

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

MEDICINA

**“MANAGEMENTUL GLIOAMELOR DE GRAD MIC
SUPRATENTORIALE CORELAT CU DATELE ACTUALE PRIN
IMAGERIE CU REZONANTA MAGNETICA”**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ALEXANDRU VLAD CIUREA

Student doctorand:

IULIA MARGARETA MICULESCU

2024

Cuprins

2.6 Introducere	3
I. PARTEA GENERALĂ	4
1. CARACTERISTICI GENERALE ȘI MANAGEMENT AL GLIOAMELOR	4
1.1. Definiție	4
1.2. Protocoale de Diagnostic și Tratament	4
1.3. Managementul Chirurgical Corelat cu Imagistica Perioperatorie	4
2. GHIDURI CONTEMPORANE ÎN MANAGEMENTUL CHIRURGICAL AL GLIOAMELOR	5
2.1. Tehnici Intraoperatorii Moderne	5
2.2. Epilepsia în Gliomele de Grad Mic	5
3. CLASIFICAREA OMS 2021 CNS5	5
4. CONCLUZII	5
II. Contribuții personale	6
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	6
4. Metodologia generală a cercetării.....	8
5. Noul marker radiogenomic de nepotrivire T2-FLAIR în gliomele de grad scăzut nou suspectate: Implicații pentru clasificare și management neurochirurgical în lumina Clasificării din 2021 a Tumorilor Sistemului Nervos Central (OMS CNS5)	9
5.1 Introducere.....	9
5.2 Material și Metodă.....	11
5.3 Rezultate.....	12
5.4 Discuții.....	12
5.5 Concluzii.....	13
6. Epilepsia Legată De Gliom - Caracteristici Și Implicații Asupra Tratamentului Și Prognosticului În Contextul Celor Mai Recente Ghiduri De Gestionare A Tumorilor Cerebrale	14
6.1 Introducere.....	14
6.2 Material și Metodă.....	15
6.3 Rezultate.....	16
6.4 Discuții.....	16
6.5 Concluzie	17

7. Analiză comparativă a rezultatelor tratamentului în subtipurile de gliom: Contribuții personale într-un studiu retrospectiv asupra intervențiilor chirurgicale și a rezultatelor funcționale	18
7.1 Introducere.....	18
7.2 Material și Metodă.....	19
7.3 Rezultate.....	20
7.3.2 Date Demografice.....	20
7.3.3 Analiza Corelației	21
7.3.4 Rezultatele Funcționale pe Baza Intervențiilor Chirurgicale.....	22
7.3.5 Predictorii ai Rezultatelor Funcționale	22
7.3.6 Compararea între Diagnosticul Imagistic și Diagnosticul Histopatologic	23
7.4 Discuții.....	23
7.5 Concluzii.....	23
2.8 Concluzii și Contribuții Personale	24
2.8.1 Concluzii.....	24
2.8.2 Contribuții Personale.....	25
2.9.Bibliografia	27

2.6 Introducere

În ultimii ani, neuro-oncologia a înregistrat progrese semnificative, iar cercetarea gliomelor a devenit o prioritate globală datorită complexității și impactului major asupra pacienților. Tema aleasă își propune să exploreze diversitatea, comportamentul gliomelor și efectele diferitelor intervenții terapeutice asupra prognosticului. Deși au fost realizate progrese în imagistică și tehnici chirurgicale, tratamentul rămâne o provocare, subliniind necesitatea unei abordări personalizate.

Importanța acestei teme este subliniată de noile clasificări ale tumorilor sistemului nervos central, cum ar fi Clasificarea din 2021 a OMS, și de utilizarea markerilor radiogenomici, precum semnul mismatch T2-FLAIR. Cercetarea se axează pe analiza comparativă a rezultatelor tratamentelor chirurgicale și evaluarea impactului markerilor radiogenomici asupra managementului gliomelor de grad scăzut. În plus, se examinează epilepsia asociată gliomului, având implicații asupra tratamentului și prognosticului

Obiectivele includ: analiza comparativă a tratamentelor chirurgicale pentru subtipurile de gliom, evaluarea impactului semnelor mismatch T2-FLAIR asupra clasificării și managementului gliomelor de grad scăzut, și investigarea implicațiilor epilepsiei asociate. Metoda de cercetare este retrospectivă, bazată pe analiza datelor clinice și imagistice ale pacienților cu gliom, iar lucrarea integrează aspecte interdisciplinare esențiale pentru îmbunătățirea tratamentului și a rezultatelor clinice. Limitele cercetării sunt recunoscute, dar oferă oportunități pentru viitoare studii prospective și trialuri clinice randomizate.

I. PARTEA GENERALĂ

1. CARACTERISTICI GENERALE ȘI MANAGEMENT AL GLIOAMELOR

1.1. Definiție

Glioamele difuze de grad scăzut, tumori care provin din țesutul glial, pot evolua în glioame de grad superior în timp (1).

1.2. Protocoale de Diagnostic și Tratament

Conform liniilor directoare, managementul gliomului implică un algoritm predefinit. Diagnosticul începe cu imagistica, incluzând IRM structural cu DWI, FLAIR și secvențe T1 cu și fără contrast. Se recomandă discutarea strategiei de management într-o echipă multidisciplinară și, unde este posibil, utilizarea tehnologiilor avansate de IRM (2).

1.3. Managementul Chirurgical Corelat cu Imagistica Perioperatorie

Rezeția chirurgicală ar trebui să aibă loc în termen de șase luni de la diagnostic, având ca scop obținerea unui diagnostic histologic și excizia maximă a tumorii. În cazurile nerecuperabile chirurgical, se recomandă biopsia sau supravegherea activă. Unitățile de neurochirurgie trebuie să fie echipate cu tehnologii avansate, precum craniotomie cu pacient treaz și monitorizare intra-operatorie (3).

2. GHIDURI CONTEMPORANE ÎN MANAGEMENTUL CHIRURGICAL AL GLIOAMELOR

2.1. Tehnici Intraoperatorii Moderne

Utilizarea chirurgiei ghidate de 5-ALA și IRM intraoperatorie este recomandată pentru rezechții precise. Alte tehnici includ ultrasunetele intraoperatorii și imagistica tensorului de difuzie. Craniotomia în stare de veghe este esențială pentru conservarea funcțiilor neurologice, necesitând colaborarea neuropsihologilor și logopediștilor. LITT este recunoscută ca o modalitate terapeutică minim invazivă (4,5).

2.2. Epilepsia în Gliomele de Grad Mic

Epilepsia la pacienții cu gliom este asociată cu o calitate scăzută a vieții și poate avea o valoare prognostică. Ghidurile NICE identifică controlul crizelor ca unul dintre rezultatele cheie după intervenția chirurgicală (6).

3. CLASIFICAREA OMS 2021 CNS5

Clasificările actuale ale tumorilor SNC utilizează markeri moleculari specifici pentru a îmbunătăți acuratețea diagnostică și prognosticul. Clasificarea se bazează pe informații moleculare și histologice pentru a oferi un diagnostic integrat (7).

4. CONCLUZII

Identificarea markerilor tumorali preoperatori și utilizarea tehnologiilor imagistice avansate vor îmbunătăți diagnosticarea și tratamentul gliomelor. Integrarea sistemului de clasificare OMS CNS5 este crucială pentru un management mai adaptabil și precis.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Glioamele, cele mai frecvente tumori cerebrale primare la adulți, se dezvoltă în parenchimul cerebral și sunt clasificate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pe baza tipului histologic, a gradului și a informațiilor moleculare, cu accent crescut pe datele moleculare. Tratamentul standard include intervenția chirurgicală, radioterapia și chimioterapia, iar rezultatele de supraviețuire variază în funcție de tipul gliomelor și de factorii de prognostic. Glioblastomul IDH-wildtype are un prognostic nefavorabil, în timp ce gliomele de grad scăzut au o supraviețuire mediană de 5–7 ani (8,9).

Epilepsia este frecventă la pacienții cu gliome și afectează semnificativ calitatea vieții acestora, având o evoluție clinică mai gravă decât alte forme de epilepsie simptomatică. Această epilepsie, prezentă la peste 80% dintre pacienții cu gliome de grad scăzut și la 40-60% dintre cei cu glioblastoame, necesită abordări terapeutice personalizate.

Ipoteza cercetării este că există diferențe semnificative în rezultatele tratamentului și prognosticul pacienților cu gliome, în funcție de subtipul tumorii, prezența epilepsiei asociate și utilizarea markerilor radiogenomici. Cercetarea se bazează pe trei ipoteze principale:

Rezultatele intervențiilor chirurgicale, inclusiv ratele de supraviețuire și recuperarea funcțională, diferă între diverse subtipuri de gliome, în funcție de caracteristicile moleculare specifice (de exemplu, mutațiile IDH și codeleția 1p/19q) (10).

Epilepsia asociată gliomelor influențează strategiile de tratament și prognosticul pacienților. Se presupune că subgrupuri de pacienți cu gliome, în special cei cu tumori de grad înalt sau situate în regiuni epileptogene, necesită management specializat pentru a optimiza controlul crizelor și prognosticul general (11).

Markerul radiogenomic T2-FLAIR mismatch reprezintă un avans semnificativ în clasificarea și gestionarea gliomelor de grad scăzut, facilitând o clasificare mai precisă și ghidarea intervențiilor terapeutice (12).

Obiectivele principale ale cercetării sunt de a îmbunătăți înțelegerea rezultatelor tratamentului și a strategiilor de management pentru pacienții cu gliome, abordând trei direcții:

Analiza comparativă a rezultatelor intervențiilor chirurgicale între diferite subtipuri de gliome, pentru a determina variațiile în recuperarea funcțională și supraviețuire.

Evaluarea impactului epilepsiei asociate asupra strategiilor de tratament și a prognosticului pacienților.

Validarea utilității clinice a markerului radiogenomic T2-FLAIR mismatch în clasificarea și managementul gliomelor de grad scăzut.

Aceste obiective vor contribui la rafinarea protocoalelor clinice și la optimizarea abordărilor de tratament personalizate, îmbunătățind astfel rezultatele pentru pacienți (13).

4. Metodologia generală a cercetării

Cercetarea cuprinde trei studii distincte, fiecare abordând o problemă specifică în diagnosticul și managementul gliomelor, utilizând diverse metode și analize.

Primul studiu s-a concentrat pe evaluarea semnului radiogenomic T2-FLAIR mismatch utilizând imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la pacienți cu gliom difuz de grad scăzut. Studiul retrospectiv a inclus 45 de pacienți și a analizat sensibilitatea și specificitatea semnului T2-FLAIR mismatch pentru diagnosticarea astrocitoamelor IDH-mutant. Datele au fost colectate din dosarele medicale și imagistica IRM, evaluând caracteristicile clinice, demografice și histopatologice ale pacienților. S-au comparat rezultatele statistice și imagistice între pacienții cu și fără semnul mismatch T2-FLAIR pentru a stabili corelații între markerii imagistici și subtipurile tumorale.

Al doilea studiu a analizat impactul epilepsiei asociate gliomului asupra tratamentului și prognosticului pacienților, printr-o analiză retrospectivă a unei cohorte de 38 de pacienți cu gliom și epilepsie asociată. Studiul a identificat prevalența și tipurile de crize epileptice și a evaluat modul în care acestea influențează deciziile terapeutice, inclusiv alegerea medicamentelor antiepileptice și intervențiile chirurgicale.

Al treilea studiu a combinat abordări retrospective și prospective pentru a investiga relațiile dintre diferite tehnici de imagistică (IRM, spectroscopie IRM) și rezultatele histopatologice în diagnosticarea gliomelor. Acest studiu a inclus 61 de pacienți și a aplicat analize statistice avansate, cum ar fi analiza multivariată, pentru a identifica factorii predictivi ai prognosticului pacienților.

Toate cele trei studii au folosit metode statistice riguroase pentru a analiza datele și a evalua ipotezele cercetării. Studiul cel mai complex a inclus analize de regresie logistică și analize de supraviețuire. Aceste metodologii au asigurat validitatea și fiabilitatea rezultatelor, oferind o înțelegere aprofundată a impactului markerilor radiogenomici, al epilepsiei asociate și al diferitelor tehnici de imagistică asupra diagnosticului, tratamentului și prognosticului pacienților cu gliom.

5. Noul marker radiogenomic mismatch T2-FLAIR în gliomele de grad scăzut nou suspectate: Implicații pentru clasificare și management neurochirurgical în lumina Clasificării din 2021 a Tumorilor Sistemului Nervos Central (OMS CNS5)

5.1 Introducere

Semnul mismatch T2-FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) a devenit un marker radiogenomic important pentru gliomele cu mutație IDH (IDH-mutant) fără codeleție 1p19q, în special pentru astrocitoame. Clasificarea din 2021 a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru tumorile sistemului nervos central (OMS CNS5) a consolidat toate tumorile difuze astrocitare cu mutație IDH sub categoria „Astrocitom, IDH-mutant”, acordând gradele 2, 3 sau 4, conform noilor criterii (6). Această schimbare subliniază rolul tot mai important al datelor moleculare în clasificarea tumorilor SNC, fiind necesară integrarea diverselor tipuri de date pentru a obține un diagnostic complet.

Deși promițător, semnul mismatch T2-FLAIR necesită investigații suplimentare pentru a-și valida utilitatea clinică în managementul gliomelor de grad scăzut. Studii recente au arătat că mutația IDH și non-codeleția 1p/19q pot fi prezise utilizând tehnici de IRM convenționale și avansate (Figura 5.1). Imagistica IRM cu contrast de gadolinu este considerată modalitatea preferată pentru diagnosticarea și gestionarea acestor tumori (14).

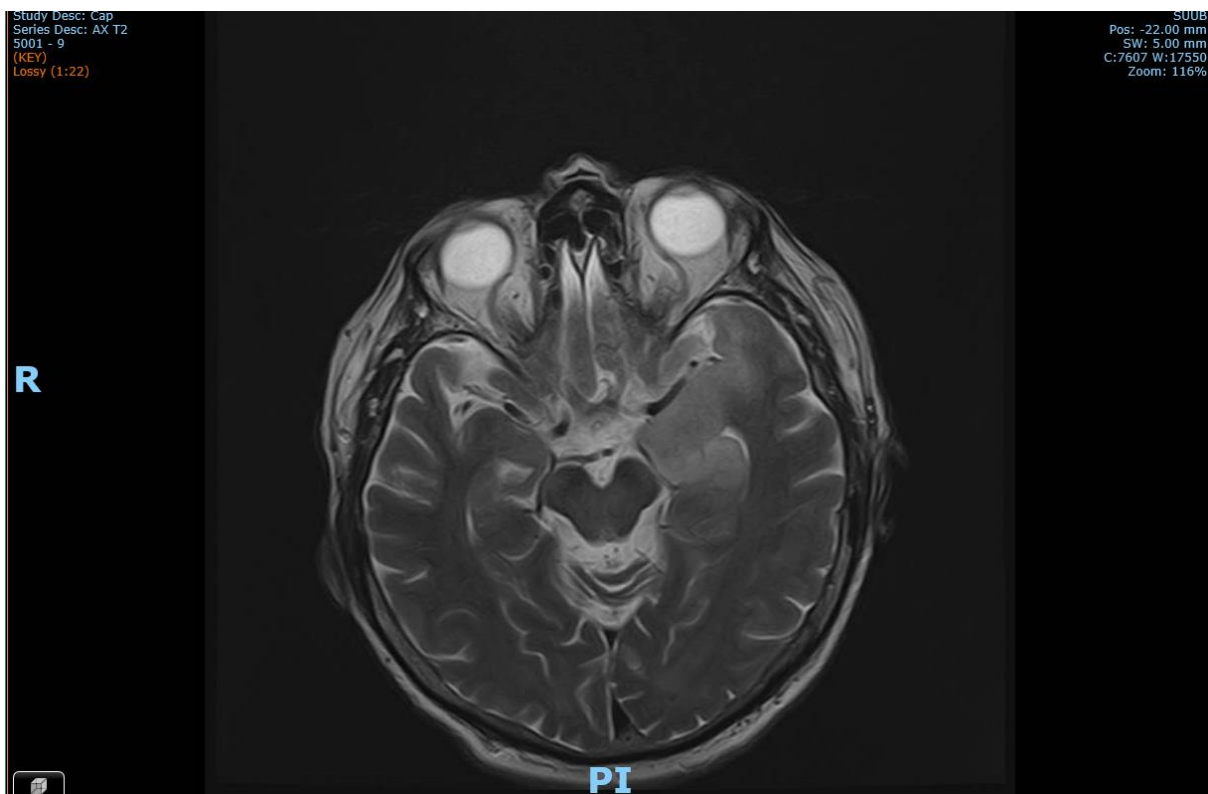


Fig. 5.1. Imagistica IRM cerebral, secțiune axială T2, a unui pacient în vârstă de 69 de ani, cu histologie finală de astrocitom difuz de gradul 2 conform clasificării OMS.

Semnul mismatch T2-FLAIR a fost subiectul unor cercetări ample datorită specificității sale ridicate pentru gliomele IDH-mutant fără codeleție 1p/19q, fiind asociat cu modificări microchistice întâlnite în astrocitoame IDH-mutant.

Biomarkerii radiogenomici, precum semnul mismatch T2-FLAIR, au câștigat atenție datorită simplității, disponibilității largi și specificității în identificarea gliomelor IDH-mutant fără codeleție 1p/19q (7) (Figura 5.2).



Fig. 5.2. Imagini IRM T1W și T2FLAIR ale unei paciente de 46 de ani, cu diagnostic de glioblastom de gradul 4 conform OMS.

Acest marker poate diferenția radiologic gliomele distincte, necesită însă investigații suplimentare pentru corelarea cu caracteristicile biologice (15). Studiul prezent își propune să evalueze relația dintre semnul mismatch T2-FLAIR și parametrii clinici, radiologici și histologici conform noii Clasificări OMS CNS5.

5.2 Material și Metodă

Studiul a inclus gliome supratentoriale, confirmate histologic, clasificate ca grade OMS 2-3, identificate retrospectiv (2013-2018, n = 18) și prospectiv (2019-2023, n = 27). Date clinice, radiologice și histologice cuprinzătoare au fost colectate pentru ambele cohorte.

Obiectivul principal a fost investigarea asocierii dintre semnul mismatch T2-FLAIR și diverși factori clinici, precum și evaluarea fiabilității diagnostice și corelarea acestuia cu diagnosticul histologic și spectroscopia prin rezonanță magnetică (MRS).

5.3 Rezultate

Dintre cei 45 de pacienți incluși, 30 au fost diagnosticați cu astrocitom difuz de gradele 2 sau 3 (IDH-mutant), 6 cu glioblastom (IDH-wildtype), 8 cu oligodendrogliom (IDH-mutant, codeleție 1p/19q), iar unul cu abces cerebral. Semnul mismatch T2-FLAIR a fost prezent la 20% dintre pacienții cu astrocitom IDH-mutant, având o sensibilitate de 20% și specificitate de 98,6%.

În concluzie, semnul mismatch T2-FLAIR are potențialul de a contribui la diagnosticarea și managementul gliomelor, dar necesită validări suplimentare în contextul noii clasificări OMS CNS5.

5.4 Discuții

Până de curând, clasificarea tumorilor sistemului nervos central (SNC) se baza în principal pe caracteristicile histologice. Integrarea markerilor moleculari specifici a adus o contribuție importantă, oferind informații prognostice valoroase. Ca rezultat, datele moleculare au devenit criterii esențiale în clasificarea tumorilor, permițând o estimare mai precisă a prognosticului pentru diferite tipuri de tumori.

Conform unor studii, semnul mismatch T2-FLAIR nu influențează gradul de rezeție în astrocitoamele difuze IDH-mutante, iar asocierea sa cu supraviețuirea nu este clar definită. Specificitatea sa este ridicată, variind între 96,0% și 100,0% pentru astrocitoamele IDH-mutante.

Deși specific, semnul mismatch T2-FLAIR este rar observat în gliomele IDH-mutante cu codeleție 1p/19q (oligodendrogliome) și a fost identificat în unele tumori cerebrale pediatrice de grad scăzut. Deși sensibilitatea sa este scăzută (27,1% - 51,0%), utilizarea sa în combinație cu alte instrumente de diagnostic poate îmbunătăți precizia diagnostică (16).

Cercetările viitoare ar trebui să includă cohorte mai mari și să utilizeze o gamă variată de tehnici avansate de imagistică, cum ar fi coeficientul aparent de difuzie (ADC) și volumul sanguin cerebral (CBV), pentru a clarifica mai bine semnificația prognostică a semnelor T2-FLAIR mismatch (17).

5.5 Concluzii

În acest studiu, semnul mismatch T2-FLAIR nu a fost asociat cu caracteristici clinice, prognostic sau evoluția pacienților. Cu toate acestea, a fost confirmat ca un marker fiabil și specific pentru astrocitoamele IDH-mutante. Progresele rapide în identificarea markerilor tumorali non-invazivi și utilizarea secvențelor avansate de imagistică sunt esențiale pentru îmbunătățirea capacităților de diagnostic preoperator. Integrarea sistemului de clasificare OMS CNS5 în practica clinică standard este vitală pentru un management mai eficient al tumorilor SNC.

6. Epilepsia Legată De Gliom - Caracteristici Și Implicații Asupra Tratamentului Și Prognosticului În Contextul Celor Mai Recente Ghiduri De Gestionare A Tumorilor Cerebrale

6.1 Introducere

Glioamele de grad scăzut, tumori provenite din țesutul glial, au tendința de a progresa către tumori de grad superior, complicând managementul clinic din cauza complexității lor diagnostice și terapeutice. Epilepsia asociată gliomului este un marker clinic important, influențând semnificativ strategiile de tratament și prognosticul pacienților (4).

Acest studiu retrospectiv a analizat 38 de pacienți cu gliom de grad scăzut (gradul 2 sau 3 OMS), tratați între 2013 și 2023, punând accent pe incidența și managementul crizelor epileptice și revizuirea ghidurilor NICE pentru a evidenția recomandările și strategiile terapeutice recente. Scopul a fost de a investiga corelația dintre gradul de rezecție chirurgicală și controlul convulsiilor, ipotezând că o rezecție mai extinsă ar conduce la rezultate clinice mai bune (Tabel 6.1.).

Tabel 6.1. Tabel De Clasificare A Crizelor dupa Engel

Clasa	Caracteristici	Sub-Clasa	Descriere
I	Fara crize invalidante	A	Complet fara crize de la operatie
I	Fara crize invalidante	B	Niciuna invalidanta; doar crize parțiale simple de la operatie
I	Fara crize invalidante	C	Unele crize invalidante dupa operatie, dar fara crize invalidante timp de cel puțin 2 ani
I	Fara crize invalidante	D	Convulsii generalizate doar cu intreruperea medicatiei antiepileptice (AED)

II	Crize invalidante rare (aproape fara crize)	A	Initial fara crize invalidante, dar rare crize in prezent
II	Crize invalidante rare (aproape fara crize)	B	Crize invalidante rare de la operatie
II	Crize invalidante rare (aproape fara crize)	C	Mai mult decat crize rare invalidante de la operatie, dar crize rare in ultimii 2 ani
II	Crize invalidante rare (aproape fara crize)	D	Doar crize nocturne
III	Imbunatatire semnificativa	A	Reducere semnificativa a crizelor
III	Imbunatatire semnificativa	B	Intervale prelungite fara crize, ajungand la mai mult de jumatate din perioada de urmarire, dar nu < 2 ani
IV	Fara imbunatatire semnificativa		Fara imbunatatire semnificativa

6.2 Material și Metodă

Studiul a inclus 38 de pacienți diagnosticați cu gliom de grad scăzut (LGG), conform clasificării OMS în gradele 2-3, tratați în departamentul nostru de neurochirurgie între 2013 și 2023. Am analizat incidența crizelor epileptice asociate cu gliomul și protocoalele de medicație anticonvulsivă utilizate, completate de o revizuire detaliată a literaturii existente.

Investigația a inclus o analiză a datelor clinice și imagistice, a metodelor de diagnostic și a modalităților de tratament. Pacienții au fost monitorizați pre- și postoperator, utilizând clasamentul Engel pentru evaluarea rezultatelor postchirurgicale.

6.3 Rezultate

Dintre cei 38 de pacienți, 30 au avut astrocitom difuz (gradele 2 și 3), iar 8 oligodendrogliom. Vârsta medie a fost de 50 de ani, cu o predominanță feminină de 60%. Tumorile au fost localizate preponderent în lobul frontal (24 cazuri) și în emisfera dominantă (28 cazuri). Epilepsia a fost un simptom predominant, prezentă la 25 de pacienți (variind de la crize focale la convulsii generalizate).

Managementul a variat: biopsie (8%), rezecție totală (40%), subtotală (32%) și parțială (20%). Nu s-a identificat o corelație semnificativă între convulsii și caracteristicile tumorii, dar extinderea rezecției a îmbunătățit semnificativ controlul convulsiilor la șase luni postoperator (76% dintre pacienții cu rezecție totală nu au mai avut convulsii).

6.4 Discuții

Epilepsia asociată gliomului afectează semnificativ calitatea vieții, dar poate indica și un prognostic favorabil pentru supraviețuirea fără progresie malignă și supraviețuirea globală. Controlul convulsiilor depinde în principal de localizarea tumorii și de gradul de rezecție chirurgicală (18).

Integrarea markerilor moleculari în prognostic și tratament devine crucială. Studiile recente arată că gliomele cu mutații IDH, de exemplu, au un prognostic mai bun și o incidență mai mare a epilepsiei. Utilizarea tehnicilor chirurgicale avansate și a noilor medicamente anticonvulsivante poate îmbunătăți controlul convulsiilor și rezultatele globale ale pacienților (19,20). (Figura 6.1.).

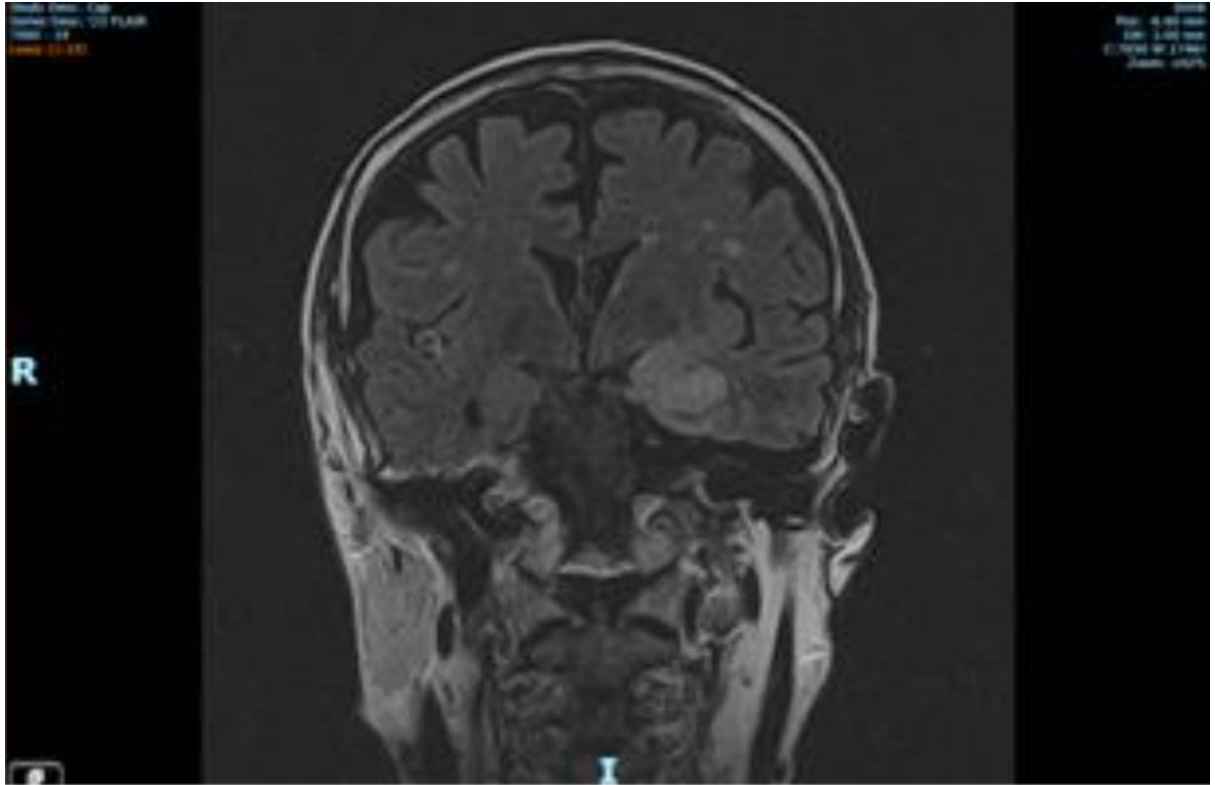


Fig. 6.1. Imagini FLAIR coronale ale unui pacient de 69 de ani cu astrocitom difuz de gradul 2 conform clasificării OMS (Lobul Temporal Stâng).

6.5 Concluzie

Rezeecția chirurgicală precoce și maximă a gliomelor de grad scăzut oferă beneficii duble: controlează progresia tumorii și îmbunătățește rezultatele legate de epilepsie. Integrarea metodelor avansate de diagnostic și tratament, inclusiv utilizarea markerilor moleculari și gestionarea atentă a epilepsiei, rămâne esențială pentru optimizarea îngrijirii pacienților (21).

7. Analiză comparativă a rezultatelor tratamentului în subtipurile de gliom: Contribuții personale într-un studiu retrospectiv asupra intervențiilor chirurgicale și a rezultatelor funcționale

7.1 Introducere

Glioamele sunt un grup variat de tumori primare ale creierului, care își au originea în celulele gliale, esențiale pentru sistemul nervos central. Acestea variază de la tumori de grad scăzut, cum ar fi oligodendroglioamele, până la tumori extrem de maligne, precum glioblastoamele. În ciuda progreselor în diagnostic și tratament, gestionarea gliomelor rămâne o provocare din cauza heterogenității lor și a prognosticului variat. Tratamentele actuale implică o combinație de intervenție chirurgicală, radiații și chimioterapie; totuși, abordarea optimă, în special în ceea ce privește rezecția chirurgicală, este încă dezbătută pentru diferite subtipuri de gliom (22).

Clasificarea OMS din 2021 pentru glioame integrează diagnosticul molecular cu histologia tradițională, conducând la subtipuri tumorale mai precise, bazate pe caracteristici genetice și clinice. La adulți, glioamele sunt categorisite în trei subtipuri principale: astrocitom, IDH-mutant; oligodendrogliom, IDH-mutant și codeleție 1p/19q; și glioblastom, IDH-wildtype. La pacienții pediatrici, glioamele sunt clasificate în subtipuri de grad scăzut și grad înalt, bazate pe caracteristici moleculare. Clasificarea actualizată subliniază heterogenitatea gliomelor și sprijină abordările de tratament personalizate pentru rezultate mai bune (23).

Această clasificare este crucială deoarece ia în considerare heterogenitatea subtipurilor de glioame, permițând prognostice mai precise și abordări de tratament personalizate. Integrarea datelor moleculare ajută clinicienii să adapteze terapiile la caracteristicile specifice ale tumorii, îmbunătățind astfel rezultatele pentru pacienți (23).

Deși glioamele sunt relativ rare, anumite subtipuri sunt asociate cu mortalitate și morbiditate semnificative. Timpul de supraviețuire după diagnosticul de gliom variază semnificativ în funcție de grad, cu glioblastomul multiform (GBM) având cele mai nefavorabile rezultate. Mai multe sindroame canceroase monogenice mendeliene moștenite sunt asociate cu o incidență mai mare a unor subtipuri specifice de glioame. Progresele în

identificarea factorilor de risc pentru gliome sunt în curs, însă sunt necesare cercetări suplimentare (24).

Acest studiu emite ipoteza că rezultatele tratamentului la pacienții cu gliome, măsurate prin statusul funcțional și ratele de recurență, variază semnificativ în funcție de subtipul de gliom și tipul de intervenție chirurgicală. Studiul își propune să identifice subtipurile care beneficiază cel mai mult de anumite abordări chirurgicale și să exploreze modul în care caracteristicile clinice influențează rezultatele, cu scopul de a ghida deciziile clinice și a îmbunătăți managementul pacienților.

7.2 Material și Metodă

7.2.1 Designul Studiului și Populația

Acest studiu este o analiză retrospectivă a 61 de pacienți diagnosticați cu diverse subtipuri de gliome la Spitalul Universitar de Urgență București. Studiul a inclus pacienți care au suferit intervenții chirurgicale pentru gliome, datele fiind extrase retrospectiv din dosarele medicale electronice. Subtipurile de gliome incluse au fost oligodendrogliomul, gliome de grad înalt, astrocitomul difuz și oligoastrocitomul. Pacienții incluși au fost cei care au suferit proceduri chirurgicale, cum ar fi biopsia stereotactică, rezecția subtotală sau rezecția totală.

7.2.2 Colectarea Datelor

Datele au fost extrase din dosarele medicale și au inclus variabile demografice (vârsta, sexul), clinice (deficitele neurologice, scorurile Karnofsky Performance Status la internare și externare), statusul recurenței tumorale, clasificarea subtipurilor de gliome și tipul de intervenție chirurgicală.

7.2.3 Definiția Succesului Tratamentului

Succesul tratamentului a fost definit ca stabilitatea sau îmbunătățirea scorului Karnofsky Performance Status (KPS) la externare comparativ cu internarea, și absența recurenței tumorale documentate în dosarele clinice de urmărire.

7.2.4 Analiză Statistică

Analizele statistice au fost realizate folosind Python, utilizând statisticile descriptive pentru a caracteriza trăsăturile demografice și clinice ale cohorței. Au fost efectuate teste de

corelație Pearson și Spearman pentru a explora relațiile dintre variabilele continue, testele Mann-Whitney U pentru a compara grupurile independente și teste Chi-pătrat pentru a evalua asocierile între variabile categoriale. Analiza de regresie liniară multiplă a fost utilizată pentru a examina impactul factorilor clinici asupra scorurilor Karnofsky la internare și externare.

7.3 Rezultate

7.3.1 Caracteristicile Pacienților și Distribuția Subtipurilor de Gliome

Cohorta de studiu a inclus 61 de pacienți diagnosticați cu diverse subtipuri de gliome, precum oligodendrogliom, gliome de grad înalt și astrocitom difuz. Pacienții au fost supuși diferitelor intervenții chirurgicale, inclusiv biopsie stereotactică, rezecție chirurgicală totală și rezecție subtotală. Nu s-au găsit diferențe semnificative în caracteristicile de bază, cum ar fi vârsta sau sexul, între subtipurile de gliome.

7.3.2 Date Demografice

Dintre cei 61 de pacienți, 39 (63,9%) au fost femei și 22 (36,1%) au fost bărbați. Vârsta pacienților la momentul diagnosticului a variat între 19 și 74 de ani, cu o vârstă medie de 43,5 ani. Scorul Karnofsky Performance Status (KPS) a fost măsurat la internare pentru toți participanții, variind între 60 și 100, cu o concentrație semnificativă de pacienți în intervalul 70-80 (Figura 7.1).

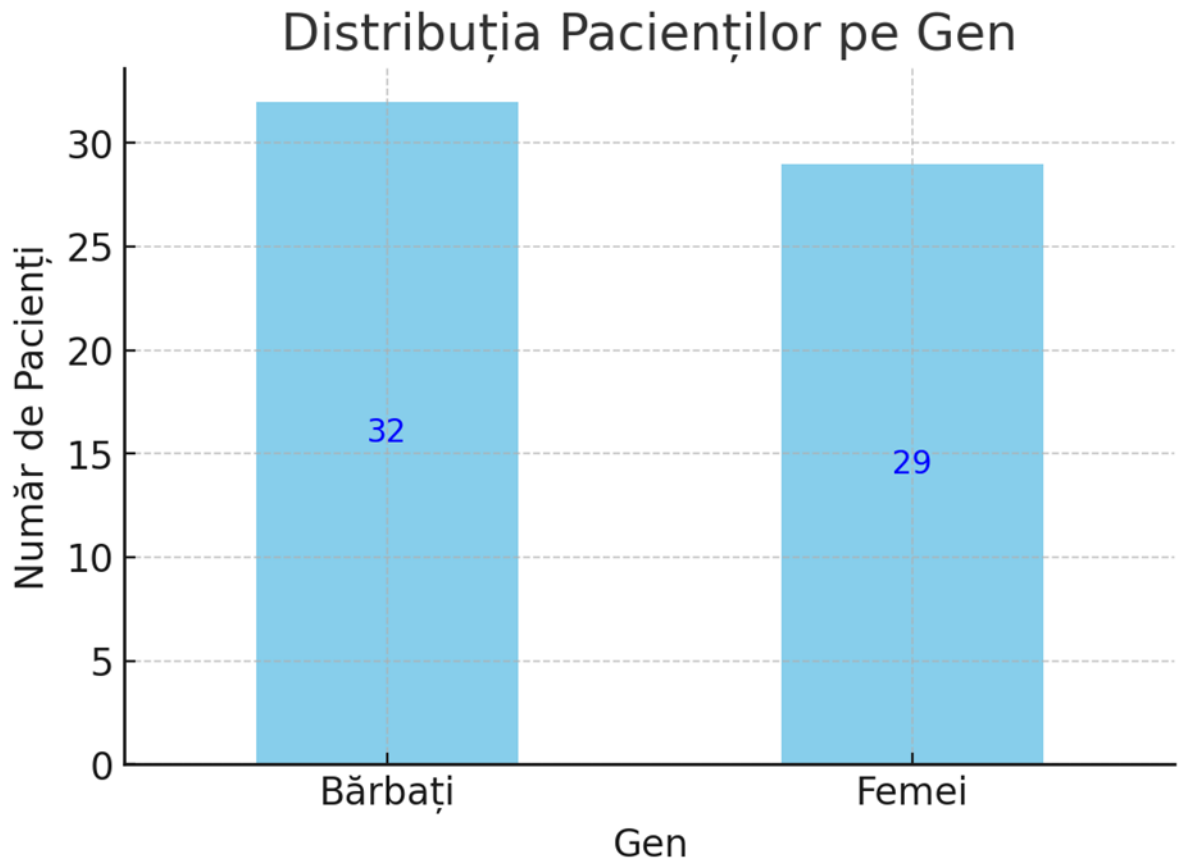


Fig. 7.1. Distribuția Pacienților pe Gen

7.3.3 Analiza Corelației

Analizele de corelație Spearman și Pearson nu au identificat corelații puternice între vârstă și scorurile Karnofsky, sugerând că vârsta nu influențează semnificativ statusul funcțional în această cohortă. Există o corelație pozitivă puternică (0,83) între scorul Karnofsky la internare și la externare, indicând faptul că pacienții cu un status funcțional mai bun la internare tind să își mențină acest status și la externare (Figura 7.2).

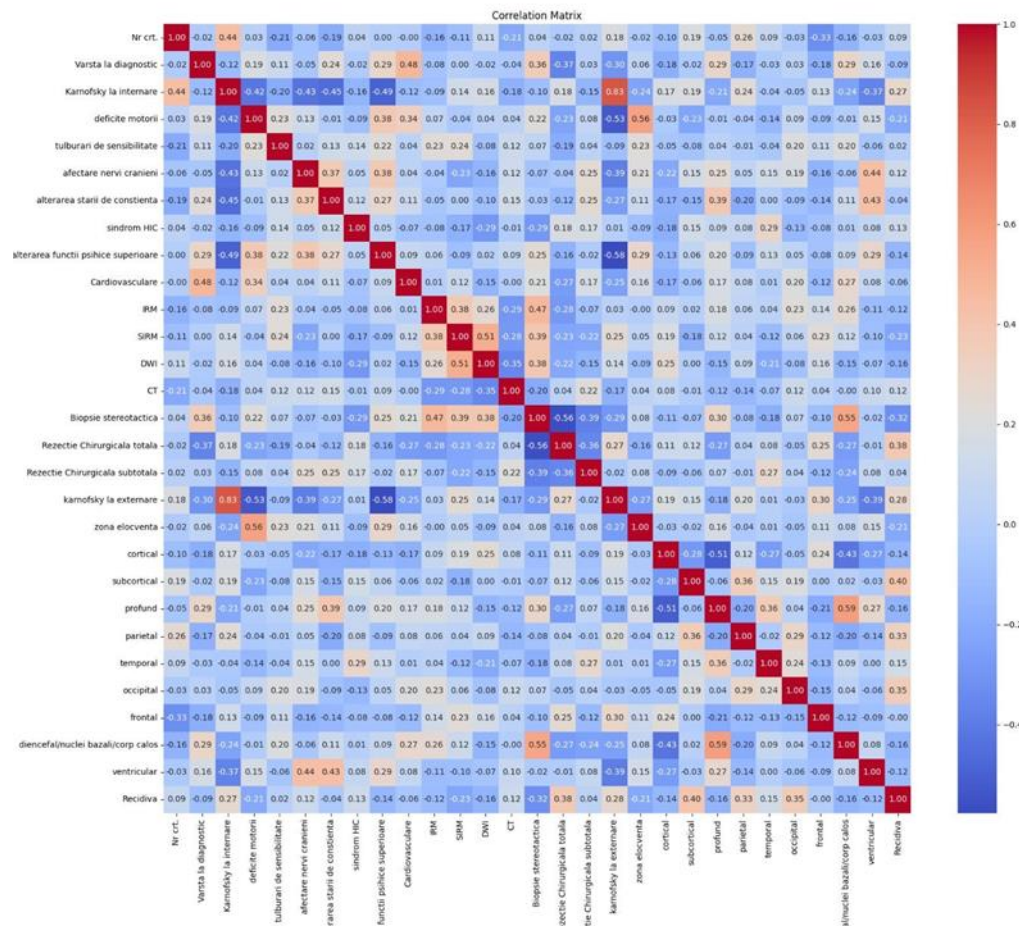


Fig. 7.2. Matrix de corelație

7.3.4 Rezultatele Funcționale pe Baza Intervențiilor Chirurgicale

Testul Mann-Whitney U pentru scorul Karnofsky a arătat diferențe semnificative statistice între grupurile cu și fără Biopsie Stereotactică ($p = 0,047$) și grupurile cu și fără Rezecție Chirurgicală Totală ($p = 0,038$), indicând că tipul de intervenție chirurgicală influențează semnificativ rezultatele funcționale.

7.3.5 Predictorii ai Rezultatelor Funcționale

Rezultatele analizei de regresie liniară multiplă au arătat că atât deficitele motorii, cât și implicarea nervilor cranieni sunt predictorii semnificativi ai scorurilor Karnofsky mai scăzute la internare. Coeficientul pentru deficitele motorii a fost $-10,24$ ($p = 0,001$), iar pentru

implicarea nervilor cranieni -12,34 ($p = 0,001$), sugerând că prezența acestor factori clinici determină scăderi semnificative în scorurile Karnofsky.

7.3.6 Compararea între Diagnosticul Imagistic și Diagnosticul Histopatologic

Testul Chi-pătrat de independență între variabilele „Diagnostic Imagistic” și „Diagnostic Histopatologic” nu a găsit o asociere semnificativă între cele două categorii, indicând că tehnicile imagistice singure nu pot prezice fiabil caracteristicile histopatologice ale gliomelor.

7.4 Discuții

Rezultatele indică faptul că rezecția chirurgicală totală îmbunătățește semnificativ rezultatele funcționale, în timp ce biopsia stereotactică este asociată cu rezultate mai puțin favorabile. Deficitele motorii și implicarea nervilor cranieni sunt factori determinanți semnificativi ai unui status funcțional redus la internare. Absența unei corelații semnificative între diagnosticul imagistic și cel histopatologic subliniază necesitatea unei evaluări multimodale pentru un diagnostic precis.

7.5 Concluzii

Acest studiu evidențiază impactul semnificativ al strategiilor chirurgicale și de diagnostic asupra rezultatelor funcționale ale pacienților cu gliome. Rezecția chirurgicală totală îmbunătățește semnificativ statusul funcțional la externare, în timp ce procedurile mai puțin invazive sunt asociate cu rezultate mai puțin favorabile. Studiul subliniază importanța unei abordări personalizate bazate pe caracteristicile individuale ale pacientului și biologia tumorii, sprijinită de o echipă multidisciplinară. Aceste constatări oferă îndrumări esențiale pentru neurochirurghi și oncologi în luarea deciziilor privind gradul de rezecție și îmbunătățirea rezultatelor pacientului.

2.8 Concluzii și Contribuții Personale

Această cercetare a fost realizată pentru a explora aspecte critice ale diagnosticului și managementului gliomelor, având ca scop optimizarea strategiilor terapeutice și îmbunătățirea rezultatelor clinice. Studiul s-a concentrat pe trei arii principale: (1) eficacitatea intervențiilor chirurgicale în funcție de subtipurile de gliom și markerii moleculari, (2) impactul epilepsiei asociate gliomelor asupra tratamentului și prognosticului, și (3) rolul markerului radiogenomic T2-FLAIR mismatch în clasificarea și gestionarea gliomelor de grad scăzut.

2.8.1 Concluzii

Studiul a atins obiectivele propuse, contribuind la o înțelegere mai profundă a modului în care caracteristicile clinice și moleculare ale gliomelor influențează deciziile terapeutice și rezultatele pe termen lung.

Realizarea obiectivelor cercetării științifice:

Analiza comparativă a intervențiilor chirurgicale a arătat diferențe semnificative între subtipurile de gliom, demonstrând că mutațiile IDH și codeleția 1p/19q influențează răspunsul la tratament. Pacienții cu astrocitoame IDH-mutante și oligodendrogliom IDH-mutant cu codeleție 1p/19q au prezentat o supraviețuire mai lungă și rezultate funcționale mai bune decât cei cu glioblastom IDH-wildtype. Studiul a confirmat importanța unei abordări personalizate bazate pe caracteristicile moleculare ale tumorii. În cazul epilepsiei asociate gliomelor, s-a demonstrat că un management optim, incluzând selecția atentă a medicamentelor și planificarea chirurgicală adecvată, îmbunătățește calitatea vieții și supraviețuirea pacienților. De asemenea, s-a validat utilitatea clinică a markerului radiogenomic T2-FLAIR mismatch ca instrument important pentru identificarea astrocitoamelor IDH-mutante, îmbunătățind precizia clasificării tumorilor și ghidând deciziile terapeutice.

Avantaje și dezavantaje tehnico-economice:

Cercetarea a evidențiat avantajele unei abordări personalizate bazate pe caracteristicile moleculare și radiogenomice ale tumorilor, cum ar fi o planificare mai bine adaptată a tratamentului, reducerea complicațiilor și îmbunătățirea prognosticului pacienților. Dezavantajele includ costurile crescute asociate cu tehnologiile avansate de imagistică și

testare moleculară, necesitatea unor echipe multidisciplinare bine coordonate și accesul limitat la resurse în anumite regiuni.

Probleme nerezolvate:

Studiul a identificat necesitatea unei standardizări mai clare a ghidurilor pentru managementul epilepsiei asociate gliomelor și validarea suplimentară a markerilor radiogenomici, precum semnul T2-FLAIR mismatch, în studii clinice multicentrice. De asemenea, este necesară o explorare mai detaliată a interacțiunii între diferiți markeri moleculari și alte caracteristici clinice, cum ar fi răspunsul la terapiile adjuvante.

Direcții de continuare a cercetării:

Se recomandă continuarea cercetărilor pentru extinderea utilizării markerilor radiogenomici și moleculari în practica clinică, prin studii clinice prospective de amploare, explorarea de noi ținte terapeutice și dezvoltarea unor protocoale de management mai eficiente pentru epilepsia asociată gliomelor.

2.8.2 Contribuții Personale

Contribuțiile personale ale acestei cercetări sunt semnificative și se regăsesc în diferite părți ale tezei:

Evaluarea rolului markerului T2-FLAIR mismatch (Capitolul 5, Paragraful 4): Am demonstrat valoarea acestui marker radiogenomic ca instrument de diagnostic și prognostic pentru astrocitoamele IDH-mutante, propunând includerea sa în protocoalele clinice standard.

Analiza impactului epilepsiei asupra tratamentului și prognosticului pacienților cu gliom (Capitolul 6, Paragraful 2): Am evaluat prevalența și tipurile de crize epileptice, subliniind importanța unui management riguros al epilepsiei pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Contribuții la personalizarea tratamentului în funcție de profilul molecular al tumorii (Capitolul 4, Paragraful 3): Am demonstrat că abordarea personalizată, bazată pe caracteristicile moleculare ale tumorii, poate îmbunătăți semnificativ rezultatele tratamentului și reduce complicațiile.

Integrarea noilor tehnici de imagistică și a markerilor moleculari în practica clinică (Capitolul 5, Paragraful 6): Am propus integrarea markerilor radiogenomici și moleculari în ghidurile de diagnostic și tratament, oferind dovezi pentru beneficiile clinice ale acestora.

Dezvoltarea unui cadru metodologic pentru studii viitoare (Capitolul 7, Paragraful 1): Am propus un cadru metodologic pentru cercetări viitoare, bazat pe rezultatele acestui studiu, pentru a explora utilizarea markerilor radiogenomici și moleculari și abordările terapeutice personalizate în managementul gliomelor.

2.9. Bibliografia

1. Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 2014 Feb;137(2):449–62.
2. Reese JC, Fadel HA, Pawloski JA, Samir M, Haider S, Komatar RJ, et al. Laser interstitial thermal therapy for deep-seated perivascular brain tumors is not associated with distal ischemia. *J Neurooncol* [Internet]. 2024 Jan 19 [cited 2024 Sep 5]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11060-023-04546-6>
3. Pallud J, McKhann GM. Diffuse Low-Grade Glioma-Related Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*. 2019 Jan;30(1):43–54.
4. Senner V, Köhling R, Püttmann-Cyrus S, Straub H, Paulus W, Speckmann EJ. A new neurophysiological/neuropathological ex vivo model localizes the origin of glioma-associated epileptogenesis in the invasion area. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2004 Jan 1;107(1):1–7.
5. Hawasli AH, Bagade S, Shimony JS, Miller-Thomas M, Leuthardt EC. Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Laser Interstitial Thermal Therapy for Intracranial Lesions. *Neurosurgery*. 2013 Dec 1;73(6):1007–17.
6. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231–51.
7. Christensen BC, Smith AA, Zheng S, Koestler DC, Houseman EA, Marsit CJ, et al. DNA Methylation, Isocitrate Dehydrogenase Mutation, and Survival in Glioma. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2011 Jan 19;103(2):143–53.
8. Baumert BG, Stupp R. Low-grade glioma: a challenge in therapeutic options: the role of radiotherapy. *Ann Oncol*. 2008;19:vii217–22.
9. Van den Bent MJ, Afra D, De Witte O, Hassel MB, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *The Lancet*. 2005;366(9490):985–90.
10. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2499–508.
11. Wassenaar M, van Heijl I, Leijten FSS, van der Linden P, Uijl SG, Egberts ACG, et al.

- Treatment of epilepsy in daily clinical practice: have outcomes improved over the past 10 years? *J Neurol.* 2013 Nov;260(11):2736–43.
12. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, Zhou Y, Cooper L, Snuderl M, et al. T2–FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clin Cancer Res.* 2017 Oct 15;23(20):6078–85.
 13. Cicone F, Carideo L, Scaringi C, Arcella A, Giangaspero F, Scopinaro F, et al. 18F-DOPA uptake does not correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-deletion in glioma. *Ann Nucl Med.* 2019 Apr;33(4):295–302.
 14. Corell A, Ferreyra Vega S, Hoefling N, Carstam L, Smits A, Olsson Bontell T, et al. The clinical significance of the T2-FLAIR mismatch sign in grade II and III gliomas: a population-based study. *BMC Cancer.* 2020 Dec;20(1):450.
 15. Patel SH, Poisson LM, Brat DJ, Zhou Y, Cooper L, Snuderl M, et al. T2–FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project. *Clin Cancer Res.* 2017 Oct 15;23(20):6078–85.
 16. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro-Oncol.* 2016 Oct;18(suppl_5):v1–75.
 17. Lasocki A, Gaillard F, Gorelik A, Gonzales M. MRI Features Can Predict 1p/19q Status in Intracranial Gliomas. *Am J Neuroradiol.* 2018 Apr;39(4):687–92.
 18. Tripathi S, Nathan CL, Tate MC, Horbinski CM, Templer JW, Rosenow JM, et al. The immune system and metabolic products in epilepsy and glioma-associated epilepsy: emerging therapeutic directions. *JCI Insight.* 2024 Jan 9;9(1):e174753.
 19. Avila EK, Chamberlain M, Schiff D, Reijneveld JC, Armstrong TS, Ruda R, et al. Seizure control as a new metric in assessing efficacy of tumor treatment in low-grade glioma trials. *Neuro-Oncol.* 2017 Jan;19(1):12–21.
 20. De Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain.* 2012 Apr 1;135(4):1002–16.
 21. Engel J. A Greater Role for Surgical Treatment of Epilepsy: Why and When? *Epilepsy Curr.* 2003 Mar;3(2):37–40.
 22. Lee JH, Wee CW. Treatment of Adult Gliomas: A Current Update. *Brain Neurorehabilitation.* 2022;15(3):e24.
 23. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231–51.

24. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of gliomas. *Cancer Treat Res.* 2015;163:1–14.