wen%20PY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18669428), [Kesari S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kesari%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18669428). Malignant gliomas in adults. [N Engl J Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669428) 2008 Jul 31;359(5):492-507.

1. Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique. J Neurosurg. 2006 Feb. 104(2):233-7.
2. Yu Cheng, Ramin Morshed, Brenda Auffinger, Alex L. Tobias, and Maciej S. Lesniak. Multifunctional Nanoparticles for Brain Tumor Diagnosis and Therapy. Adv Drug Deliv Rev. 2014 Feb; 0: 42–57.
3. **SAŽETAK**

**Utjecaj patohistološkog nalaza intrakranijskog tumorskog procesa u odrasloj dobi kod bolesnika s učinjenom stereotaksijkom biopsijom  
Ivan Kapetanović**

Tumor na mozgu je masa abnormalnih stanica u mozgu i predstavlja ozbiljan problem. Tumori središnjeg živčanog sustava se mogu podijeliti u dvije skupine, primarni tumori na mozgu i metastatski tumori na mozgu. Primarni tumori se još mogu podijeliti na benigne i maligne. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, neurološkom pregledu, slikovnim metodama (kompjuterizirana tomografija, magnetska rezonancija, rendgen lubanje) i biopsiji mozga, kojom se postavlja konačna dijagnoza. Liječenje se zasniva na kirurškom liječenju, radioterapiji i kemoterapiji. Nisu svi tumori operabilni, postoje i inoperabilni. Inoperabilni su oni koji se nalaze na nedostupnom mjestu u mozgu, ili oni koji se sastoje od multiplih tvorbi koje se ne mogu ukloniti. U tom slučaju tumori se djelomično uklanjaju, a moguća je i radioterapija te je često liječnici prvu preporučuju u slučaju inoperabilnih tumora. Stereotaktička biopsija je najmanje invazivna metoda biopsije mozga i dijeli se na onu s okvirom i bez okvira. Rezultati obje stereotaktičke biopsije su slični, a ona bez okvira koristi posebne koregistracijske procese, poput markera, anatomskih oznaka, i uspoređivanja površina. Ciljevi ovog istraživanja su višestruki. Opći cilj je pokazati kako su različite kategorije patohistološkog nalaza intrakranijskog tumorskog procesa povezane s neurološkim ispadima neovisno o lokaciji. Specifični ciljevi istraživanja su pokazati povezanost predoperativnog kliničkog nalaza s postoperativnim komplikacijama, pokazati povezanost Karnofsky skale i patohistološkog nalaza, pokazati povezanost dobi i patohistološkog nalaza. Patohistološki nalazi su dobiveni stereotaktičkom biopsijom, dok su ostali podaci dobiveni anamnezom i analizom postojećih podataka iz povijesti bolesti. Rezultati su pokazali da postoje određeni simptomi (motorički ispadi, govorne smetnje, epileptički napadaji) koji češće dolaze u paru s određenim PHD-om ili da osobe s većim brojem simptoma imaju veće šanse za komplikacije biopsije mozga. Isto tako, tumori koji su zloćudniji i koji izazivaju simptome poremećaja svijesti imaju više negativnog utjecaja na kvalitetu života. Želja je da ovo istraživanje bude jedan mali korak u pronalaženju rješenja koje će poboljšati prognoze ovakvih stanja.

**Ključne riječi:** tumori mozga, stereotaktička biopsija, patohistološka analiza, Karnofsky skala

1. **SUMMARY**

**The effect of histological findings of intracranial tumor process in adult patients obtained with stereotactic biopsy**  
**Ivan Kapetanović**

A brain tumor is a mass of abnormal cells in the brain and represents a serious problem. Tumors of the central nervous system can be divided into two groups, primary brain tumors and metastatic brain tumors. Primary tumors can also be divided into benign and malignant. The diagnosis is based on clinical signs, neurological examination, imaging techniques (computed tomography scan, magnetic resonance imaging, X-ray of the skull) and brain biopsy, that determines the final diagnosis. Treatment is based on surgical treatment, radiotherapy and chemotherapy. Not all tumors are operable, there are also inoperable tumors. Inoperable are those that are found in inaccessible places in the brain, or those consisting of multiple formations that can not be removed. In this case tumors are partially removed, and also, radiation therapy is often recommended by doctors as the first step in treatment of inoperable tumors. A stereotactic biopsy is less invasive brain biopsy and it can be divided into two groups, one with the frame and the frameless one. The results of both stereotactic biopsies are similar, and the frameless one uses special coregistration processes, such as fiducial markers, anatomic landmarks, and surface matching. The goals of this research are multiple. The main goal is to show how different categories of histological findings of intracranial tumor process are associated with the neurological disorders, regardless of location. Specific goals of the study are to demonstrate the connection between the preoperative clinical findings and the postoperative complications; to demonstrate the connection between the Karnofsky scale and the histological findings; to demonstrate the connection between the age and the histological findings. Histological samples were obtained with a stereotactic biopsy, while other data were analyzed and obtained from the existing medical records. The results showed that there are certain symptoms (aphasia, dysarthria, hemiplegia, epileptic seizures) that often come in pair with certain histological findings; that people with more symptoms have a greater chance of complications of brain biopsy; that tumors that are more malignant and that cause the symptoms of disorders of consciousness have a more negative impact on the quality of life. Our wish is that this study becomes one small step in finding a solution that will improve the prognosis of these conditions.

**Keywords**: brain tumors, stereotactic biopsy, histopathological analysis, Karnofsky scale