

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA
MEDICINOS FAKULTETAS
NEUROCHIRURGIJOS KLINIKA

Jonas Andreikėnas

Medicinos vientisųjų studijų programa

Difuzinės smegenų tilto gliomos vaikų amžiuje

BAIGIAMASIS MOKSLINIS DARBAS

Vadovas:

Doc. Vytautas Ragaišis

Parengė:

Jonas Andreikėnas

KAUNAS, 2017

TURINYS

SANTRAUKA	3
SUMMARY	4
PADĖKA.....	5
INTERESŲ KONFLIKTAS.....	5
ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	5
SANTRUMPOS.....	6
SĄVOKOS	7
ĮVADAS	8
DARBO TIKSLAS IR DARBO UŽDAVINIAI.....	9
LITERATŪROS APŽVALGA	10
TYRIMO METODIKA	13
REZULTATAI	15
REZULTATŲ APTARIMAS.....	19
IŠVADOS.....	21
LITERATŪROS SĄRAŠAS	22

SANTRAUKA

Darbą atliko: Jonas Andreikėnas, LSMU MA MF, Neurochirurgijos klinika.

Darbo pavadinimas: Difuzinės smegenų tilto gliomos vaikų amžiuje.

Darbo tikslas: Išsiaiškinti įvairių veiksnių įtaką išgyvenimo trukmei sergant difuzine smegenų tilto glioma vaikų amžiuje.

Darbo uždaviniai: 1. Išsiaiškinti vidutinę vaikų išgyvenimo trukmę sergant DIPG. 2. Išsiaiškinti lyties, susirgimo amžiaus bei laiko nuo simptomų pradžios įtaką išgyvenimo trukmei pacientams sergantiems DIPG vaikų amžiuje. 3. Išsiaiškinti MRT vaizdų sąsają su išgyvenimo trukme vaikams, sergantiems DIPG. 4. Nustatyti skirtingų DIPG gydymo būdų daromą įtaką išgyvenimo trukmei po diagnozės nustatymo vaikų amžiuje. 5. Įvertinti biopsijos įtaką gydymo pasirinkimui bei išgyvenimo trukmei sergant DIPG vaikų amžiuje.

Darbo metodika ir rezultatai: Retrospektyviai ištirti vaikų, kuriems buvo nustatyta DIPG diagnozė bei kurie buvo stacionarizuoti į LSMUL KK 2000m.-2016m., atvejai. Duomenys gauti iš asmens sveikatos istorijų. Buvo skaičiuota vidutinė šių pacientų gyvenimo trukmė po diagnozės nustatymo, bei veiksniai tam galintys turėti įtakos. Vaikai su DIPG vidutiniškai išgyveno $11,8 \pm 7,7$ mėnesio. Berniukai, kurie buvo gydyti radioterapija, vidutiniškai išgyveno $9,6 \pm 2,6$ mėnesio, o mergaitės - $15,7 \pm 11,7$ mėnesio. Gydant radioterapija su chemoterapija šios grupės vidutiniškai išgyveno atitinkamai $10 \pm 5,4$ ir $13,4 \pm 4,5$ mėnesio. Pacientai, susirgę iki trejų metų amžiaus, bei buvę gydyti radioterapija, vidutiniškai išgyveno $21,33 \pm 17,9$ mėnesio, o tie kurie susirgo vyresni - $10,44 \pm 2,5$ mėnesio. Vaikai, kurie simptomus jautė ilgiau negu mėnuo, bei kuriems buvo taikyta radioterapija, išgyveno $17,8 \pm 13,6$ mėnesio, o jautę simptomus mažiau negu mėnuo - $9,85 \pm 2,34$ mėnesio. Gydant radioterapija kartu su chemoterapija, šios grupės vidutiniškai išgyveno atitinkamai $15,33 \pm 5,13$ ir $10,33 \pm 0,57$ mėnesio. Taikant radioterapija, vaikai, kurių navikai MRT kaupė kontrastinę medžiagą žiedu, vidutiniškai išgyveno $11,0 \pm 1,0$ mėnesių, o gydant radioterapija kartu su chemoterapija - $10,5 \pm 0,7$ mėnesio. Vaikai, kuriems tokio kontrastinės medžiagos kaupimo nustatyta nebuvo, atitinkamai išgyveno $14,5 \pm 11,4$ bei $14,0 \pm 4,96$ mėnesių. Gydant pacientus radioterapija, šie vidutiniškai išgyveno - $13,1 \pm 9,3$, o radioterapija kartu su chemoterapija - $12,8 \pm 4,3$ mėnesio. Nei vienu iš 6 atliktų biopsijų atveju gydymo taktika po biopsijos nesiskyrė nuo pirminės. Pacientų, kuriems buvo atlikta biopsija, gyvenimo trukmė buvo $12,2 \pm 4,7$ mėnesio, tų kuriems biopsija atlikta nebuvo - $11,67 \pm 8,7$ mėnesio. Rezultatai buvo laikyti statistiškai reikšmingi jei reikšmingumo lygmuo (p) $< 0,05$.

Išvados: Vaikai, kuriems diagnozuota DIPG, vidutiniškai išgyvena mažiau nei metus. Lysis, susirgimo amžius, ilgesnė simptomų trukmė iki diagnozės nustatymo ar MRT kontrastinės medžiagos kaupimas žiedu neturi įtakos išgyvenimo trukmei sergant DIPG vaikų amžiuje. Vaikų, sergančių DIPG, išgyvenimo trukmė nesikeičia nepaisant taikyto gydymo būdo. Biopsijos atlikimas nekeičia šių pacientų gydymo taktikos pasirinkimo bei neprailgina išgyvenimo trukmės.

SUMMARY

The research has been conducted by: Jonas Andreikėnas, LSMU MA MF, Neurosurgery clinics

The title of the research: Diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood

The aim of the research: To evaluate the influence of different factors on life expectancy with diffuse intrinsic pontine glioma gliomas in childhood.

The tasks of the research: 1. To find out the average life expectancy of children with DIPG. 2. To find out the influence of gender, the child's age when glioma has been diagnosed and time of first symptoms to life expectancy among patients with DIPG in childhood. 3. To find out the interface of MRT images and life expectancy among children with DIPG. 4. To determine the influence of different treatments on life expectancy after the diagnosis in children. 5. To evaluate the impact of biopsy on the choice of treatment and life expectancy among patients with DIPG in childhood.

The methods and results of the research: The cases of children with DIPG hospitalized to LUHS in 2000-2016 have been examined retrospectively. The data were collected from persons' health histories. The average life expectancy after the diagnoses among those patients and the possible factors affecting it, were taken into consideration. The median survival of children with DIPG was $11,8 \pm 7,7$ months. The median survival of boys after radiotherapy was $9,6 \pm 2,6$ months, whereas the same of girls was $15,7 \pm 11,7$ months. After radiotherapy and chemotherapy treatment, the median survival of both groups was $10 \pm 5,4$ and $13,4 \pm 4,5$ months, respectively. When cases of the disease occurred in patients younger than 3 years of age, the median survival after radiotherapy was $21,33 \pm 17,9$ months, whereas the survival of older patients was $10,44 \pm 2,5$ months. The median survival of children after radiotherapy who had their symptoms lasting longer than a month, was $17,8 \pm 13,6$ months, whereas the same of those who had their symptoms lasting shorter than a month, was $9,85 \pm 2,34$ months. After radiotherapy and chemotherapy treatment, the median survival of both groups was $15,33 \pm 5,13$ and $10,33 \pm 0,57$, respectively. The median survival of children after radiotherapy, whose tumors accumulated contrast in ring – like configuration in MRT images, was $11,0 \pm 1,0$ months; the same after radiotherapy and chemotherapy was $10,5 \pm 0,7$ months. The survival of children without contrast accumulation was $14,5 \pm 11,4$ and $14,0 \pm 4,96$, respectively. The median survival of children after radiotherapy was $13,1 \pm 9,3$ months, whereas the median survival of children after radiotherapy and chemotherapy was $12,8 \pm 4,3$ months. In all 6 cases the treatment tactics remained the same before and after biopsy. The survival of patients after biopsy was $12,2 \pm 4,7$ months; whereas the survival of patients without biopsy was $11,67 \pm 8,7$ months. The results were considered if the significance level was $(p) < 0,05$.

Conclusions: The median survival of children with DIPG is less than one year. There is no overall difference in survival of children with DIPG by gender, age of the disease, longer symptoms period before diagnosis and MRT contrast accumulation in ring – like configuration. Despite the method of treatment life expectancy among children with DIPG does not change. Biopsy taking does not make any difference in choosing treatment tactics and does not increase life expectancy either.

PADĖKA

Norėčiau padėkoti darbo vadovui Doc. Vytautui Ragaišiui už naudingus patarimus, vertingas pastabas bei skirtą laiką padedant rašyti šį mokslinį darbą.

INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

LSMU Bioetikos centras, įvertinęs tiriamojo darbo anotaciją, nusprendė, kad tyrime neturėtų būti pažeidžiamos tiriamųjų teisės, todėl šiam tyrimui pritarė. Leidimo numeris NR. BEC-MF-463, leidimas išduotas 2016-05-05.

SANTRUMPOS

DIPG – difuzinės tilto gliomos (diffuse intrinsic pontine glioma)

WHO – pasaulinė sveikatos organizacija (World health organisation)

MRT – magnetinio rezonanso tyrimas

LSMUL KK – Lietuvos Sveikatos Mokslų Universiteto ligoninė Kauno Klinikos

LSMU – Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas

LUHS – Lithuanian University of Health sciences

SAVOKOS

Bipsoja - ligos pažeistų audinių gabalėlio paėmimas iš gyvo organizmo mikroskopiniam tyrimui.

Chemoterapija – tai gydymo būdas, kurio metu naudojami vaistai, kurie naikina vėžines ląsteles arba stabdo jų augimą.

Glioma – navikai, kurie būna galvos arba nugaros smegenyse, kylantys iš glijos ląstelių.

Išgyvenimo trukmė – laikas nuo ligos diagnozavimo datos iki paciento mirties datos.

Radioterapija – lokalus (vietinis) piktybinių navikų gydymo būdas, t. y. siekiama jonizuojančiais spinduliais veikti patį naviką ar pažeistus limfmazgius.

ĮVADAS

Difuzinė smegenų tilto glioma (toliau DIPG (diffuse intrinsic pontine glioma)) - vienas iš blogiausios prognozės smegenų navikų vaikų amžiuje. Jungtinėse Amerikos Valstijose kasmet nustatoma 300-400 smegenų kamieno gliomos atvejų iš kurių 200-300 yra DIPG [1]. Tai sudaro vos 10-15% visų vaikų smegenų navikų, tarp kurių DIPG yra viena iš pagrindinių mirties priežasčių [2]. Per 30 metų atliktų tyrimų ir išbandytų gydymo būdų šios ligos prognozė nepagerėjo [3]. Dėl gydymo galimybių trūkumo, pacientai susirgę šia liga išgyvena vidutiniškai mažiau negu 12 mėnesių, nuo diagnozės nustatymo [1, 4].

Taip pat smegenų kamieno gliomos yra netipiški neuroonkologiniai susirgimai, kadangi jiems esant dažniausiai nepatariamos nei operacijos, nei biopsijos, taip apsiribojant tik vaizdiniais tyrimais [5]. Nors pasaulyje daug diskutuojama dėl biopsijos naudos biologinėms naviko savybėms tyrinėti, bei naujų gydymo metodų kūrimui [3], tačiau jau senai įrodyta, kad šiuo metu biopsijos nėra naudingos diagnozei nustatyti, jos nekeičia gydymo taktikos ir neprailgina pacientų gyvenimo trukmės [6].

Plačiausiai nagrinėti gydymo būdai buvo chemoterapija, spindulinis gydymas, chirurginės intervencijos bei kombinuota terapija. Deja nė vienas iš šių metodų nedavė apčiuopiamų gydymo rezultatų [7].

Lietuvoje susiję su šia liga tyrimai nebuvo atlikti. Todėl būtų aktualu sužinoti apie pasirinktus gydymo būdus bei jų efektyvumą, taip pat apie veiksnius galinčius daryti įtaką gyvenimo trukmei po diagnozės nustatymo.

Darbo tikslas: Išsiaiškinti įvairių veiksnių įtaką išgyvenimo trukmei sergant difuzine smegenų tilto glioma vaikų amžiuje.

DARBO TIKSLAS IR DARBO UŽDAVINIAI

Tikslas - Išsiaiškinti įvairių veiksnių įtaką išgyvenimo trukmei sergant difuzine smegenų tilto glioma vaikų amžiuje.

Uždaviniai:

1. Išsiaiškinti vidutinę vaikų išgyvenimo trukmę sergant DIPG.
2. Išsiaiškinti lyties, susirgimo amžiaus bei laiko nuo simptomų pradžios įtaką išgyvenimo trukmei pacientams, sergantiems DIPG vaikų amžiuje.
3. Išsiaiškinti MRT vaizdų sąsają su išgyvenimo trukme vaikams, sergantiems DIPG.
4. Nustatyti skirtingų DIPG gydymo būdų daromą įtaką išgyvenimo trukmei po diagnozės nustatymo vaikų amžiuje.
5. Įvertinti biopsijos įtaką gydymo pasirinkimui bei išgyvenimo trukmei sergant DIPG vaikų amžiuje.

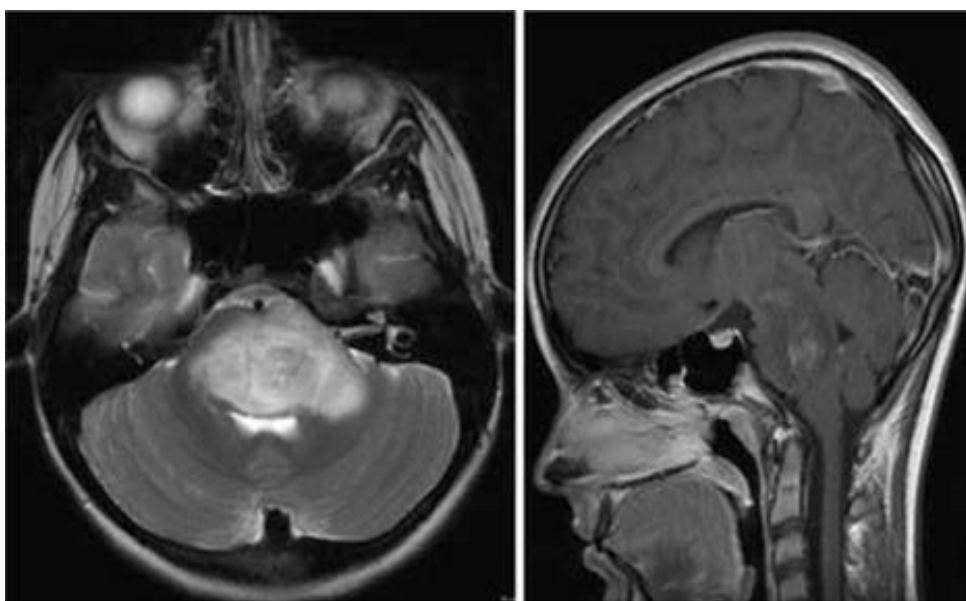
LITERATŪROS APŽVALGA

Kasmet Amerikoje nustatoma 2200 naujų smegenų navikų atvejų vaikų tarpe, iš kurių apie 10-15% yra smegenų kamieno gliomos [7]. Smegenų kamieno gliomos – glialinės kilmės navikai, kurie prasideda smegenų kamiene. Tai yra retas susirgimas, kuris sudaro apie 20% visų centrinės nervų sistemos navikų vaikų tarpe [8]. Iš visų kamieno gliomų net 80% būna DIPG, kurios turi praščiausią prognozę [1]. Beveik visada tai infiltratyvios bei didelio piktybiškumo laipsnio (WHO III-IV) gliomos [9]. Lietuvoje tyrimų, nagrinėjančių vaikų smegenų kamieno gliomas, pastaraisiais metais aptikti nepavyko. Jungtinėse Amerikos Valstijose kasmet nustatoma tik 300-400 atvejų, iš kurių 200-300 navikų yra DIPG [1]. Tyrimas Olandijoje parodė, jog šioje šalyje vidutiniškai užregistruojami 9 nauji atvejai per metus [10]. Didžiausias sergamumas DIPG nustatomas vaikams nuo 5 iki 10 metų [11]. Kiti tyrimai teigia, jog didžiausias sergamumas yra 7 - 9 metų amžiaus [7, 12]. Mergaitės ir berniukai, įvairių tyrimų duomenimis sirgo vienodu dažnumu [7, 12].

DIPG gali pasireikšti įvairiais simptomais. Ligos pradžioje dažniausiai pasireiškia klasikinė triada: galvinių nervų pažeidimo reiškiniai, iš kurių dažniausiai pažeidžiami 6 ir 7 (nors gali būti pažeisti ir kiti galviniai nervai), ataksija, piramidinių laidų pažeidimai (pvz. hemiparezė) [12]. Kiti būdingi simptomai – mieguistumas, bulbariniai simptomai, pakitęs elgesys [12, 13]. Tik nedaugeliui ligos pradžioje gali būti hidrocefalijos, padidėjusio intrakranijinio slėgio ar smegenų hemoragijos požymių [12, 13]. Tipiškai šie simptomai progresuoja greitai (greičiau nei vienas mėnuo) [8].

Įtarus smegenų kamieno gliomą, svarbiausias tyrimas yra magnetinio rezonanso tomografija (MRT) [14]. Tipinis DIPG MRT vaizdas (paveikslas nr.1) yra difuzinis tilto padidėjimas ir hipointensinis vaizdas T1 režime, bei hiperintensinis – T2 režime su labai nedideliu paryškėjimu naudojant kontrastinę medžiagą [8, 15, 16]. Taip pat tyrimuose buvo pastebėta, jog MRT pastebėjus žiedu kontrastą kaupiantį naviką (paveikslas nr. 2), tai gali turėti neigiamą įtaką išgyvenimo trukmei [16, 17].

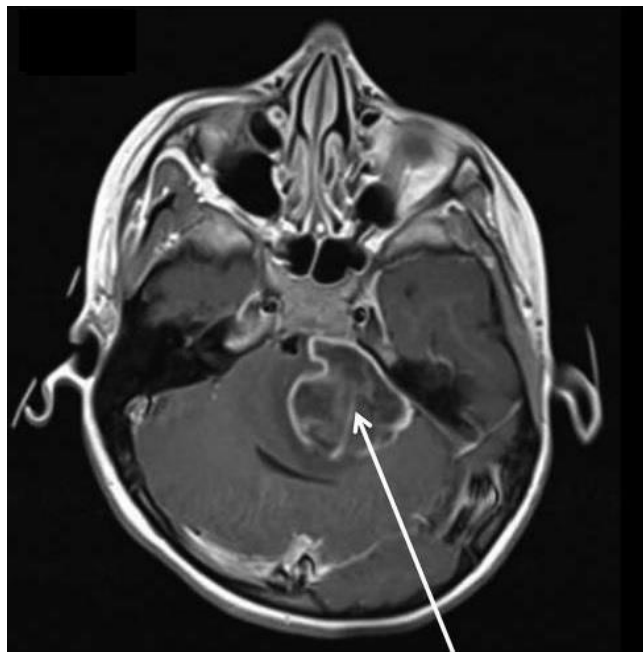
MR spektometrija gali būti naudojama



1 pav. Tipinis DIPG vaizdas MRT [16]

patvirtinti diagnozei, bei turi prognostinę reikšmę [18]. Šis tyrimas taip pat gali būti naudingas esant neaiškiems atvejams bei diferencijuojant nuo uždegiminių procesų smegenų kamieno [19].

Kadangi diagnozė nustatoma remiantis radiologiniais tyrimais bei esama klinika, biopsija nėra reikalinga [8, 12, 13]. Nors ši intervencija taikant šiuolaikines stereotaksinės biopsijos galimybes yra saugi [20, 21], o gauto audinio molekuliniai ir genetiniai tyrimai gali būti naudingi įvairioms studijoms bei tyrimams atlikti, diagnozei patvirtinti ji nerekomenduojama [3, 22]. Esant tipiniams vaizdinių tyrimų radiniams, biopsija beveik niekada nepakeičia diagnozės bei gydymo



2 pav. Žiedinis kontrasto kaupimas MRT [17]

taktikos [23], todėl biopsija ir histologinis tyrimas nekeičia gyvenimo trukmės šiems pacientams [6, 22]. Atliekant biopsijas, dažnai tyrimui paimama medžiaga tik iš paviršiaus, todėl tyrimas dažnai neatspindi naviko heterogeniškumo [12, 15]. Biopsija atliekama tiems pacientams, kurių tėvai yra sutikę dalyvauti patvirtintuose klinikiniuose tyrimuose arba jei buvo rasti netipiniai pakitimai vaizdiniuose tyrimuose [3]. Jei biopsijos yra atliekamos, jas atlikti turi patyrę bei įgudę neurochirurgai, turi būti taikoma stereotaksinės biopsijos metodika [24-26]. Lietuvoje tyrimai su vaikų smegenų kamieno gliomomis nėra atlikti, o biopsijos buvo daromos atviru būdu.

Nepaisant per 30 metų išbandytų naujų gydymo būdų, DIPG vistiek išlieka blogos prognozės [3]. Nors per tiek metų pagerėjo diagnostikos galimybės, lyginant daugelį tradicinių būdų (radioterapiją, chemoterapiją, chirurginį gydymą) nustatyta, jog jie nėra efektyvūs ir nekeičia išgyvenamumo ar gyvenimo trukmės po diagnozės nustatymo [7, 27]. Nustačius šią diagnozę, gydymo taktiką sprendžia multidisciplininė komanda, kurioje turėtų dalyvauti patyrę neurochirurgai, vaikų onkologai, radiologai bei kiti specialistai, reikalingi priimant sprendimus [12].

Esant šiam susirgimui, radikalus chirurginis gydymas yra labai pavojingas dėl šio naviko infiltratyvumo ir dėl naviko vietos gyvybiškai svarbiose struktūrose, todėl, skirtingai nuo kitų smegenų navikų, DIPG negali būti radikaliai pašalintas [12, 22, 28, 29].

Tiriant chemoterapijos naudą taip pat nebuvo gauta norimų rezultatų. Įvairūs tyrimai nepatvirtino naudos gydant vienu ar keliais chemoterapiniais junginiais [7, 12, 13]. Taikant chemoterapiją prieš ir iškart po radioterapijos, išgyvenamumas bei išgyvenimo trukmė nepadidėjo [7, 27, 30, 31]. Tyrimus, atskirai tyrinėjusius chemoterapijos taikymą prieš radioterapiją, taikymą tuo pat metu su radioterapija bei taikymą po radioterapijos, rezultatai taip pat buvo nuviliantys [7, 31, 32].

Radioterapija išlieka vieninteliu patvirtintu gydymo būdu gydant DIPG. Hipofrakcionuota radioterapija duoda geresnius ir greitesnius rezultatus bei palengvina klinikinius simptomus [33]. Šis gydymo būdas yra trumpesnis bei sumažina gydymo sunkumo našlą pacientams. Ir, nors šis būdas yra gerai toleruojamas vaikų, kuriems naujai diagnozuotas šis navikas, lyginant su tradicine radioterapija, hipofrakcionuota radioterapija bendros išgyvenimo trukmės vaikų populiacijoje nedidina [34]. Taip pat yra studijų rodančių, kad hipofrakcionuota radioterapija per tris savaites, lyginant su tradicine radioterapija per 6 savaites, gali, nors ir nedaug, prailginti gyvenimo trukmę [34-36].

Nuo DIPG diagnozės patvirtinimo vaikai vidutiniškai išgyvena mažiau negu metus [8, 22]. Atlikti tyrimai nustatė, jog pacientams, kurie yra vyresnio amžiaus, kuriems ilgiau tęsėsi simptomai prieš diagnozės nustatymą, išieitys buvo geresnės, o išgyvenimo trukmė ilgesnė [37, 38]. Kiti šaltiniai kaip gerą prognostinį veiksni išskiria jauną pacientų amžių diagnozės nustatymo metu, t. y., vaikai, susirgę iki trejų metų amžiaus [39, 40]. Kitas geros prognozės požymis gali būti neišreikšti galvinių nervų pažeidimai [12]. Nors taikant gydymą simptomai sumažėja iki 85% pacientų, tačiau bendros išgyvenimo trukmės tai nekeičia [8]. Nepaisant gydymo taktikos radiologinis bei klinikinis atsakas į radioterapiją neturi prognostinės reikšmės sergant DIPG [15]. Histopatologinio tyrimo atsakymas ir naviko piktybiškumo laipsnio nustatymas neturi įtakos pacientų gyvenimo trukmei [22]. Blogos prognozės požymiais įvardijama kontrastinės medžiagos kaupimas žiedu bei mažas naviko dydis diagnozės nustatymo metu MRT tyrime [16, 17]. Kitos MRT aptinkamos savybės, tokios kaip naviko išplitimas už smegenų kamieno tilto ribų ar nekrozė, neturi prognostinės reikšmės [16].

TYRIMO METODIKA

Tyrimo metodai

Atliekant magistrinį darbą buvo taikyti šie analizės būdai:

1. Teorinės analizės metodas, kada buvo apžvelgiami moksliniai straipsniai ir kita mokslinė literatūra, susijusi su darbo tema.
2. Duomenų, reikalingų tyrimui, surinkimas bei nagrinėjimas.
3. Statistinė duomenų analizė.

Tyrimo organizavimas

Mokslinis darbas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Neurochirurgijos klinikoje. Vykdytas retrospektyvus atvejo-kontrolės tyrimas, į kurį buvo įtraukti vaikai, kuriems 2000 – 2016 m. buvo diagnozuota smegenų kamieno glioma (difuzine tilto glioma). Gautas leidimas iš LSMU bioetikos centro komiteto. Leidimo nr. BEC-MF-463.

Gavus duomenis iš paciento ligos istorijos, buvo analizuojami demografiniai (amžius ir lytis) bei klinikiniai veiksniai (laikas nuo simptomų pradžios iki diagnozės patvirtinimo, MRT duomenys bei gydymo taktika) bei jų įtaka išgyvenimo trukmei nustatčius DIPG diagnozę vaikų amžiuje. Trūkstami duomenys apie tikslias pacientų mirties datas buvo gauti pateikus prašymus į Nacionalinį higienos institutą, Nacionalinį vėžio centrą bei bendraujant su pacientų artimaisiais.

Lyties įtaka išgyvenimo trukmei po diagnozės nustatymo buvo tiriama skaičiuojant atskirų grupių vidurkius, atsižvelgiant į gydymo būdą. Amžius buvo suskirstytas į dvi grupes t. y. jaunesni nei treji metai, bei vyresni nei treji metai diagnozės nustatymo metu, bei atsižvelgiant į gydymo būdą, buvo tirta amžiaus daroma įtaka išgyvenimo trukmei. Simptomų atsiradimo laikas buvo grupuojamas daugiau nei vienas mėnuo bei mažiau nei vienas mėnuo iki diagnozės remiantis literatūra (kai kurie šaltiniai teigia, jog simptomų buvimas ilgiau nei vieną mėnesį gali būti ilgesnio išgyvenimo požymis).

Remiantis literatūra, MRT vaizduose buvo vertinama ar DIPG kaupia kontrastinę medžiagą žiedu, ar ne. Pagal šį aspektą, atsižvelgiant į taikytą gydymo būdą, buvo tiriama kontrastinės medžiagos kaupimo žiedu įtaka pacientų išgyvenimo trukmei po diagnozės nustatymo.

Buvo tiriama ar pacientams, kuriems buvo atlikta biopsija, šis tyrimas pakeitė gydymo taktiką bei išgyvenimo trukmę lyginant su tais pacientais, kuriems naviko biopsija atlikta nebuvo.

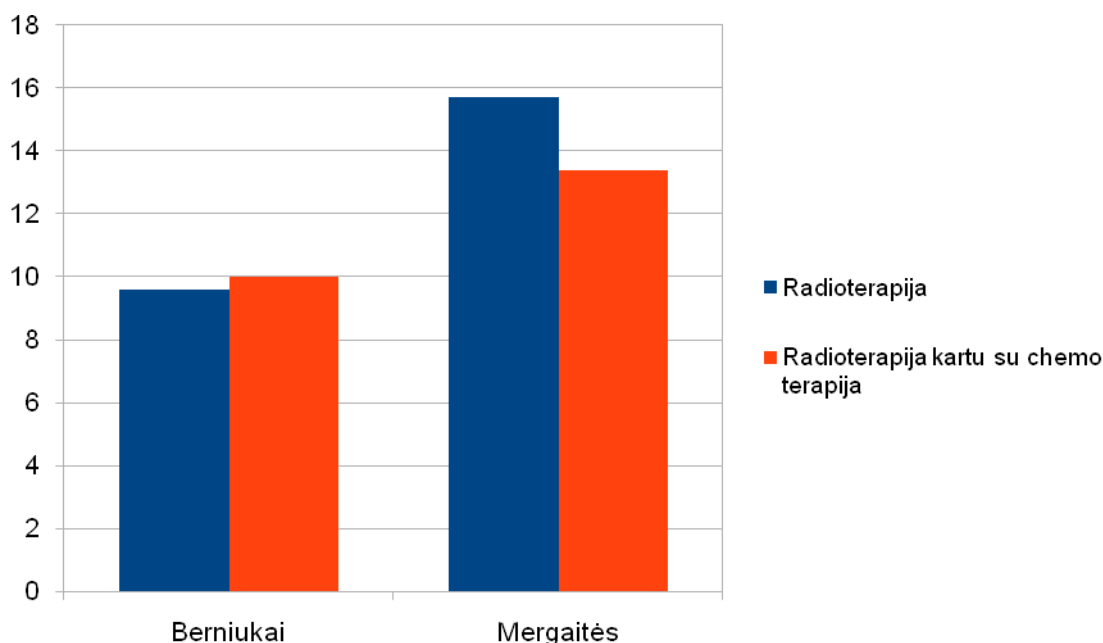
Vertinant gydymo pasirinkimo įtaką išgyvenimo trukmei, buvo lyginami skirtingi gydymo metodai, kurie buvo taikyti LSMUL KK.

Surinkus ir susisteminius visus šiuos duomenis, buvo atliekama statistinė analizė SPSS programinės statistinės analizės paketu. Dviejų grupių vidurkiai buvo lyginami pagal Stjudento kriterijų. Duomenys buvo laikomi statistiškai reikšmingi, kada $p < 0,05$.

REZULTATAI

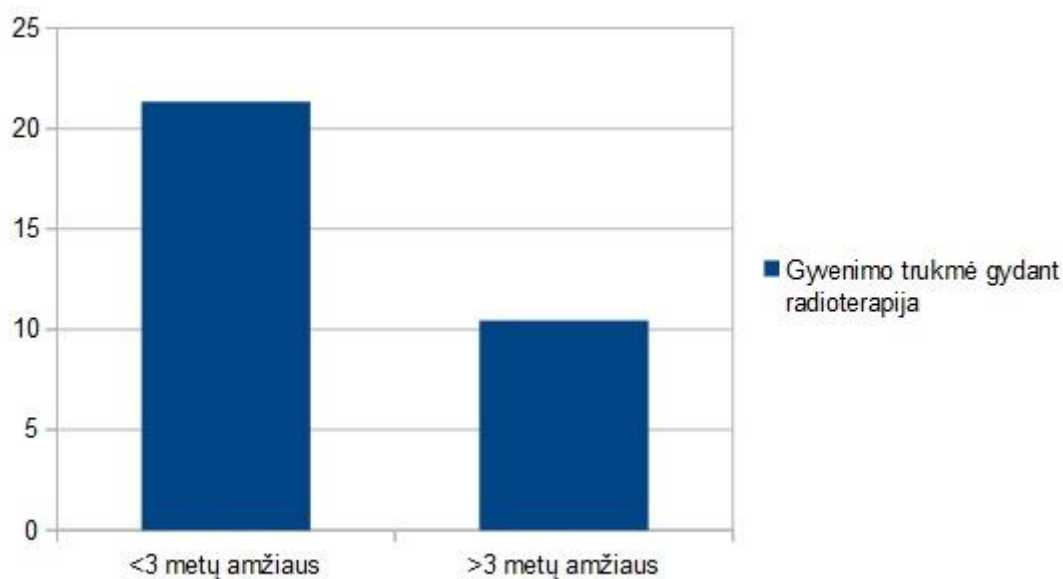
Buvo nagrinėta 30 ligos istorijų su vaikų smegenų kamieno gliomomis, iš kurių 26 (86,66%) buvo DIPG. Iš šių 26 pacientų, 22 pavyko išsiaiškinti tiksliai mirties datas. Šie 22 pacientai toliau buvo plačiau nagrinėti, norint išsiaiškinti įvairių veiksnių įtaką gyvenimo trukmei. Mergaičių buvo 15, o berniukų - 7. Vidutinis vaikų amžius diagnozės nustatymo metu buvo $7,1 \pm 3,9$ metų. Šie pacientai vidutiniškai išgyveno $11,8 \pm 7,7$ mėnesio nuo diagnozės nustatymo.

Pirmiausia buvo lyginta lyties bei susirgimo amžiaus sąsajos su sergančiųjų išgyvenimo trukme, taikant skirtingus gydymo būdus. Berniukai, kuriems buvo taikyta radioterapija, vidutiniškai išgyveno $9,6 \pm 2,6$ mėnesio, o mergaitės, gydytos tokiu pat būdu, vidutiniškai išgyveno $15,7 \pm 11,7$ mėnesio nuo diagnozės nustatymo (paveikslas nr. 3). Tuo tarpu, taikant radioterapiją kartu su chemoterapija, berniukai vidutiniškai išgyveno $10 \pm 5,4$ mėnesio, o mergaitės – $13,4 \pm 4,5$ mėnesio (paveikslas nr. 3). Nei vienas iš šių skirtumų nebuvo gautas kaip statistiškai reikšmingas ($p > 0,05$).



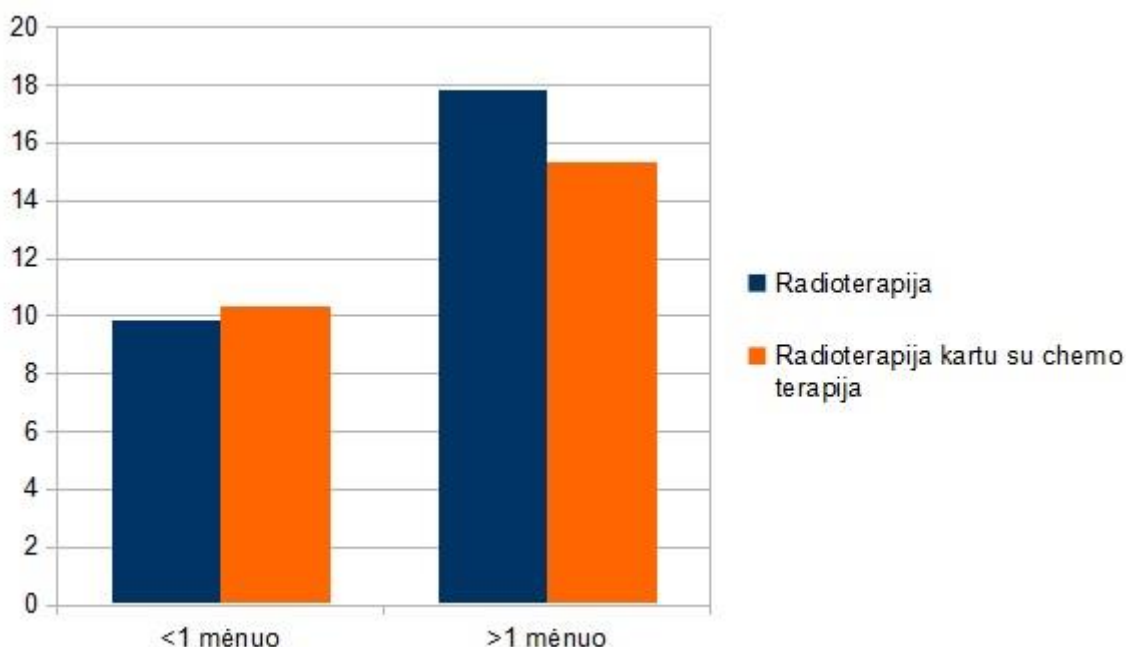
3 pav. Lyties įtaka gyvenimo trukmei

Pacientai, kurie susirgo iki trejų metų amžiaus, kuriems taikyta radioterapija, vidutiniškai išgyveno $21,33 \pm 17,9$ mėnesio, o tie kurie susirgo vyresni negu trejų metų amžiaus, bei buvo gydyti tokiu pat būdu, vidutiniškai išgyveno $10,44 \pm 2,5$ mėnesio (paveikslas nr. 4). Tikrinant pagal Studento kriterijų šie skirtumai nebuvo gauti kaip statistiškai reikšmingi ($p > 0,05$).



4 pav. Vidutinė gyvenimo trukmė pagal susirgimo amžių

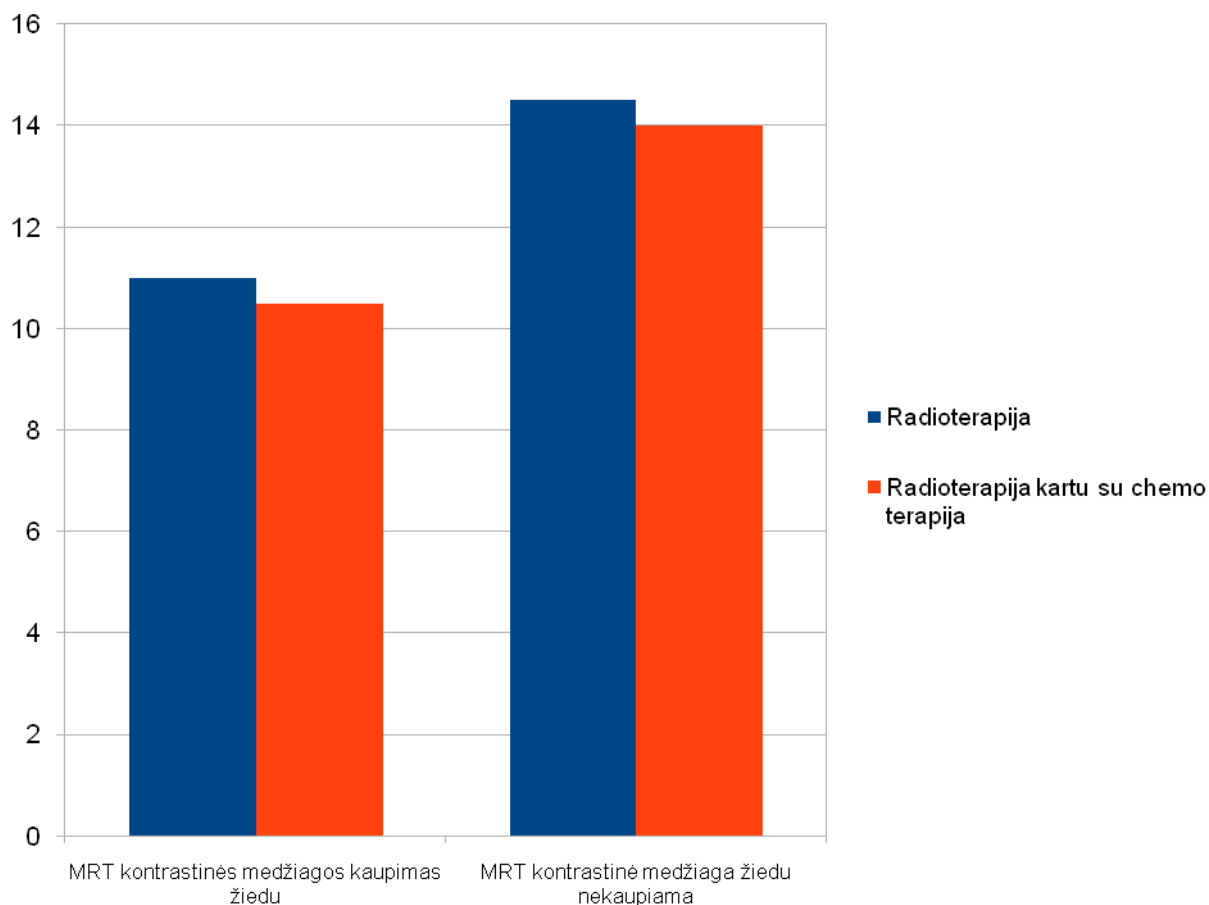
Vaikai, kurie simptomus jautė ilgiau negu mėnesį bei buvo gydyti radioterapija, išgyveno $17,8 \pm 13,6$ mėnesio, o taip pat gydyti vaikai, kurie simptomus prieš diagnozę jautė mažiau negu mėnesį – $9,85 \pm 2,34$ mėnesio. Taikant radioterapiją kartu su chemoterapija, pacientai ilgiau jautė simptomus, vidutiniškai išgyveno $15,33 \pm 5,13$ mėnesio, o pacientai trumpiau jautė simptomus - $10,33 \pm 0,57$ mėnesio (paveikslas nr. 5). Skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi ($p > 0,05$).



5 pav. Vidutinė gyvenimo trukmė pagal simptomų trukmę

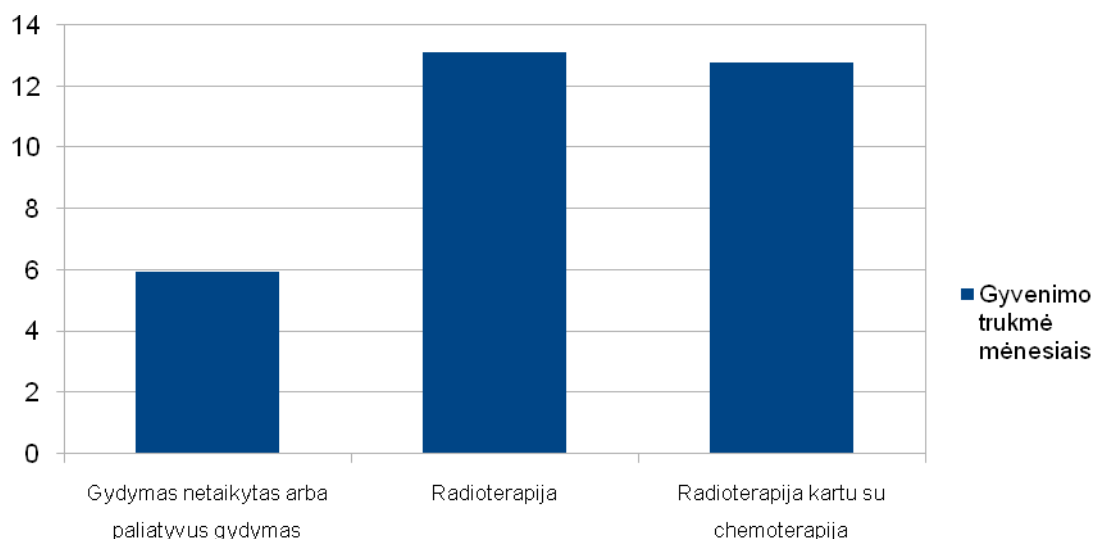
Tiriant MRT charakteristikų sąsają su pacientų išgyvenimo trukme, buvo lyginti vaizdai, kuriuose navikas kaupė kontrastinę medžiagą žiedu, su vaizdais, kuriuose tokio kontrasto kaupimo

žiedu nebuvo. Taikant radioterapiją, vaikai, kurių navikai MRT vaizduose kaupė kontrastinę medžiagą žiedu, vidutiniškai išgyveno $11,0 \pm 1,0$ mėnesių, palyginus su vaikais, kuriems tokio kontrastinės medžiagos kaupimo nustatyta nebuvo ($14,5 \pm 11,4$ mėnesio). Taikant radioterapiją kartu su chemoterapija, pacientai, kurių navikai MRT vaizdiniuose kaupė kontrastinę medžiagą žiedu, vidutiniškai išgyveno $10,5 \pm 0,7$ mėnesio, o pacientai, kurių navikai tokio kontrastinės medžiagos kaupimo neturėjo, - $14,0 \pm 4,96$ mėnesių (paveikslas nr. 6). Čia statistiškai reikšmingo skirtumo pastebėta taip pat nebuvo ($p > 0,05$).



6 pav. Vidutinė gyvenimo trukmė pagal kontrastinės medžiagos kaupimą MRT

Pacientų pasiskirstymą pagal gydymą galime matyti lentelėje Nr. 1 (taip pat paveiksle nr. 7). Šioje lentelėje matome, kokie gydymo metodai buvo taikyti tirtai pacientų imčiai bei kiek vidutiniškai pacientai išgyveno taikant šiuos gydymo metodus. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp skirtingų gydymo pasirinkimų stebėta nebuvo ($p > 0,05$). Be radioterapijos ir radioterapijos kartu su chemoterapija, vienam vaikui buvo taikyta operacija, kurios metu buvo įeita į naviko vidų, kur buvo rasta nekrozavęs navikinis audinys, kuris buvo šalinamas (dėl to šis atvejis nebuvo įtrauktas į lentelę nr. 1).



7 pav. Vidutinė gyvenimo trukmė lyginant gydymo būdus taikytus LSMUL KK

Lentelė 1. DIPG gydymo būdų palyginimas LSMUL KK

	Gydymas netaikytas arba paliatyvus gydymas	Radioterapija	Radioterapija su chemoterapija
Gydytų pacientų skaičius	3	12	6
Vidutinė išgyvenimo trukmė taikant gydymą (mėn)	5,91 ± 4,7	13,1 ± 9,3	12,8 ± 4,3

Biospija buvo atlikta 6 (27,27%) pacientams. Nei vienu iš šių 6 atveju gydymo taktika po biopsijos nesiskyrė nuo pirminės. Pacientų, kuriems buvo atlikta biopsija, gyvenimo trukmė buvo $12,2 \pm 4,7$ mėnesio, o tų kuriems biopsija atlikta nebuvo, – $11,67 \pm 8,7$ mėn. Atlikus biopsiją, 4 iš 6 (66,66%) buvo nustatyta aukšto piktybiškumo laipsnio glioma, o likusiems buvo rasta žemo piktybiškumo laipsnio glioma.

REZULTATŲ APTARIMAS

DIPG yra ypač blogos prognozės susirgimas vaikų amžiuje. Tyrimo metu gauti duomenys rodo, kad po diagnozės nustatymo pacientai vidutiniškai išgyvena 11,8 mėnesio. Kiti tyrimai teigia, jog ilgiau negu du metus išgyvena vos 10 % pacientų [7], o vidutinė išgyvenimo trukmė mažiau nei metai – panašiai kaip ir šiame [12, 41].

Išanalizavus 22 pacientų, kurių mirties datas pavyko išsiaiškinti, ligos istorijas, buvo nustatyta, jog nei paciento lytis, nei paciento amžius susirgimo metu neturėjo įtakos pacientų išgyvenimo trukmei. Kitų autorių tyrimuose lyties įtaka taip pat nebuvo pastebėta [8]. Tačiau, literatūros šaltiniuose teigiama, jog pacientai, kuriems diagnozės nustatymo metu yra 3 metai ar mažiau, turi geresnę prognozę [39].

Nors literatūroje teigiama, jog ilgesnis simptomų laikas prieš diagnozę gali būti geresnės prognozės požymis. Tipinis DIPG pasireiškimas staigiu simptomatikos progresavimu gali rodyti, jog navike pradeda rasti didesnio piktybiškumo laipsnio (pagal WHO) navikinių elementų, ir tai gali turėti įtakos pacientų gyvenimo trukmei [20]. Tačiau mūsų tyrime šio fakto statistiškai reikšmingai patvirtinti negalime.

Kadangi MRT šiuo metu yra laikomas auksiniu standartu diagnozuojant difuzines tilto gliomas[14], šio tyrimo reikšmė yra labai svarbi. Tipiniai duomenys yra difuzinis tilto padidėjimas ir hipointensinis vaizdas T1 režime, bei hiperintensinis – T2 režime su labai nedideliu paryškėjimu naudojant kontrastinę medžiagą [15]. Kontrastinės medžiagos kaupimas žiedu gali būti neigiamos koreliacijos turintis prognostinis veiksnys [16, 17]. Nors šiame tyrime vaikų, kurių MRT vaizdiniuose buvo matomas kontrastinės medžiagos kaupimas žiedu, ir vaikų, kuriems tokio kontrastinės medžiagos kaupimo stebėta nebuvo, vidutinė išgyvenimo trukmė skyrėsi, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Vertinant skirtingus gydymo pasirinkimus, geriausiu būdu laikoma radioterapija [13]. Daug tyrimų nagrinėjusių chemoterapiją ir jos įvairius variantus neparodė teigiamos šio gydymo būdo įtakos išgyvenimo trukmei ir išgyvenamumui [7]. Tai aiškinama tuo, jog dėl hematoencefalinio barjero būtent smegenų kamiene nesusidaro reikiama medžiagos koncentracija [41]. Tiroje imtyje chemoterapija, skirta papildomai prie radioterapijos, išgyvenimo trukmės po diagnozės nustatymo neprailgino.

Nors šiame tyrime tiriamųjų, kuriems buvo bandyta chirurgiškai pašalinti dalį nekrozavusio naviko, buvo per mažai, kad būtų galima tirti šio gydymo būdo įtaką gyvenimo trukmei, tačiau literatūroje teigiama, jog šis gydymo būdas nėra veiksmingas [12, 22, 28, 29]. Chirurginis gydymas, esant DIPG, taikomas ypač retai. Dėl naviko lokalizacijos ir gyvybiškai svarbių struktūrų, esančių smegenų kamiene, radikalus naviko pašalinimas yra negalimas [8, 12, 13, 28, 42].

Radioterapija ir toliau išlieka pagrindiniu gydymo būdu sergant DIPG [41]. Nors mūsų tyrime, lyginant su kitais gydymo būdais, statistiškai reikšmingo skirtumo gauta nebuvo, tačiau radioterapija pasaulyje vis dar yra pirmo pasirinkimo gydymas. Jis geriausiai sumažina simptomus, nors ir negerina išeičių [10]. LSMUL KK radioterapija taip pat yra pagrindinis gydymo būdas gydant vaikus sergančius DIPG.

Tyrimo rezultatai rodo, jog biopsijos pacientams atliekamos retai, ir gydymas dažniausiai parenkamas pagal tipinius MRT vaizdus - tilto padidėjimas ir hipointensinis vaizdas T1 režime, bei hiperintensinis – T2 režime su labai nedideliu paryškėjimu naudojant kontrastinę medžiagą [15, 16]. Taip siūlo daryti ir užsienio autoriai, teigdami, kad net ir atlikus histologinius tyrimus, dažniausiai gydymo taktika nesikeičia [6, 15, 22]. Dėl to, jog gydymo taktika nėra keičiama, biopsijos bei histologinio tyrimo atlikimas išgyvenimo trukmės nekeičia. Tokie pat rezultatai buvo gauti ir šiame darbe. Užsienio literatūros šaltiniai, kurie rekomenduoja atlikti biopsijas, teigia, jog tai yra reikalinga norint pažinti naviką bei jo biologiją, bei dalyvaujant klinikiniuose tyrimuose [20]. Visais kitais atvejais, esant tipinei difuzinei tilto gliomai, biopsijos rutiniškai neturėtų būti atliekamos [3]. Be to, šis navikas yra heterogeniškas, ir biopsijų rezultatai priklauso nuo to, iš kurios naviko vietos biopsija buvo paimta [43], todėl biopsija ir histologinis tyrimas gali neatspindėti tikrojo naviko piktybiškumo laipsnio [15]. Nurodoma, kad yra reikalingi papildomi biologiniai bei molekuliniai tyrimai tam, kad būtų pasiektas proveržis šios ligos gydyme [41-43].

Apibendrinant tyrimą galima teigti, jog vaikams, sergantiems DIPG, prognozė yra bloga. Nepaisant pasirinktos gydymo taktikos, vidutinė šių pacientų gyvenimo trukmė mažiau nei metai. Be to, papildomi veiksniai, tokie kaip susirgimo laikas, simptomų trukmė reikšmingai neilgina išgyvenimo trukmės.

IŠVADOS

1. Vaikai, kuriems diagnozuota DIPG, vidutiniškai išgyvena mažiau nei metus.
2. Lytis, susirgimo amžius bei ilgesnė simptomų trukmė iki diagnozės nustatymo neturi įtakos išgyvenimo trukmei sergant DIPG vaikų amžiuje ($p > 0,05$).
3. Kontrastinės medžiagos kaupimas žiedu MRT vaizduose neturi sąsajos su vaikų išgyvenimo trukme, sergant DIPG ($p > 0,05$).
4. Vaikų, sergančių DIPG, išgyvenimo trukmė nesikeičia, nepaisant taikyto gydymo būdo ($p > 0,05$).
5. Biopsijos atlikimas nekeičia gydymo taktikos pasirinkimo bei neprailgina išgyvenimo trukmės po diagnozės nustatymo sergant DIPG vaikų amžiuje ($p > 0,05$).

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Warren K. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. *Frontiers in Oncology*. 2012;2.
2. Jansen M, van Vuurden D, Vandertop W, Kaspers G. Diffuse intrinsic pontine gliomas: A systematic update on clinical trials and biology. *Cancer Treatment Reviews*. 2012;38(1):27-35.
3. Walker D, Liu J, Kieran M, Jabado N, Picton S. A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neuro-Oncology*. 2013;15(4):462-468.
4. Khatua S, Moore K, Vats T, Kestle J. Diffuse intrinsic pontine glioma—current status and future strategies. *Child's Nervous System*. 2011;27(9):1391-1397.
5. Blüml S. Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas. 2017;.
6. Leach P, Estlin E, Coope D, Thorne J, Kamaly-Asl I, on behalf of the Royal Manchester C. Diffuse brainstem gliomas in children: should we or shouldn't we biopsy?. *British Journal of Neurosurgery*. 2008;22(5):619-624.
7. Frazier J, Lee J, Thomale U, Noggle J, Cohen K, Jallo G. Treatment of diffuse intrinsic brainstem gliomas: failed approaches and future strategies. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2009;3(4):259-269.
8. Zhou Z, M. M. Brainstem Gliomas [Internet]. 2017 [cited 10 May 2017]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/clinical-management-and-evolving-novel-therapeutic-strategies-for-patients-with-brain-tumors/brainstem-gliomas>
9. Fisher P, Breiter S, Carson B, Wharam M, Williams J, Weingart J et al. A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. *Cancer*. 2000;89(7):1569-1576.
10. Veldhuijzen van Zanten S, Jansen M, Sanchez Aliaga E, van Vuurden D, Vandertop W, Kaspers G. A twenty-year review of diagnosing and treating children with diffuse intrinsic pontine glioma in The Netherlands. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2014;15(2):157-164.
11. Kaplan A. Brainstem gliomas in children. A Children's Cancer Group review of 119 cases. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 10 May 2017]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8873160>
12. Kieran M, Marcus K. Diffuse intrinsic pontine glioma [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 10 May 2017]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/diffuse-intrinsic-pontine-glioma>

13. Childhood Brain Stem Glioma Treatment [Internet]. National Cancer Institute. 2017 [cited 10 May 2017]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-glioma-treatment-pdq>
14. Liu A, Brandon J, Foreman N, Fenton L. Conventional MRI at presentation does not predict clinical response to radiation therapy in children with diffuse pontine glioma. *Pediatric Radiology*. 2009;39(12):1317-1320.
15. Ronghe M, Yanagisawa T, Bouffet E. Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas. 2017.
16. Clerk-Lamallice O, Reddick W, Li X, Li Y, Edwards A, Glass J et al. MRI Evaluation of Non-Necrotic T2-Hyperintense Foci in Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *American Journal of Neuroradiology*. 2016;37(10):1930-1937.
17. Jansen M, Veldhuijzen van Zanten S, Sanchez Aliaga E, Heymans M, Warmuth-Metz M, Hargrave D et al. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. *Neuro-Oncology*. 2014;17(1):160-166.
18. Hipp S, Steffen-Smith E, Hammoud D, Shih J, Bent R, Warren K. Predicting outcome of children with diffuse intrinsic pontine gliomas using multiparametric imaging. *Neuro-Oncology*. 2011;13(8):904-909.
19. Porto L, Hattingen E, Pilatus U, Kieslich M, Yan B, Schwabe D et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in childhood brainstem lesions. *Child's Nervous System*. 2006;23(3):305-314.
20. Cage T, Samagh S, Mueller S, Nicolaides T, Haas-Kogan D, Prados M et al. Feasibility, safety, and indications for surgical biopsy of intrinsic brainstem tumors in children. *Child's Nervous System*. 2013;29(8):1313-1319.
21. Carai A, Mastronuzzi A, De Benedictis A, Messina R, Cacchione A, Miele E et al. Robot-Assisted Stereotactic Biopsy of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Single-Center Experience. *World Neurosurgery*. 2017;101:584-588.
22. Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, Becher O, Hawkins C. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neuropathologica*. 2014;128(4):573-581.
23. Roujeau T, Machado G, Garnett M, Miquel C, Puget S, Geoerger B et al. Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2007;107(1):1-4.
24. Puget S, Beccaria K, Blauwblomme T, Roujeau T, James S, Grill J et al. Biopsy in a series of 130 pediatric diffuse intrinsic Pontine gliomas. *Child's Nervous System*. 2015;31(10):1773-1780.
25. Robison N, Kieran M. Diffuse intrinsic pontine glioma: a reassessment. *Journal of Neuro-Oncology*. 2014;119(1):7-15.

26. Kieran M, Goumnerova L, Prados M, Gupta N. Biopsy for diffuse intrinsic pontine glioma: a reappraisal. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2016;18(3):390-391.
27. Massimino M, Spreafico F, Biassoni V, Simonetti F, Riva D, Trecate G et al. Diffuse pontine gliomas in children: changing strategies, changing results? A mono-institutional 20-year experience. *Journal of Neuro-Oncology*. 2008;87(3):355-361.
28. Mosier J. What is the treatment for DIPG? - Michael Mosier Defeat DIPG Foundation [Internet]. Michael Mosier Defeat DIPG Foundation. 2017 [cited 10 May 2017]. Available from: <https://www.defeatdipg.org/dipg-facts/overview/what-is-the-treatment-for-dipg/>
29. Johung T, Monje M. Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: Clinical Features and Ongoing Discoveries [Internet]. *Childhoodbraintumor.org*. 2017 [cited 10 May 2017]. Available from: <http://www.childhoodbraintumor.org/medical-information/diagnostics-and-epidemiology/item/272-dipg-2014>
30. Broniscer A, Iacono L, Chintagumpala M, Fouladi M, Wallace D, Bowers D et al. Role of temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children. *Cancer*. 2004;103(1):133-139.
31. Zaghloul M, Ahmed S, Eldebaway E, Mousa A, Amin A, Elkhateeb N et al. DIFFUSE INTRINSIC PONTINE GLIOMA (DIPG) [Internet]. 2012 [cited 10 May 2017]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3483344/>
32. Korones D, Fisher P, Kretschmar C, Zhou T, Chen Z, Kepner J et al. Treatment of children with diffuse intrinsic brain stem glioma with radiotherapy, vincristine and oral VP-16: A Children's Oncology Group phase II study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007;50(2):227-230.
33. Janssens G, Gidding C, Van Lindert E, Oldenburger F, Erasmus C, Schouten-Meeteren A et al. The Role of Hypofractionation Radiotherapy for Diffuse Intrinsic Brainstem Glioma in Children: A Pilot Study. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2009;73(3):722-726.
34. Janssens G, Jansen M, Lauwers S, Nowak P, Oldenburger F, Bouffet E et al. Hypofractionation vs Conventional Radiation Therapy for Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: A Matched-Cohort Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*. 2013;85(2):315-320.
35. Zaghloul M, Eldebawy E, Ahmed S, Mousa A, Amin A, Refaat A et al. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): A randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;111(1):35-40.
36. Negretti L, Bouchireb K, Levy-Piedbois C, Habrand J, Dhermain F, Kalifa C et al. Hypofractionated radiotherapy in the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma in children: a single institution's experience. *Journal of Neuro-Oncology*. 2011;104(3):773-777.

37. Ueoka D, Nogueira J, Campos J, Filho P, Ferman S, Lima M. Brainstem gliomas— Retrospective analysis of 86 patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;281(1-2):20-23.
38. Ullrich N, Raja A, Irons M, Kieran M, Goumnerova L. Brainstem Lesions in Neurofibromatosis Type 1. *Neurosurgery*. 2007;61(4):762-767.
39. Jackson S, Patay Z, Howarth R, Pai Panandiker A, Onar-Thomas A, Gajjar A et al. Clinico-radiologic characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2013;114(3):339-344.
40. Broniscer A, Laningham F, Sanders R, Kun L, Ellison D, Gajjar A. Young age may predict a better outcome for children with diffuse pontine glioma. *Cancer*. 2008;113(3):566-572.
41. Vanan M, Eisenstat D. DIPG in Children – What Can We Learn from the Past?. *Frontiers in Oncology*. 2015;5.
42. Zhang L, Pan C, Li D. The historical change of brainstem glioma diagnosis and treatment: from imaging to molecular pathology and then molecular imaging. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2015;1(1).
43. Hoffman L, DeWire M, Ryall S, Buczkowicz P, Leach J, Miles L et al. Spatial genomic heterogeneity in diffuse intrinsic pontine and midline high-grade glioma: implications for diagnostic biopsy and targeted therapeutics. *Acta Neuropathologica Communications*. 2016;4(1).