

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.831-006.04-089

MAXIAN VIOREL

**PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL
NEUROFIZIOLOGIC GHIDAT AL TUMORILOR CEREBRALE
SUPRATENTORIALE DIN ZONELE ELOCVENTE**

321.21 – NEUROCHIRURGIE

Rezumatul
tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2019

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de neurochirurgie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “*Nicolae Testemițanu*”, și în IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Conducător științific: **Zapuhlîh Grigore**,
dr. hab. șt. med., profesor universitar

Consultant științific: **Groppa Stanislav**, academician al AȘM,
dr. hab. șt. med., profesor universitar.

Referenți oficiali: **Ciurea Alexandru-Vladimir**, dr. șt. med., prof. univ.,
șef secție *Neurochirurgie*, Spitalul *Sanador*, București, România
Lisnic Vitalie, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Catedra de neurologie, IP USMF “*Nicolae Testemițanu*”

Consiliul științific specializat a fost aprobat de către Consiliul de Conducere al ANACEC, prin decizia nr. 1 din 27 septembrie 2019, în următoarea componență:

Hadjiu Svetlana, președinte, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Bajurea Ala, secretar științific, dr. șt. med., conf. univ.

Matcovschii Valerii, membru, dr. hab. șt. med.

Iliciuc Ion, membru, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Cojocar Victor, membru, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Gherman Igor, membru, dr. șt. med., conf. univ.

Misic Octavian, membru, dr. șt. med.

Susținerea tezei va avea loc la 18 decembrie 2019, ora 14.00, în ședința Consiliului științific specializat **D 321.21-122** din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie “*Nicolae Testemițanu*” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare 165, Chișinău, MD 2004).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie “*Nicolae Testemițanu*” din Republica Moldova și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).
Rezumatul a fost expedit la 9 noiembrie 2019.

**Secretar științific
al Consiliului științific specializat:**
dr. șt. med., conf. univ.

Bajurea Ala

Conducător științific:
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Zapuhlîh Grigore

Autor:

Maxian Viorel

© Maxian Viorel, 2019

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
1. ANALIZA SITUAȚIEI DIN DOMENIUL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL NEUROFIZIOLOGIC GHIDAT AL TUMORILOR CEREBRALE SUPRATENTORIALE DIN ZONELE ELOCVENTE.....	7
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	9
2.1. Caracteristica generală a eșantionului reprezentativ.....	9
2.2. Monitoringu neurofiziologic intraoperatoriu: echipament și metodologie.....	9
3. STUDIUL CLINIC AL PACIENȚILOR CU TUMORI CEREBRALE SUPRATENTORIALE ÎN ZONELE ELOCVENTE.....	11
3.1. Evaluarea clinică preoperatorie a loturilor de cercetare.....	11
3.2. Evaluarea clinică a pacienților la momentul externării.....	12
3.3. Analiza comparativă a dinamicii pacienților cu tumori cerebrale supratentoriale în zonele elocvente (TCSZE) la distanță (1, 3 și 6 luni).....	13
4. PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL NEUROFIZIOLOGIC GHIDAT AL TUMORILOR CEREBRALE SUPRATENTORIALE DIN ZONELE ELOCVENTE.....	17
4.1. Particularitățile tratamentului neurochirurgical în ablația TCSZE.....	17
4.2. Particularitățile monitoringului neurofiziologic utilizat în ablația tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente (PES, PEM, SCD).....	18
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	24
BIBLIOGRAFIE.....	26
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI.....	29
ADNOTAR (în română, rusă și engleză).....	30
LISTA DE ABREVIERI.....	33

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Actualitatea temei abordate rezultă din faptul că de aproximativ jumătate de secol, în pofida preocupărilor constante referitoare la tratamentul tumorilor cerebrale, chiar și astăzi există multe semne de întrebare privind terapia complexă multimodală cu scopul tratării, prelungirii duratei vieții și creșterii calității vieții pacienților suferinzi de tumori cerebrale. Una dintre tendințele actuale ale neurochirurgiei oncologice constă în ameliorarea calității vieții pacienților după intervenția chirurgicală. Promovarea neurochirurgiei moderne în sec. XXI este însoțită de dezvoltarea tehnologiei intraoperatorii, neuronavigării și neuromonitoringului funcțional al stării creierului.

Descrierea situației din domeniul de cercetare și identificarea problemelor de studiu. Deși au existat și sunt elaborate și astăzi diferite metode de tratament conservator al tumorilor cerebrale, la moment unica terapie sigură rămâne a fi chirurgia. Totuși, majoritatea intervențiilor neurochirurgicale prezintă un risc sporit de complicații neurologice postoperatorii.

Actualmente, strategia optimă în chirurgia tumorilor cerebrale constă dintr-o combinație de intervenții neurochirurgicale cu ablația totală sau subtotală a tumorii, radioterapie și chimioterapie postoperatorie. Scopul intervenției chirurgicale este de a înlătura maximal țesutul tumoral, cu respectarea accesibilității fiziologice admisibile, stabilirea diagnozei histologice, care permite selectarea terapiei adjuvante și o vizualizare mai precisă a prognosticului postoperatoriu.

Exereza tumorilor localizate în zonele elocvente motorii ale creierului reprezintă o problemă majoră în operațiile neurochirurgicale. Majoritatea tumorilor intracerebrale afectează zonele funcțional importante ale creierului care sunt localizate în regiunea frontalo-parietală posterioară (zonele motorii și de sensibilitate) și în regiunea parietalo-temporală în emisfera dominantă (centrul vorbirii). Astfel, 60% din oligodendrogliomuri și 11% din glioblastomuri sunt localizate frontalo-parietal în regiunea circumvoluțiunii Roland [1]. Sechelele neurologice postoperatorii ce apar la unii pacienți au un caracter nefavorabil. Probabilitatea apariției deficitului neurologic după operațiile neurochirurgicale în zonele elocvente motorii ale creierului este mare, fiind estimată la circa 15-30% [2].

Una dintre metodele de profilaxie a deficitului neurologic postoperatoriu este *monitorizarea neurofiziologică intraoperatorie* (MNI). Tendința de înlăturare radicală a tumorilor localizate în regiunea centrelor motorii, în combinație cu tendința de minimizare a deficitului neurologic postoperatoriu, necesită identificarea intraoperatorie a centrelor motorii și optimizarea accesului chirurgical către tumorile cu această localizare.

La ora actuală, literatura de specialitate conține puține publicații consacrate controlului neurofiziologic al operațiilor neurooncologice prin monitoringul electrofiziologic intraoperatoriu, iar datele prezentate deseori sunt controversate.

Scopul lucrării constă în evaluarea particularităților tratamentului chirurgical neurofiziologic ghidat al tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente pentru elaborarea unui șir de recomandări de optimizare a managementului perioperatoriu al pacienților.

Obiectivele lucrării:

1. Aprecierea aspectelor monitorizării neurofiziologice intraoperatorii (a potențialelor evocate somatosenzitive, potențialelor evocate motorii, stimulării corticale directe) în tratamentul tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente.

2. Evaluarea prin monitorizare intraoperatorie a parametrilor neurofiziologici corelați cu manifestările clinico-imagistice și topografice, importanți în determinarea tacticilor de tratament neurochirurgical.

3. Determinarea importanței monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu în ameliorarea prognosticului neurologic postoperatoriu imediat și la distanță.

4. Elaborarea unui șir de recomandări pentru optimizarea managementului chirurgical și monitorizării neurofiziologice intraoperatorii cu scop de creștere a gradului de ablație a tumorii și de scădere a deficitului neurologic postoperatoriu.

Metodologia cercetării științifice. A fost efectuat un studiu observațional descriptiv, selectiv, care a avut scopul de a stabili particularitățile tratamentului neurochirurgical ghidat neurofiziologic în timpul intervențiilor de excizie a tumorilor cerebrale supratentoriale situate în zonele elocvente. Cercetarea a fost efectuată în baza unui protocol standardizat de examinare și de tratament al pacienților care au îndeplinit criteriile de includere în lotul de studiu.

Noutatea și originalitatea științifică constau în elucidarea eficacității monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu în tratamentul neurochirurgical al tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente, iar rezultatele cercetării au argumentat necesitatea ablației totale în 78,6% cazuri, a celei subtotale – în 8,9%, a ablației parțiale – în 5,4%, iar a biopsiei tumorii – în 7,1% cazuri. În 21,4% din cazurile de intervenții pe tumorile cerebrale supratentoriale din zonele elocvente, monitoringul neurofiziologic intraoperatoriu a condus la modificarea tacticii chirurgicale în scopul evitării instalării deficitului neurologic postoperatoriu.

Semnificația teoretică. Datele din acest studiu au extins cunoștințele existente privind potențialele evocate obținute intraoperatoriu de pe creierul sănătos și de pe cel afectat de tumoare. Rezultatele obținute au completat datele referitor la principiile teoretice ale monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu în tratamentul neurochirurgical al tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente motorii, de asemenea au sugerat necesitatea aplicării

măsurilor curativ-profilactice de rigoare pentru scăderea bruscă a amplitudinii potențialului evocat, posibil apărut ca rezultat al dereglărilor ischemice locale din creier în timpul ablației tumorii, semn ce caracterizează evoluția spre un final nefavorabil, cu deficit neurologic postoperatoriu.

Valoarea aplicativă a lucrării:

1. A fost evaluat impactul deficitului neurologic postoperatoriu și al modificărilor parametrilor de amplitudine ai potențialelor evocate somatosenzitive, ai potențialelor evocate motorii și ai stimulării corticale directe, în scopul planificării abordului chirurgical în ablația tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente.

2. Au fost stabilite avantajele și dezavantajele monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu în ceea ce privește ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical al tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele funcționale ale creierului.

3. Monitoringul neurofiziologic intraoperatoriu efectuat a permis elaborarea unui algoritm de evaluare intraoperatorie a stării structurilor cerebrale, iar apariția sau dispariția intraoperatorie a modificărilor de amplitudine a potențialelor evocate arată prezența unei iritații a cortexului elocvent, care necesită întreruperea intervenției chirurgicale sau reducerea volumului de ablație a tumorii.

4. Prin metoda de stimulare corticală directă a fost determinată localizarea ariilor motorii, corelația acestora cu structurile anatomice adiacente și calea cea mai rațională de acces în ablația tumorii cerebrale via cortexul elocvent.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Monitoringul neurofiziologic intraoperatoriu este o metoda contemporană neinvazivă, informativă și eficientă, care ameliorează rezultatele neurologice postoperatorii în ablația procesului de volum cerebral cu localizare în ariile elocvente.

2. Cartografierea ariilor elocvente motorii intraoperatoriu permite planificarea căii de acces către tumora localizată în apropierea ariilor funcționale ale cortexului cerebral.

3. Prin stimulare corticală directă se poate determina localizarea cortexului motor și corelația acestuia cu structurile anatomice intacte și cu tumora.

4. Cartografierea ariilor elocvente combinată cu monitoringul neurofiziologic intraoperatoriu conduc la reducerea deficitului neurologic postoperatoriu și contribuie esențial la înlăturarea maximală a țesutului tumoral.

Implementarea rezultatelor științifice. Monitoringul neurofiziologic intraoperatoriu utilizat în ablația tumorilor cerebrale din zonele elocvente, precum și datele despre deficitul neurologic apărut postoperatoriu vor fi implementate în activitatea cotidiană din sala de operație a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. De asemenea, datele obținute în studiu și principiile

de bază ale monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu vor fi incluse în curriculumul Catedrei de neurochirurgie a IP USMF “*Nicolae Testemițanu*”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetării au fost prezentate și discutate în cadrul Simpozioanelor XI și XII ale Neurologilor și Neurochirurgilor Iași-Chișinău (anii 2009, 2013); la Conferințele anuale științifice ale USMF “*Nicolae Testemițanu*” (2012, 2013); ședințele ordinare ale Asociației Neurochirurgilor din Republica Moldova (2012, 2013, 2014); ședința Catedrei de neurologie (mai, 2014); Primul Simpozion moldo-român de neurochirurgie *Dezvoltarea neurochirurgiei pe ambele maluri ale Prutului* (2014); Congresul al IV-lea Național de Oncologie, consacrat aniversării celor 55 de ani de la fondarea Institutului Oncologic din Republica Moldova (2015); The III-rd Ukrainian Winter Neurosurgical Skiing Meeting, Bukovel, Ucraina (2018).

Publicații la tema tezei. Ideile fundamentale ale studiului au fost relatate în 12 lucrări științifice: 3 articole în reviste științifice, 9 teze ale comunicărilor internaționale și naționale.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 143 pagini de text de bază, redactate la calculator, și conține: adnotările în limbile română, engleză și rusă, introducere, actualități în domeniul de studiu, materiale și metode de cercetare, analiza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări practice, surse bibliografice cu 156 de titluri, 76 de figuri, 18 tabele, 4 anexe.

Cuvinte-cheie: tumori cerebrale în zonele elocvente motorii, deficit motor postoperatoriu, monitoring neurofiziologic intraoperatoriu, potențiale somatosenzitive, stimulare corticală directă.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ANALIZA SITUAȚIEI DIN DOMENIUL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL NEUROFIZIOLOGIC GHIDAT AL TUMORILOR CEREBRALE SUPRATENTORIALE DIN ZONELE ELOCVENTE

Scoarța cerebrală reprezintă zone sau câmpuri corticale cu structură și funcții specifice, între care nu există limite nete. Brodmann a descris la nivelul cortexului cerebral 52 de câmpuri sau arii corticale cu funcții specifice. În prezent, numărul ariilor identificate în cortexul cerebral depășește 200, dar un hotar strict între ariile funcționale nu a fost determinat.

Monitoringul neurofiziologic intraoperatoriu (MNI) este o tehnică ce constă în înregistrarea continuă atât a integrității funcționale a structurilor cerebrale, cât și a căilor neurologice expuse riscului intraoperatoriu. MNI oferă posibilitatea de a detecta leziunile înainte ca acestea să devină foarte severe și să provoace deficit neurologic postoperatoriu. Utilizarea corespunzătoare a înregistrării intraoperatorii a diferitor tipuri de potențiale neuroelectrice face

posibilă aprecierea funcției anumitor structuri ale sistemului nervos în mod continuu pe parcursul operației și permite detectarea cu o mică întârziere a schimbărilor în funcția neuronului.

Cartografierea cerebrală constă în studierea organizării funcționale individuale a ariilor corticale. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), în combinație cu MNI, a demonstrat existența somatotopiei, cu prezența centrilor motorii ai membrului superior și celui inferior. Astfel, este posibil de a prevedea severitatea preoperatorie și postoperatorie, pentru a informa pacientul și familia despre planificarea radicalității actului operatoriu.

Gliomurile cerebrale reprezintă tumori cu caracter local invaziv și duc inevitabil la deces în termen de 1-2 ani din momentul diagnosticării [3]. Aceste tumori rămân asociate cu un prognostic rezervat, în pofida tratamentului chirurgical maximal, completat de radioterapie și chimioterapie.

În prezent, tratamentul tumorilor cerebrale include atât rezecția chirurgicală, cât și tratamentul multimodal (radioterapie, chimioterapie). Tratamentul optim constă în îndepărtarea cât mai extinsă a volumului tumoral, păstrând în același timp un nivel minim de morbiditate. Există tot mai multe dovezi care demonstrează că o rezecție maximală (mai mult de 98% din masa inițială a tumorii) este un factor important de prognostic pentru supraviețuirea pacientului, dar acest lucru nu este ușor de realizat din cauza caracterului infiltrativ al acestor tumori, în special în zonele elocvente.

Conform datelor mai multor autori, pacienții cu tumori cerebrale în zone elocvente motorii au indicații absolute pentru tratament neurochirurgical [4]. Contraindicații relative pot să existe doar în cazul urgențelor medicale ce țin de limita compatibilității cu viața.

Datele contemporane despre anatomia funcțională a scoarței cerebrale au demonstrat că centrele de sensibilitate, motorii și de limbaj au o localizare variată și ocupă o zonă mult mai vastă, comparativ cu datele studiilor efectuate în trecut. Din acest motiv, până în prezent se menține riscul apariției greșelilor în exactitatea alegerii abordului către tumoare și în radicalismul ablației totale a tumorii, în special atunci când aceasta are un volum mic, cu hotare neclar delimitate de țesutul cerebral și tumoral și cu localizare în zonele funcționale [4].

Datorită tomografiei computerizate (TC) și imagisticii prin rezonanță magnetică a fost posibilă monitorizarea evoluției tumorilor cerebrale de la debut până la stadiile finale. Astfel, datorită informației obținute de la TC ori IRM cerebrale, conceptul clasic al tratamentului chirurgical al tumorilor cerebrale cu localizare în zonele elocvente a fost modificat.

În pofida studiilor multicentrice ale problemelor de etiopatogeneză a neoplasmelor, de diagnostic și de tratament chirurgical, conceperea medico-chirurgicală a tumorilor cerebrale cu localizare în zonele elocvente motorii rămâne a fi incertă.

Existența unor lacune în managementul medical al bolnavilor cu tumori cerebrale în zonele elocvente a determinat necesitatea introducerii metodei de MNI în tratamentul acestei patologii și realizarea unui studiu în aspectul selectării candidaților pentru operație, obiectivizând indicațiile pentru intervenții, cu scopul de a îmbunătăți rezultatele postoperatorii și nivelul reabilitării sociale.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a eșantionului reprezentativ

Lucrarea prezintă un studiu observațional descriptiv, selectiv, ce a avut scopul de a stabili particularitățile tratamentului neurochirurgical ghidat neurofiziologic pe parcursul intervențiilor de excizie a tumorilor cerebrale supratentoriale situate în zonele elocvente. Studiul a fost efectuat în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, secțiile de neurochirurgie spinală și vasculară, în perioada 2008–2013. În studiu au fost incluși 112 pacienți cu tumori cerebrale supratentoriale cu implicarea zonelor elocvente, care au fost repartizați în două loturi. Lotul de cercetare (de bază) a inclus pacienții care au fost supuși intervenției chirurgicale cu utilizarea MNI. Lotul de control a fost constituit din subiecți care au beneficiat de tratament neurochirurgical cu utilizarea metodelor clasice (fără MNI). Toți pacienții au fost evaluați preoperatoriu, postoperatoriu, la 1 lună, 3 luni și 6 luni, prin examen neurologic, imagistic și prin calculul gradului de deficit funcțional cu ajutorul indicelui Karnofsky.

Criterii de includere au fost diagnosticul clinic și cel paraclinic (TC și/sau IRM) de tumori cerebrale gliale, dispuse supratentorial și cu localizare în zonele elocvente (pre- sau postcentral). Criterii de excludere au fost tumorile cu localizare cerebrală infratentorială ori în zonele neelocvente; modificări imagistice necaracteristice TCSZE; istoric de accidente vasculare și alte boli somatice și/sau endocrine.

Vârsta pacienților din lotul de cercetare a fost cuprinsă între 18 și 69 de ani. În lotul de control, vârsta pacienților s-a situat între 18 și 74 de ani. Vârsta medie a pacienților din lotul de bază a fost de $44,7 \pm 1,70$ ani, iar în cel de control – $47,9 \pm 2,02$ ani. Comparând aceste două loturi, nu se observă o diferență semnificativă statistic ($p > 0,05$).

Dintre cei 112 pacienți, 58 (51,8 %) au fost bărbați și 54 (48,2%) – femei. Observăm o prevalență neînsemnată a persoanelor de sex feminin în lotul de bază – 30 (53,6%) cazuri; în lotul de control situația este inversă, bărbații având o pondere mai mare – 32 (57,1%) cazuri.

2.2. Monitoringul neurofiziologic intraoperatoriu: echipament și metodologie

MNI este utilizat pentru a minimiza deficitul neurologic postoperatoriu în urma manipulațiilor neurochirurgicale. Scopul monitoringului este de a identifica modificările cerebrale înainte ca aceste structuri să sufere leziuni ireversibile [5]. Metodele electrofiziologice de investigare sunt considerate fundamentale în pregătirea și planificarea operației.

MNI include: potențiale evocate motorii (PEM) prin stimulare electrică transcraniană, stimulare corticală directă (SCD), potențiale evocate somatosenzoriale (PES), mappingul ariilor corticale ale limbajului, potențiale evocate acustice (PEA) de trunchi cerebral și vizuale, electromiografie (EMG) continuă spontană sau/și obținută prin stimularea nervilor cranieni sau spinali. În această cercetare au fost analizați următorii indici: PES, PEM și SCD.

PES au fost obținute prin stimularea electrică a nervilor periferici aferenți și înregistrarea lor de pe electrozii plasați pe scalp. În studiu au fost înregistrați și analizați următorii parametri ai PES: intensitatea curentului, amplitudinea și latența răspunsului PES.

PEM evaluează căile descendente de la cortexul motor prerolandic până la musculatura membrelor. În cercetare am utilizat ace-electrozi (corkscrew) care, datorită formei lor speciale de spirală, se fixează pe scalp conform sistemului internațional EEG-10-20. Tehnica de stimulare folosită constă în aplicarea unei serii (de la cinci până la șapte) de impulsuri electrice transcraniene, iar răspunsurile se obțin de la nivelul musculaturii membrelor sub forma unui potențial de acțiune motor compus. Mușchii utilizați cel mai des sunt abductor pollicis brevis pentru membrele superioare și mușchiul abductor hallucis brevis pentru membrele inferioare. Frecvența de stimulare este de circa 0,5-2 Hz, cu un interval de stimulare de 4 ms în cadrul trenului de impulsuri. Pe toată durata intervenției chirurgicale are loc stimularea electrică transcraniană la interval de 30 secunde – 1 minut cu avertizarea în prealabil a neurochirurgului (din cauza mișcării pacientului la fiecare stimulare), cu scopul monitorizării continue a căilor motorii.

SCD este utilizată în cazul în care cortexul motor este expus mappingului funcțional. Stimularea corticală directă este considerată o procedură standard în stabilirea ariilor motorii elocvente a căror rezecție poate cauza deficite neurologice postoperatorii. SCD s-a efectuat cu stimulatorul bipolar. Stimulul a avut o durată de 0,3-0,6 milisecunde, frecvența de 50-75 Hz, intensitatea curentului de 10-15 mA. În zona de cercetare, chirurgul aplică electrodul bipolar pe cortex, în locuri diferite, pe o durată de circa 2-4 sec. Este de preferat ca timpul aplicării electrodului pe cortex să nu depășească 4-6 secunde, pentru a evita apariția crizelor tonico-clonice generalizate.

Monitorizarea neurofiziologică intraoperatorie efectuată cu un echipament performant și cu parametrii tehnici setați corespunzător nu prezintă vreun risc pentru sănătatea pacientului.

3. STUDIUL CLINIC AL PACIENȚILOR CU TUMORI CEREBRALE SUPRATENTORIALE ÎN ZONELE ELOCVENTE

3.1. Evaluarea clinică preoperatorie a loturilor de cercetare

Atât în lotul de bază, cât și în cel de control, majoritatea pacienților au fost internați în staționar în mod programat – 98,2% și, respectiv, 87,5% cazuri.

Starea generală a majorității pacienților la internare a fost de gravitate medie, atât în lotul de bază – 50 (89,3%) cazuri, cât și în cel de control – 46 (82,1%) cazuri. În lotul de control, 1 (1,8%) pacient era în stare gravă.

La internare, toți cei 56 de pacienți din lotul de bază acuzau cefalee, pe când în lotul de control doar 54 (96,4%) pacienți au prezentat această acuză. Sindromul convulsiv în anamneză, cauzat de tumoare, s-a depistat la 18 (32,1%) pacienți din lotul de bază și la 24 (42,9%) din cel de control.

S-a observat un *deficit motor* de grad diferit la 39 (69,6%) pacienți din lotul de bază, comparativ cu 36 (64,3%) din lotul de control, fără diferențe statistice semnificative între loturi. Media punctajului acumulat a fost de $3,91 \pm 0,85$ în lotul de bază, comparativ cu $4,10 \pm 0,83$ în cel de control. După cum se observă, la pacienții din lotul de control funcția motorie preoperatorie a fost mai bună decât la cei din lotul de bază. Pareza severă a fost prezentă la 1 (1,8%) pacient din lotul de bază și la 3 (5,4%) din cel de control. Pareza moderată s-a observat la 20 (35,7%) bolnavi din grupul de bază și la 8 (14,3%) din grupul de control. Pareză ușoară au avut 18 (32,1%) pacienți din lotul de bază și 25 (44,6%) din cel de control.

Un alt aspect al statutului neurologic îl constituie *dereglarea sensibilității*. Aceasta a fost prezentă sub diferite forme în 25 (44,6%) de cazuri în lotul de bază și în 26 (46,4%) de cazuri în cel de control. Așadar, constatăm prezența dereglărilor de sensibilitate la aproximativ jumătate din pacienții fiecărui lot.

Un alt indicator al dereglărilor motorii este considerat *deficitul motor facial*. Astfel de dereglări nu s-au înregistrat la 26 (46,4%) pacienții din lotul de bază și la 21 (37,5%) din lotul de control. La 3 (5,4%) bolnavi din grupul de bază și la 13 (23,2%) din cel de control s-a constatat paralizie marcată a feței preoperatoriu.

Contactul verbal la marea majoritate a pacienților s-a păstrat: 43 (76,8%) cazuri în lotul de bază și 41 (73,2%) în cel de control. În fiecare lot s-a înregistrat câte un bolnav cu afazie.

Marea majoritate a pacienților din ambele loturi au prezentat un indice funcțional Karnofsky de 70%, ceea ce sugerează că aceștia sunt incapabili de a activa profesional, dar se pot autoîngriji și au nevoie ocazional de ajutor.

Preoperatoriu, TC cerebrală a fost efectuată la 44 (78,1%) pacienți din lotul de control și la 46 (82,1%) din în lotul de bază. IRM cerebrală a fost efectuată la 38 (67,9%) pacienți din lotul de bază și la 27 (48,2%) din cel de control.

Diagnosticul histologic s-a realizat postoperatoriu la toți pacienții din ambele grupuri. Studiul de screening histopatologic al caracterului tumorii a permis înregistrarea a două grupe mari de tumori, care au inclus cel mai des tumorile de origine astrocitară, ceea ce reprezintă în medie o jumătate din totalul de tumori cerebrale. În conformitate cu datele statistice obținute, pacienții din lotul de bază cel mai frecvent au fost afectați de glioblastom – 20 (35,7%) de cazuri, urmat de astrocitom – 16 (28,6%) și oligodendrogliom – 10 (17,9%) cazuri (Tabelul 1).

Tabelul 1. Repartizarea tumorilor în funcție de structura histologică

Tipul tumorii	Tipul histologic	Lotul de bază		Lotul de control	
		Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %
Tumori astrocitare	Glioblastom	20	35,7±6,40	26	46,4±4,91
	Astrocitom	16	28,6±6,04	21	37,5±6,47
Tumori oligodendrogliale	Oligodendrogliom	10	17,9±6,68	6	10,7±4,13
Tumori oligoastrocitare	Oligoastrocitom	8	14,3±4,68	2	3,6±2,48
Tumori oligodendroastrocitare	Oligodendroastrocitom	2	3,6±2,48	1	1,8±1,77

În lotul de control, la fel ca și în lotul de bază, în prim plan se evidențiază glioblastomul cu 26 (46,4%) de cazuri, urmat de astrocitom cu 21 (37,5%) și oligoastrocitom cu 6 (10,7%) cazuri. În studiul nostru nu au fost incluși pacienții cu diagnosticul histologic de tumori meningovasculare, tumori intraventriculare, tumori multiple, recidive.

3.2. Evaluarea clinică a pacienților la momentul externării

La momentul externării, starea generală a pacienților, în comparație cu cea de la internare, s-a caracterizat printr-o ameliorare la 48 (85,7%) subiecți din lotul de bază, pe când în lotul de control – doar la 40 (71,4%), totodată a fost constatată agravarea stării la 5 (8,9%) pacienți din lotul de control, fenomen ce nu s-a înregistrat în lotul de bază. Așadar, putem concluziona că rezultatele postoperatorii au fost influențate de metoda de intervenție chirurgicală aplicată, observând ameliorarea mai pronunțată a stării generale a pacienților din lotul de bază.

La 21 (37,5%) de pacienți din lotul de bază, intensitatea cefaleei s-a redus parțial, iar în lotul de control – la doar 17 (30,4%) pacienți. În lotul de control, la 2 (3,6%) bolnavi cefaleea a rămas la același nivel ca și la internare.

În lotul de bază, la 54 (96,4%) pacienți conștiința la externare era clară, versus 49 (87,5%) din cel de control, fără diferență statistic semnificativă. În lotul de control, un pacient (1,8%) a fost externat în stare de sopor.

Au fost externați fără deficit motor 17 (30,4%) pacienți din lotul de bază și 19 (33,9%) din cel de control. Analizând dinamica generală a deficitului motor, observăm o agravare a statutului

pacienților în lotul de control. Deficit motor postoperatoriu de diferite grade au prezentat 37 (67%) de pacienți din lotul de bază și 44 (78,6%) din cel de control.

Media punctajului acumulat a constituit $4,01 \pm 0,81$ în lotul de bază comparativ cu $3,67 \pm 0,98$ în lotul de control, fiind semnificativă statistic.

La fel ca și în cazul pacienților cu deficit motor, se observă o dinamică negativă în lotul de control la bolnavii cu dereglări ale mișcărilor feței (*deficit motor facial*): din 21 (37,5%) de pacienți fără deficit facial au rămas doar 16 (28,6%).

În ceea ce privește dereglările de sensibilitate, în ambele loturi se observă o creștere a ponderii pacienților cu dereglări de sensibilitate postoperatorii, dar diferențele nu au atins o semnificație statistică.

Evaluarea deficitului de vorbire în loturile incluse în studiu nu înregistrează o diferență statistic semnificativă.

Analiza *statutului funcțional* postoperatoriu al pacienților din loturile de cercetare, efectuată cu ajutorul indicelui Karnofsky, a prezentat o valoare medie de $68,82 \pm 8,12\%$ în lotul de bază, comparativ cu $67,14 \pm 9,94\%$ în cel de control. Analiza comparativă a rezultatelor indicelui Karnofsky preoperatoriu versus cel postoperatoriu demonstrează o scădere pronunțată a indicelui funcțional postoperatoriu în ambele loturi. Așadar, observăm o micșorare considerabilă a valorii acestui indice în dinamică în ambele loturi, ceea ce se explică prin perioada scurtă de la operație până la externare. Însă este important faptul că acest indice s-a diminuat mai pronunțat în lotul de control, demonstrând astfel că metodele operatorii clasice sunt mai traumatizante și afectează mai pronunțat statutul funcțional al pacientului, datele fiind statistic semnificative.

Deci, în perioada postoperatorie imediată rezecției tumorilor cerebrale supratentoriale cu implicarea zonelor elocvente, la pacienții din lotul de bază se atestă rezultate pozitive: ameliorarea stării generale, păstrarea funcțiilor motorii, senzitive, motorii faciale și de vorbire. Statutul funcțional a scăzut în ambele loturi postoperatoriu, dar statistic semnificativ mai pronunțat la subiecții din lotul de control, deoarece aceștia nu au beneficiat de ghidaj neurofiziologic intraoperatoriu.

3.3. Analiza comparativă a dinamicii pacienților cu tumori cerebrale supratentoriale în zonele elocvente (TCSZE) la distanță (1, 3 și 6 luni)

Pentru a analiza rolul diferitor tehnici (cu/fără utilizarea monitorizării neurofiziologice intraoperatorii) de rezecție a TCSZE, a fost efectuată o analiză comparativă la distanță (1, 3 și 6 luni) a statutului clinic, a celui neurologic și a celui imagistic. Rezultatele obținute au fost comparate cu valorile preoperatorii și cu cele postoperatorii imediate.

Deficitul de vorbire pe parcursul cercetării a predominat în lotul de control (la pacienții care nu au beneficiat de MNI), comparativ cu lotul de bază. Diferența a fost mai pronunțată imediat

postoperatoriu, s-a egalat către luna a 3-a și a crescut din nou către luna a 6-a, deși nu a atins o semnificație statistică. Aceste rezultate arată un grad crescut de traumatizare a zonelor elocvente pe care o suportă pacienții cu tumori cerebrale supratentoriale în lipsa monitorizării neurofiziologice intraoperatorii.

La analiza comparativă a dereglărilor de sensibilitate putem observa că în etapa preoperatorie, grupele de pacienți nu prezentau diferențe pronunțate în ceea ce privește tulburările de sensibilitate, însă imediat postoperatoriu a crescut rata dereglărilor în lotul de control și acest decalaj s-a mărit către luna 1 și a 3-a, deși nu a atins o semnificație statistică. Către luna a 6-a, valorile din loturile de cercetare s-au echivalat, ceea ce arată că preservarea funcțiilor senzitive la subiecții din lotul de bază este mai pronunțată imediat postoperatoriu, dispărând la distanța de șase luni.

Deficitul motor postoperatoriu este un indicator important pentru evaluarea gradului de afectare a zonelor elocvente după intervenția chirurgicală. Totodată, acest indicator poate determina utilitatea metodei de monitorizare neurofiziologică intraoperatorie la pacienții cu TCSZE. În urma unei analize detaliate, observăm la externare o agravare a deficitului motor în 3 (5,4%) cazuri în lotul de bază și în 34 (60,7%) de cazuri în cel de control. Așadar, în urma utilizării MNI, în lotul de bază, comparativ cu lotul de control, a fost evitată agravarea deficitului motor postoperatoriu la 31 (55,4%) de pacienți.

Preoperatoriu, lotul de control se prezintă cu o pondere mai scăzută a pacienților cu deficit motor, comparativ cu lotul de bază, iar postoperatoriu ponderea deficitului crește, fiind cea mai dramatică imediat după operație și echivalându-se către luna a 6-a. Aceste date demonstrează că pacienții care nu au beneficiat de ghidaj neurofiziologic în timpul intervenției chirurgicale de rezecție a tumorii cerebrale supratentoriale din zonele elocvente au un deficit motor mai pronunțat postoperatoriu, echivalându-se doar spre luna a 6-a (Figura 1).

Conform datelor noastre, acest dezechilibru dispare într-o perioadă mai îndepărtată (până la șase luni) din cauza creșterii recidivante a tumorii.

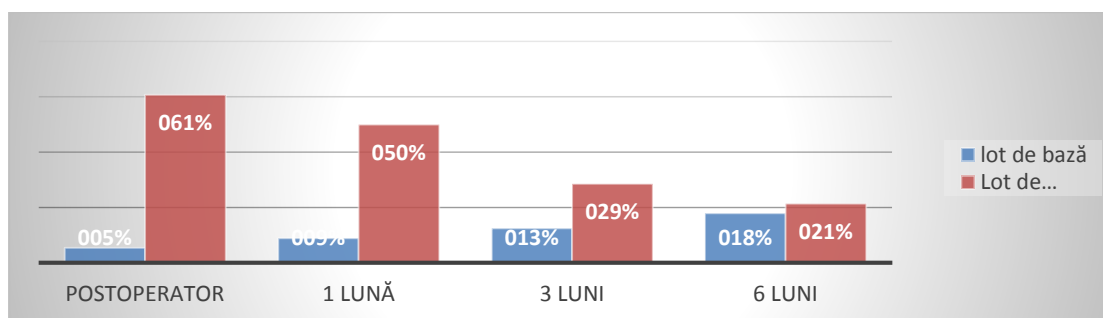


Fig. 1. Agravarea deficitului motor la pacienții din lotul de bază versus lotul de control în perioada postoperatoriu (%).

Deficitul motor facial s-a dovedit a fi mai pronunțat în lotul de control, în special imediat postoperatoriu, dar nu a atins o semnificație statistică, ceea ce confirmă prezența unui grad de atingere a zonelor elocvente în intervențiile chirurgicale clasice fără ghidaj neurofiziologic.

În ambele loturi, preoperatoriu s-au constatat valori medii ale indicelui Karnofsky sub 70%, care apoi au scăzut imediat postoperatoriu, s-au ameliorat spre 1 lună, continuând trendul de scădere la distanța de 3 și 6 luni. Aceste date demonstrează clar rolul monitorizării neurofiziologice în rezecția tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente, în vederea păstrării funcțiilor motorii postoperatorii. S-a constatat că statutul funcțional al pacienților operați scade imediat după operație, cu recuperare ușoară în prima lună și cu scădere continuă la 3 și la 6 luni, odată cu recidivarea tumorilor.

Spre sfârșitul primei luni au recidivat mai pronunțat tumorile pacienților din lotul de control, posibil din motivul că nu a fost utilizată monitorizarea neurofiziologică intraoperatorie, care permite rezecția maximă a tumorii cu păstrarea zonelor elocvente intacte și determinarea mai precisă a marginilor tumorii pentru rezecție supramaximală. Tehnicile de rezecție supramaximală permit citoreducția tumorii și scăderea ratei de recidivare, în special în loja primară. Către luna a 3-a, în lotul de bază rata de recidivare crește, iar către luna a 6-a șansele se egalează între loturi. Aceste diferențe nu au atins valori semnificative statistic.

Pe parcursul perioadei de monitorizare au decedat 13 (23,2%) pacienți din lotul de bază și 14 (25%) din cel de control, fără diferențe statistic semnificative între ele. Rata deceselor este în creștere treptată către 3 și 6 luni, cel mai frecvent decesele fiind cauzate de glioblastomuri.

Un alt indice care reflectă starea generală postoperatorie a pacientului este pierderea permanentă a capacității de muncă. Astfel, în cadrul studiului prezența dizabilității s-a constatat în ambele loturi: 33 (58,9%) cazuri în lotul de bază și 38 (67,9%) în cel de control.

Rezultatele prezentei cercetări coroborează cu datele din literatura de specialitate, în care există informații despre studiul rolului și al utilității diferitor tehnici de monitorizare neurofiziologică intraoperatorie în ablația tumorilor cerebrale supratentoriale situate în zonele elocvente. Deoarece gliomurile invadează frecvent aceste zone, delimitarea funcțională este foarte importantă pentru păstrarea funcției neurologice, din care motiv MNI este utilizată tot mai des [6, 7, 8]. Totuși, rolul MNI în funcția neurologică pe termen lung rămâne neclar.

Becker efectuează un studiu în anul 2016 și elaborează o scală de evaluare a eficacității monitorizării neurofiziologice utilizate în tumorile cerebrale supratentoriale din zonele elocvente. Această scală include evaluarea funcției motorii, a celei senzitive și a gradului de dizabilitate, confirmând utilitatea și validitatea lor. Unele studii efectuate au prezentat rezultate pozitive ale intervențiilor ghidate neurofiziologic, comparativ cu cele fără ghidaj [9], pe când în alte cercetări

aplicarea MNI este considerată predictivă în multe intervenții chirurgicale, deși lipsesc studii mari randomizate ce ar confirma eficiența acestei metode [10].

În cercetarea noastră, imediat postoperatoriu a fost înregistrată o agravare a statutului neurologic, aceasta fiind mai pronunțată în lotul de control. Astfel de date sunt prezentate și de alți autori, fiind constatată o varietate largă de date. Astfel, Breitkopf și coaut., într-un studiu pe 110 persoane cu TCSZE, a utilizat MNI în combinație cu IRM funcțională, observând la 30% din pacienți agravarea deficitului senzorial-motor postoperatoriu, cu restabilirea către luna a 3-a (18%) [2].

O metaanaliză a studiilor efectuate în 20 de ani de intervenție chirurgicală pe gliomuri a demonstrat că MNI scade rata deficitului neurologic postoperatoriu, crește gradul de ablație a tumorii și stimulează intervențiile pe zonele elocvente [18].

Krieg și coaut. raportează prezența sub 12,5% a unui deficit neurologic postoperatoriu nou instalat la intervențiile chirurgicale cu utilizarea MNI, în 9% cazuri deficitul neurologic nou instalat fiind tranzitoriu, iar în 21% cazuri s-a atestat reducerea deficitului neurologic după operație [19]. Lima și coaut. au demonstrat că la 52,6% pacienți în perioada postoperatorie a fost înregistrată o agravare tranzitorie a deficitului neurologic [11]. Keles și coaut. menționează că MNI permite rezecția sigură a tumorilor din zonele elocvente, iar Bello și coaut. au concluzionat că stimularea corticală directă poate mări rata de siguranță a intervenției chirurgicale și menține procentul de păstrare a funcțiilor după operație [12]. Obermueller și coaut. au evaluat 56 de pacienți cu tumori în zonele elocvente, dintre care 21,4% au prezentat deficit postoperatoriu nou instalat, la 12,5% deficitul a rămas permanent, la 8,9% – tranzitoriu, iar la 23,2% s-a înregistrat reducerea postoperatorie a deficitului neurologic preexistent [13]. Shiban și coaut. au efectuat un studiu pe 37 de pacienți cu TCSZE și au constatat că 14% au prezentat deficit neurologic postoperatoriu nou instalat, toți cu distanța tumorii de zona elocventă de 5 mm. Un studiu efectuat pe 294 de pacienți cu TCSZE a demonstrat prezența unui deficit neurologic postoperatoriu în 20,4% cazuri, 38% dintre care s-au restabilit la 1 săptămână, 20% – la 1 lună, alte 20% – la 3 luni [14].

Un studiu recent realizat în Federația Rusă a arătat că la 28% din pacienți la externare s-a constatat sporirea deficitului neurologic postoperatoriu, indicele Karnofsky fiind de $80 \pm 10\%$ [14]. În studiul nostru, media indicelui Karnofsky la externare a constituit $68,82 \pm 8,12\%$ în lotul de bază și $67,14 \pm 9,94\%$ în lotul de control, cu revenirea acestora către sfârșitul primei luni ($73,57 \pm 9,34\%$ versus $72,32 \pm 11,80\%$). Cercetările efectuate au demonstrat că riscul de dezvoltare a deficitului neurologic postoperatoriu este sub 30% [15], că MNI permite reducerea tulburărilor de limbaj de 2 ori (de la 29% la 14%) [16], iar rata de complicații postoperatorii a scăzut sub 17% în lotul de bază și 6% în cel de control [17]. Cu ajutorul MNI, distanța sigură de rezecție a tumorii scade de

la 8-10 mm la 2 mm [4]. Hamer și coaut. au efectuat o metaanaliză a 73 de studii, analizând un lot de 8091 pacienți, rata de deficit neurologic imediat postoperatoriu a fost de 47,9% cu MNI și de 14,2% fără MNI, iar deficitul la distanță fiind sub 6,4% cu MNI și 9,4% fără MNI. Astfel de rezultate pot fi obținute, deoarece utilizarea MNI permite o rezecție mai amplă, datele fiind confirmate și de gradul de rezecție [18].

4. PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL NEUROFIZIOLOGIC GHIDAT AL TUMORILOR CEREBRALE SUPRATENTORIALE DIN ZONELE ELOCVENTE

4.1. Particularitățile tratamentului neurochirurgical în ablația TCSZE

Un indicator al tratamentului neurochirurgical este evaluarea volumului de ablație a tumorii. El poate fi determinat obiectiv, conform protocolului operatoriu descris de către neurochirurg în fișa de observație a pacientului (intraoperatoriu – evaluarea vizuală a gradului de rezecție a tumorii), sau prin examenele imagistice (IRM/TC). Metodele moderne de neurovizualizare nu întotdeauna ne permit să vizualizăm cu exactitate volumul existent al tumorii din structurile cerebrale și de multe ori aceasta reprezintă o sarcină dificilă atât pentru un specialist experimentat în neuroimagică, cât și pentru un neurochirurg.

Conform protocolului de operație, gradul de ablație a fost total în 44 (78,6%) cazuri în lotul de bază și în 50 (89,3%) cazuri în lotul de control, gradul subtotal – în 5 (8,9%) cazuri în lotul de bază și în 4 (5,4%) în cel de control. Ablația parțială s-a efectuat la 3 (5,4%) pacienți din lotul de bază și la 1 (1,8%) din cel de control. La 4 (7,1%) bolnavi din lotul bază și la 1 (1,8%) din lotul de control a fost realizată biopsia tumorii. O pondere mai scăzută a ablației totale în lotul de bază se datorează, posibil, influenței monitorizării neurofiziologice intraoperatorii, prin care s-a determinat prezența zonelor elocvente și s-a modificat tactica chirurgicală, pentru a reduce deficitul neurologic postoperatoriu.

Complicații intraoperatorii în urma cărora apăreau crize tonico-clonice în mână sau picior în timpul cartografierii zonelor motorii, în perioada stimulării cortexului cerebral, au fost înregistrate la 6 (10,7%) bolnavi. Complicațiile postoperatorii au fost divizate în două subgrupe:

1 – complicații postoperatorii care au tangență cu actul chirurgical: la câte un pacient cu glioblastom frontalo-parietal pe dreapta din loturile de bază și de control s-a format postoperatoriu un hematom în loja operației. La un pacient (1,8%) din lotul de control după operație a apărut edemul cerebral, care a necesitat o reintervenție – înlăturarea voletului osos. Pneumocefalee s-a înregistrat la 5 pacienți (8,9%) din lotul de control și la 2 (3,6%) din cel de bază.

2 – complicații postoperatorii somatice s-au dezvoltat la câte un bolnav (1,8%) din fiecare lot. La o pacientă (1,8%) din grupul de control, la a 4-a zi postoperatorie, pe fond de

hormonoterapie, a apărut simptomatica gastroduodenitei cu vome repetate cu bilă, grețuri, dureri în regiunea epigastrică. După excluderea preparatelor hormonale, s-a efectuat terapia cu gastroprotectoare, după care acuzele respective au dispărut.

4.2. Particularitățile monitoringului neurofiziologic utilizat în ablația tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente (PES, PEM, SCD)

Monitorizarea intraoperatorie a fost efectuată la toți pacienții din lotul de bază, dar nu la toți a fost posibil de obținut potențialele evocate. În timpul MNI au fost înregistrate potențiale evocate senzoriale la 43 (76,8%) de pacienți, potențiale evocate motorii – la 48 (85,7%), iar stimulare corticală directă – la 35 (62,5%) de pacienți. Dintre subiecții la care a fost posibilă monitorizarea neurofiziologică intraoperatorie, 24 (42,9%) au fost bărbați și 32 (57,1%) – femei. Vârsta medie a constituit $44,77 \pm 12,74$ de ani, cu minimul de 16 ani și maximul de 69 ani. Tumorile la 35 (62,5%) de pacienți erau localizate în emisfera dreaptă și la 22 (39,3%) – în emisfera stângă. Au fost identificate în medie $2,15 \pm 1,40$ zone elocvente per pacient examinat. Distanța medie a tumorii cerebrale supratentoriale de la zona elocventă a constituit $1,80 \pm 0,95$ cm, variind de la 1 cm la 5 cm. Tot în acest grup de pacienți, indicele funcțional Karnofsky a fost de $71,25 \pm 8,95\%$, variind de la 50% până la 90%.

La 12 (21,4%) pacienți, pe baza rezultatelor obținute cu ajutorul monitorizării neurofiziologice, a fost modificat radical cursul operației, în scopul evitării deficitului neurologic grav postoperatoriu (a fost schimbat abordul și limitată radicalitatea ablației). La 14 (25%) pacienți s-au determinat modificări intraoperatorii ale potențialelor evocate motorii. Se consideră intensitate normală cea cuprinsă în limitele de 20-40 mA. Creșterea intensității cu mai mult de 20 mA, a latenței cu 10% și scăderea amplitudinii cu 50% sunt semne de afectare neurologică.

Potențialele evocate senzitive (PES). A fost analizată evoluția PES (intensitatea, latența) în dinamică: preoperatoriu, intraoperatoriu, postoperatoriu și la distanța de o lună. S-a constatat că intensitatea PES în dinamică este mai crescută la evocarea de pe membrele superioare, comparativ cu cele inferioare, acestea cresc minim postoperatoriu și scad la distanța de o lună, fără diferențe statistic semnificative între măsurări. Latențele PES provocate pe membrele superioare sunt mai mici decât cele provocate pe membrele inferioare. În dinamică, latența PES de pe membrele inferioare scade intraoperatoriu, crește postoperatoriu și se reduce treptat la distanța de o lună. Dinamica latenței PES de pe membrele superioare crește intraoperatoriu, în special pentru nervul median drept, scade după operație și se menține constantă la o lună distanță. Evoluția în dinamică a amplitudinii PES monitorizate la pacienții cercetați este unul dintre cele mai importante rezultate, cu următoarele modificări: creșterea amplitudinii la începutul intervenției chirurgicale, scăderea la

sfârșitul intervenției și recuperarea treptată postoperatorie și la distanța de o lună. Cele mai evidente modificări au fost prezentate de PES de pe nervul tibial drept (Figura 2).

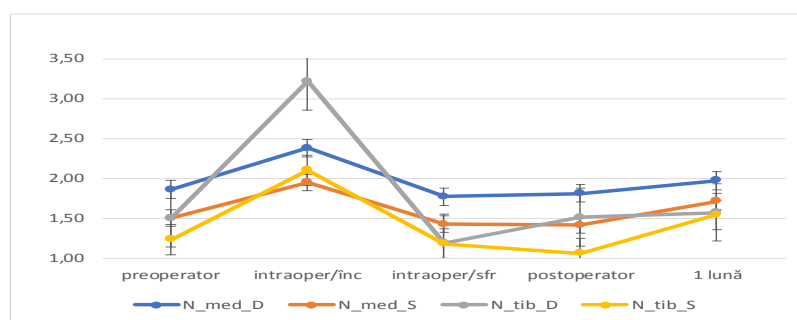


Fig. 2. Evoluția în dinamică a amplitudinii PES monitorizate la pacienții cercetați (µV)

Așadar, analiza dinamicii potențialelor evocate somatosenzoriale demonstrează fluctuații în special intraoperatoriu, cu ameliorarea valorilor postoperatorii, iar cel mai evident se modifică amplitudinea PES.

Potențialele evocate motorii (PEM). PEM au fost efectuate la 48 (85,7%) de pacienți și nu au putut fi obținute la 8 (14,3%) pacienți. Din cele 48 de cazuri monitorizate cu ajutorul PEM, în 36 (60,7%) cazuri s-au obținut potențiale bune, reproductibile, în 6 (10,7%) cazuri PEM au fost scăzute de la debut, totodată în 6 (10,7%) cazuri acestea nu s-au obținut, în pofida faptului că s-au aplicat parametrii de stimulare maximă. Gradul de monitoring al potențialelor evocate motorii pe toată durata intervenției chirurgicale a constituit 82,1%.

Scăderea amplitudinii și simplificarea morfologiei potențialelor se consideră criterii de alarmare pentru PEM, în special pierderea acestora, cu necesitatea de a crește pragul de stimulare electrică în raport cu nivelul inițial. Modificările intraoperatorii ale potențialelor evocate motorii s-au înregistrat cu scăderi tranzitorii ale amplitudinii PEM, cu revenirea lor la sfârșitul operației (ameliorare) în 6 (10,7%) cazuri. PEM au fost înregistrate la începutul intervenției, pe parcursul acesteia au scăzut, iar la sfârșitul ei au apărut în 3 (5,4%) cazuri. S-a constatat o majorare patologică cu 30 mA a intensității curentului în 3 (5,4%) cazuri. Niciunul din aceste cazuri nu a fost urmat de un deficit motor nou. S-a înregistrat un singur caz cu pierderea totală și persistența semnalelor PEM în cursul intervenției chirurgicale (1,6%), care postoperatoriu a prezentat deficit motor agravat în comparație cu starea preoperatorie a pacientului.

La bărbați, intensitatea potențialelor evocate motorii a fost crescută, comparativ cu cea a femeilor, atât la începutul, cât și la sfârșitul intervenției chirurgicale de rezecție a tumorii cerebrale supratentoriale din zonele elocvente cu monitorizare neurofiziologică intraoperatorie.

În cazul persoanelor la care a fost afectată emisfera dreaptă, intensitatea PEM a fost aceeași atât la începutul operației, cât și la sfârșitul acesteia. Pentru persoanele cu emisfera stângă afectată, intensitatea PEM a fost mai crescută la sfârșitul intervenției chirurgicale, comparativ cu începutul acesteia.

A fost efectuată analiza individuală a potențialelor evocate motorii la începutul și la sfârșitul intervenției chirurgicale, apreciindu-se care PEM (indicele – intensitatea stimulului) au crescut, au scăzut sau nu s-au modificat. Ponderea cea mai mare a prezentat-o creșterea potențialelor evocate motorii intraoperatoriu. Ipoteza presupusă de noi ar explica apariția sau dispariția spontană a PEM prin posibila sumație spațială și temporală a PEM. Datorită faptului că a fost supus ablației un țesut nervos și tumoral, probabil a scăzut circuitul neuronilor implicați în sumația spațială, motiv care a dus la scăderea sau la dispariția PEM. Apariția spontană a PEM ca rezultat al simulației are lor, posibil, prin creșterea numărului neuronilor adiacenți implicați în fenomenul sumației, exprimat prin apariția bruscă a curbei.

Stimularea corticală directă (SCD). SCD a fost efectuată în scopul identificării zonelor elocvente și determinării distanței până la acestea. Media intensității SCD intraoperatorii a constituit $13,05 \pm 3,47$ mA, minim 7 mA și maxim 20 mA.

Media intensității SCD conform sexului pacientului a fost de $13,19 \pm 3,43$ mA la bărbați și de $12,91 \pm 3,61$ mA la femei. Prin calculul mediei intensității SCD în funcție emisfera afectată s-a determinat că pacienții cu emisfera dreaptă afectată au prezentat o intensitate de $12,03 \pm 3,00$ mA, comparativ cu $14,75 \pm 3,64$ mA la cei cu emisfera cerebrală stângă afectată ($p=0,029$).

SCD a fost efectuată la 35 ($62,5 \pm 6,47\%$) de pacienți și au fost depistate zone motorii la 32 ($57,1 \pm 6,61\%$) din ei, iar la 3 ($5,4 \pm 3,01\%$) aceste zone nu au fost depistate (Tabelul 2).

Tabelul 2. Pacienții cu SCD

Datele SCD intraoperatorii	Abs.	P±ES, %
Zone motorii depistate	32	$5,4 \pm 3,01$
Zone motorii nedepistate	3	$57,1 \pm 6,61$
Total SCD efectuate	35	$62,5 \pm 6,47$

La 6 (10,7%) pacienți, SCD a fost dificil de utilizat în determinarea cortexului motor, din cauza apariției unei activități epileptiforme, care posibil s-a declanșat din cauza pragului convulsivant scăzut. SCD a influențat direct gradul de rezecție a tumorii cerebrale supratentoriale din zonele elocvente. Rezecția subtotală sau parțială a tumorii sub controlul SCD a fost efectuată la 31 (55,4%) de pacienți. Prin SCD nu s-a identificat cortexul elocvent motor, ceea ce a însemnat că tumoarea era localizată în afara zonei funcționale, astfel fiind indicată ablația radicală a tumorii, care s-a aplicat la 3 (5,4%) pacienți. Din motivul localizării tumorii în zona motorie la 1 (1,8 %) pacient, a fost efectuată doar biopsia. Ablația tumorii a fost realizată la o distanță de sub 1,5 cm de la zona funcțională (nu mai mică).

Rezultatele cercetării noastre coroborează cu cele din studiile internaționale. Marea majoritate a studiilor efectuate au demonstrat că intervenția chirurgicală în tumorile cerebrale

supratentoriale cu implicarea zonelor elocvente și utilizarea monitorizării neurofiziologice îi permit neurochirurgului o rezecție mai amplă a focarului, cu păstrarea funcțiilor postoperatorii la acești pacienți. În cercetarea efectuată de noi, în 77,8% cazuri a fost posibilă rezecția totală a tumorii, conform datelor protocolului operatoriu. Alte studii raportează grade diferite de rezecție: 73,3% [2], 93% [19] sau 75% [20] rezecție totală. Lima și coaut. (anul 2016) raportează că media procentului de rezecție a constituit 96,4%, rezecție supratotală – 26,3%, totală – 26,35%, subtotală – 36,8%, parțială – 36,8% [11]. O cercetare efectuată de Moiyadi și coaut. în 2018 a demonstrat că rezecția maximă a fost obținută în 70% cazuri, iar în 35% cazuri operația a fost stopată din motivul anomaliilor potențialelor înregistrate în cursul monitorizării neurofiziologice. Crize convulsive intraoperatorii s-au dezvoltat la 2% dintre bolnavi [21].

În lotul de pacienți cercetați de noi, 6 au dezvoltat crize convulsive generate de stimularea electrică a creierului. Analiza a 20 de centre europene a demonstrat că incidența crizelor epileptice intraoperatorii nu diferă la pacienții care primesc anticonvulsivante (12% versus 12%, $p=0,2$). Au fost descrise și alte complicații posibile ale MNI: convulsii induse de stimulare, arsuri de la electrozi, aritmie cardiacă și traumă determinată de mișcările provocate de PEM [22]. Alte complicații indirecte pot fi amânarea începutului sau întreruperea intervenției chirurgicale din cauza rezultatelor fals pozitive [23].

Obermueller și coaut., în anul 2014 au operat 56 de pacienți cu tumori localizate în zonele elocvente și au raportat că a fost înregistrată o rezecție totală în 92,5% cazuri și una subtotală în doar 7,5% cazuri. Prin rezonanța magnetică nucleară postoperatorie, în 72,0% cazuri s-a confirmat rezecția totală a tumorii. Media supraviețuirii după operație a constituit $8,3 \pm 7,1$ luni [24]. Un studiu realizat în Federația Rusă a prezentat rezecție totală în 60% cazuri, subtotală – în 24%, parțială – în 16% cazuri [14]. În acest studiu, distanța minimă de rezecție a fost de 0,5 cm, deși alte cercetări raportează că utilizarea MNI scade distanța sigură de rezecție a tumorii (de la 8-10 mm la 2 mm) [4]. Shibana raportează o distanță minimă de 5 mm, desigur cu utilizarea metodei de neuronavigare și a imagisticii intraoperatorii [20].

Utilizarea MNI are un rol de protecție a zonelor elocvente, de asemenea permite precizarea deficitului neurologic postoperatoriu. Au fost efectuate mai multe studii pentru a evalua gradul de predictibilitate specific diferitor tehnici de monitorizare neurofiziologică intraoperatorie [25]. Nuwer și coaut. (anul 2012) au evaluat cu ajutorul MNI valoarea predictivă a deficitului neurologic postoperatoriu [26]. Acești parametri sunt calculați conform criteriilor stabilite de Societatea Internațională de Neurofiziologie, unde se menționează că pot fi considerate criterii de alarmă următoarele modificări:

1. Scăderea amplitudinii SCD cu 30-40% [155] (clasa III, tipul C);
2. PEM: reducerea cu 50% a amplitudinii [68];

3. Creșterea pragului de excitare (clasa III, tipul U);
4. Schimbarea morfologiei potențialului PEM e utilă în localizarea cortexului motor, tracturile subcorticale (clasele II, III, tipul B).

În cercetarea efectuată am evaluat și noi acești parametri și am prezentat rezultatele, dar din motivul designului cercetării și al numărului mic de pacienți, a fost imposibil calculul indicilor de sensibilitate și de specificitate a metodei.

Breitkopf și coaut. (anul 2017), într-un studiu efectuat pe 110 pacienți cu tumori în zonele elocvente, au utilizat MNI și IRM-f, raportând în 52,9% cazuri modificarea intraoperatorie a PES și a PEM, ceea ce a permis să se prezică apariția deficitului neurologic postoperatoriu, cu toate acestea, la 25,8% pacienți deficitul a apărut fără modificări atestate de MNI. La 47,1% din pacienți a fost înregistrată intraoperatoriu o modificare a PES și a PEM, dar fără apariția deficitului postoperatoriu. Astfel, a fost calculată valoarea predictivă pozitivă (52,9%) postoperatorie, precum și cea predictivă negativă (74,2%), iar la 3 luni aceste valori au constituit 58,8% și, respectiv, 96,8%. În 13 cazuri a fost decisă modificarea gradului de rezecție datorită MNI, iar în 25,5% cazuri intervenția a fost stopată din motivul agravării potențialelor evocate. În acest studiu, în 21,4% din cazuri, cursul intervenției a fost modificat din cauza modificărilor patologice înregistrate pe parcursul monitorizării neurofiziologice [2].

Krieg și coaut. (anul 2013) raportează că în 93% din cazuri potențialele au putut fi înregistrate intraoperatoriu, iar cazurile de insucces au avut loc posibil din cauza deficitului neurologic preoperatoriu pronunțat. Amplitudinile PEM au fost stabilite pe parcursul intervenției chirurgicale. A fost setat pragul de 50% de reducere a amplitudinii PE și cel de 80% pentru a considera semnele de alarmă și de a calcula sensibilitatea și specificitatea. Astfel, s-a determinat că la pragul <50% sensibilitatea metodei este de 60%, iar specificitatea – de 77%; pentru pragul <80% de scădere a amplitudinii PES, sensibilitatea este de 40%, iar specificitatea – de 98%. Autorii au menționat că în 87% cazuri a avut loc scăderea cu <50% a amplitudinii PE [27].

Kombos și coaut. (anul 2009) au studiat impactul clinic al MNI la rezecția tumorilor din zonele elocvente și a demonstrat că schimbarea latenței și a amplitudinii PEM servește drept criteriu de prevenire a deficitului neurologic postoperatoriu și are o valoare predictivă [28]. Nossek și coaut. (2010) au stabilit că instabilitatea PES sau dispariția lor este asociată cu o deteriorare postoperatorie. În cazul în care intensitatea de stimulare este >3 mA, pacienții au un prognostic mai favorabil (sensibilitatea = 83%, specificitatea = 95%). Instabilitatea intraoperatorie a PES are o valoare predictivă limitată privind deficitul postoperatoriu (sensibilitatea = 62%, specificitatea = 72%) [29]. Shiban și coaut. (2015) au efectuat un studiu pe 37 pacienți cu TCSZE. Intensitatea medie a SCD = 24 mA (variație 16 mA – 27 mA). PEM stabile au fost înregistrate în 83% cazuri, PEM instabile – în 14% (sau au dispărut, dar s-au restabilit) [20].

Ținând cont de datele monitorizării neurofiziologice intraoperatorii, localizarea anatomotopografică a tumorii și în scopul evitării apariției deficitului senzitivo-motor postoperatoriu, am propus o schemă de abordare a acestor complicații în care recomandăm de a începe ablația tumorii cât mai lateral posibil de zonele elocvente și perpendicular cortexului cerebral (Figura 3).

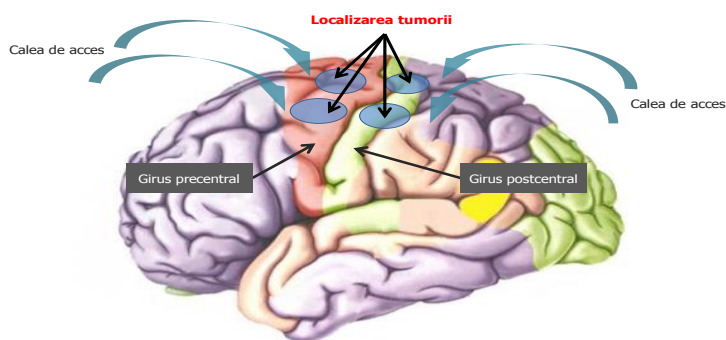


Fig. 3. Schema de ablație a TCSZE în funcție de localizarea tumorii în raport cu zona senzitivo-motorie: pentru girusul precentral (cortexul motor) și girusul postcentral (cortexul somatosenzitiv) [30]

În cazul localizării tumorii în regiunea precentrală, este recomandat de a începe ablația din partea regiunii frontale, pas cu pas spre zonele motorii, iar în caz de tumoare localizată în regiunea postcentrală – din partea regiunii parietale. Pentru tumorile localizate în regiunea centrală, recomandăm de a începe ablația din zonele premotorii, cu direcționare spre tumoră. În timpul ablației tumorii din apropierea zonelor motorii, se recomandă de efectuat manevra perpendicular țesutului cerebral, în scopul evitării afectării cailor motorii.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

Concluzii generale:

1. Variațiile anatomice individuale și cele patologice în cadrul tumorilor cerebrale vizând arhitectonica și conectivitatea creierului argumentează importanța utilizării monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu în tratamentul neurochirurgical al tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente, în scopul asigurării unei ablații maxime și minimizării deficitelor neurologice postoperatorii.

2. Analiza datelor privind monitoringul neurofiziologic intraoperatoriu cu înregistrarea potențialelor evocate motorii și a potențialelor evocate somatosenzoriale a demonstrat o creștere a latenței potențialelor evocate somatosenzoriale și o scădere a amplitudinii acestora. Modificările intraoperatorii ale potențialelor evocate motorii au prezentat scăderi tranzitorii la 10,7% din pacienții din lotul de bază. Media intensității potențialelor evocate motorii la începutul intervenției neurochirurgicale a constituit $106,42 \pm 35,3$ mA, iar la sfârșitul intervenției – $123,44 \pm 41,4$ mA. Intensitatea potențialelor evocate motorii s-a dovedit a fi mai înaltă la bărbați și la pacienții cu localizare a tumorii în emisfera dreaptă.

3. Utilizarea monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu la pacienții cu tumori cerebrale supratentoriale din zonele elocvente a permis stabilirea distanței de 1-2 cm de la tumoare până la hotarul zonei elocvente la 44,6% din pacienți, astfel că tumorile cu localizare sub 1 cm au fost întâlnite preponderent la femei (68,4%), în emisfera stângă – 57,5% din cazuri. Stimularea corticală directă a permis identificarea zonelor elocvente, argumentând efectuarea ablației totale a tumorii în 5,4% cazuri, iar a celei subtotale sau parțiale – în 55,4% cazuri. Media intensității stimulării corticale directe intraoperatorii a constituit $13,05 \pm 3,47$ mA.

4. În cercetarea efectuată a fost soluționată problema științifică referitor la importanța și eficiența monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu în determinarea particularităților tratamentului neurochirurgical la pacienții cu tumori cerebrale supratentoriale în zonele elocvente, argumentând realizarea ablației totale la 78,6% pacienți, subtotale – la 8,9%, parțiale – la 5,4%, iar efectuarea biopsiei tumorii – la 7,1% pacienți din lotul de bază. În 21,4% cazuri din intervențiile pe motiv de tumori cerebrale supratentoriale situate în zonele elocvente a fost posibilă modificarea traiectoriei chirurgicale, în scopul evitării deficitului neurologic postoperatoriu.

5. Rezultatele studiului demonstrează o îmbunătățire a prognosticului neurologic imediat după operație. Utilizarea monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu la pacienții cu tumori cerebrale supratentoriale în zonele elocvente a permis creșterea ponderii pacienților fără deficit motor sau cu deficit motor ușor cu o medie a punctajului pe scala MRC de $4,01 \pm 0,81$ în lotul de bază comparativ cu $3,67 \pm 0,98$ în lotul de control, cu diferență statistic semnificativă

($p=0,025$). S-a stabilit și o scădere cu 21% față de grupul de control a ponderii deficitului motor facial ($p<0,005$, $t=2,32$). Dereglările de sensibilitate, memorie, vorbire nu au înregistrat o dinamică statistic semnificativă în comparație cu perioada preoperatorie.

6. În urma tratamentului efectuat, studiul rezultatelor postoperatorii la distanța de șase luni atestă un rezultat pozitiv cu o pondere de 35,7% pacienți fără deficit motor și 37,5% cu pareză ușoară sau moderată ($p<0,05$). Dereglări de sensibilitate sub formă de hipoestezie au fost prezente la 30,4% din pacienții din lotul de control și 53,6% din pacienții lotului de bază nu au prezentat astfel de dereglări ($p>0,05$). În 75% cazuri ($p>0,05$), deficitul motor facial a lipsit sau s-a stabilit o asimetrie minimă, la șase luni distanță indicele Karnofsky la 64,3% din pacienți constituind 70-90% ($p<0,05$). Problema științifică soluționată în lucrare constă în ameliorarea rezultatelor neurologice la distanță în urma tratamentului neurochirurgical aplicat.

Recomandări:

1. Propunem utilizarea monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu în tratamentul neurochirurgical al tumorilor cerebrale supratentoriale cu implicarea zonelor elocvente, care asigură maximizarea gradului de rezecție a tumorii și diminuarea leziunilor zonelor elocvente, reducând riscul deficitului neurologic postoperatoriu și, respectiv, scăzând rata de recidivă, în special în loja tumorală.

2. Utilizarea în practica medicală a cartografierii preoperatorii a zonelor elocvente pe imaginea rezonanței magnetice și corelarea acesteia cu datele funcționale obținute în urma monitorizării neurofiziologice intraoperatorii vor permite o rezecție mai exactă a tumorii.

3. Pentru asigurarea rezecției tumorii conform zonelor funcționale, recomandăm în caz de necesitate modificarea abordului operator și a gradului de rezecție, decizie luată în comun de neurochirurg, anesteziolog-reanimatolog și neurofiziolog.

4. Recomandăm utilizarea intraoperatorie a potențialelor evocate senzoriale, a potențialelor evocate motorii și stimularea directă corticală, care îi oferă neurochirurgului un grad mai mare de încredere și siguranță în efectuarea unei rezecții cât mai extensive a procesului expansiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Meshkini A., Shahzadi S., Alikhah H., Naghavi-Behzad M. Role of stereotactic biopsy in histological diagnosis of multiple brain lesions. In: *Asian J. Neurosurg.* 2013 Apr-Jun, 8(2), 69–73. Disponibil: doi: 10.4103/1793-5482.116374
2. Breikopf M., Bisdas S., Liebsch M., et al. Safety, Utility, and Clinical Results of Continuous Intraoperative Electrophysiologic Monitoring in 1.5T iMRI-Guided Surgery. *World Neurosurg* [online]. 2017, 106, 198–205. Disponibil: dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.054
3. McKean-Cowdin R., Razavi P., Preston-Martin S. Brain Tumors. In: *International Encyclopedia of Public Health.* 2016.
4. Cortés V., González-Darder J.M., García-March G., et al. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. In: *Neurosurg. Focus.* 2010, 28 (February), E5.
5. Maxian V. Tratatamentul chirurgical neurofiziologic ghidat în tumorile cerebrale supratentoriale în zonele elocvente. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2015, 1, 373–379.
6. Buchmann N., Obermueller T., Haller B., et al. Intraoperative subcortical motor evoked potential stimulation: how close is the corticospinal tract? In: *J. Neurosurg.* 2015, 123 (September), 711–720.
7. Klein M., Duffau H., De Witt Hamer P.C. Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: An overview. In: *Journal of Neuro-Oncology.* 2012 Jun, 108(2), 309–318. Disponibil: doi: 10.1007/s11060-012-0811-x
8. Hervey-Jumper S.L., Berger M.S. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. In: *Journal of Neuro-Oncology.* 2016 Nov, 130(2), 269–282.
9. Krieg S.M., Shiban E., Buchmann N., et al. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas. In: *Clin. Neurophysiol.* 2013 Mar, 124(3), 522–527. Disponibil: doi: 10.1016/j.clinph.2012.08.011
10. Nuwer M.R., Emerson R.G., Galloway G., et al. Evidence-based guideline update: Intraoperative spinal monitoring with somatosensory and transcranial electrical motor evoked potentials. In: *Neurology.* 2012 Feb 21, 78(8), 585–589. Disponibil: doi: 10.1212/WNL.0b013e318247fa0e
11. Lima G.L.O., Dezamis E., Corns R., et al. Surgical resection of incidental diffuse gliomas involving eloquent brain areas. Rationale, functional, epileptological and oncological outcomes. In: *Neurochirurgie.* 2017 Jun, 63(3), 250–258. Disponibil: doi:

10.1016/j.neuchi.2016.08.007

12. Bello L., Acerbi F., Giussani C., et al. Intraoperative language localization in multilingual patients with gliomas. In: *Neurosurgery*. 2006 Jul, 59(1), 115-125.
13. Obermueller T., Ringel F., Schaeffner M., et al. Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases. In: *BMC Cancer*. 2014, 14(1), 1–10.
14. Pedyash N.V., Korotchenko E.N., Ivanova D.S., et al. Surgical treatment of eloquent brain area tumors using neurophysiological mapping of the speech and motor areas and conduction tracts. In: *Vopr. neurokhirurgii* . 2017, 81(1), 39.
15. Mikuni N., Okada T., Nishida N., et al. Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors. In: *J. Neurosurg*. 2007 Feb, 106(1), 128-133.
16. Reithmeier T., Graf E., Piroth T., et al. BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: Efficacy, toxicity and prognostic factors. In: *BMC Cancer*. 2010 Feb 2, 10, 30. Disponibil: doi: 10.1186/1471-2407-10-30
17. Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: Insights into associations between tumour and brain plasticity. In: *Lancet Neurology*. 2005 Aug, 4(8), 476-486.
18. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: A meta-analysis. In: *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 10, 30(20), 2559-2565. Disponibil: doi: 10.1200/JCO.2011.38.4818
19. Krieg S.M., Sollmann N., Obermueller T., et al. Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation. In: *BMC Cancer*. 2015 Apr 8, 15, 231. Disponibil: doi: 10.1186/s12885-015-1258-1
20. Shibani E., Krieg S.M., Obermueller T., et al. Continuous subcortical motor evoked potential stimulation using the tip of an ultrasonic aspirator for the resection of motor eloquent lesions. In: *J. Neurosurg*. 2015 Aug, 123(2), 301-306. Disponibil: doi: 10.3171/2014.11.JNS141555
21. Moiyadi A., Velayutham P., Shetty P., et al. Combined Motor Evoked Potential Monitoring and Subcortical Dynamic Mapping in Motor Eloquent Tumors Allows Safer and Extended Resections. *World Neurosurg* [online]. 2018, 120, 259–268. Disponibil: doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.046
22. MacDonald D.B. Safety of transcranial, cortical and subcortical electrical stimulation using

- different neurophysiological techniques. In: *Riv. Medica*. 2006, nr. 6, p. 38-47.
23. Wen P.Y., Kesari S. Malignant gliomas in adults. In: *N. Engl. J. Med.* 2008 Jul 31, 359(5), 492-507. Disponibil: doi: 10.1056/NEJMra070812
 24. Gempt J., Shiban E., Krieg S.M., et al. Reliability of intraoperative neurophysiological monitoring using motor evoked potentials during resection of metastases in motor-eloquent brain regions. In: *J. Neurosurg.* 2013 June, 118, 1269–1278.
 25. Duffau H. Brain plasticity and tumors. In: *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.* 2008, 33, 3-33.
 26. Nuwer M.R., Emerson R.G., Galloway G., et al. Evidence-based guideline update: Intraoperative spinal monitoring with somatosensory and transcranial electrical motor evoked potentials. In: *J. Clin. Neurophysiol.* 2012, 29, 101–108.
 27. Krieg S.M., Ringel F., Meyer B. Functional guidance in intracranial tumor surgery. *Perspect. in Med.* 2012, 1, 59-64.
 28. Kombos T., Süss O. Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. In: *Neurosurg. Focus.* 2009 Oct, 27(4), 3. Disponibil: doi: 10.3171/2009.8.FOCUS09141
 29. Nossek E., Korn A., Shahar T., et al. Intraoperative mapping and monitoring of the corticospinal tracts with neurophysiological assessment and 3-dimensional ultrasonography-based navigation. *J Neurosurg.* 2011 Mar, 114(3), 738-746. Disponibil: doi: 10.3171/2010.8.JNS10639.
 30. <https://www.canstockphoto.es/vista-izquierda-cerebro-%C3%A1reas-8855534.html>

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

• Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil

1. **Maxian V.** Tratatamentul chirurgical neurofiziologic ghidat în tumorile cerebrale supratentoriale în zonele elocvente. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, nr. 1(46), pp. 373-379. ISSN 1857-0011.
2. **Maxian V.**, Grăjdianu D. Monitoringul neurofiziologic intraoperator (reviul literaturii). In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2011, nr. 1(29), pp. 215-219. ISSN 1857-0011. Categoria C.
3. **Maxian V.** Rolul electrostimulării intraoperatorii în operațiile de gliom cerebral: particularități fundamentale și clinice (reviul literaturii). In: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*. Probleme clinico-chirurgicale. Ediția a X. 2009, vol. IV, pp. 138-142. ISSN 1857-1719.

• Teze la forurile științifice internaționale (peste hotare)

4. **Максиан В.** Особенности интраоперационной нейрофизиологической навигации в хирургии опухолей головного мозга в области центральных извилин. В: *Abstracts of the III-rd Ukrainian Winter Neurosurgical Skiing Meeting*. Bukovel, Ucraina. 2018, pp. 21-22.
5. **Maxian V.** Role of the intraoperative neurophysiological monitoring in the surgical treatment of supratentorial cerebral tumors in eloquent regions. In: *Abstracts of the III-rd Ukrainian Winter Neurosurgical Skiing Meeting*. Bukovel, Ucraina. 2018, p. 5.
6. Safta R., **Maxian V.**, Sibgatulina D. Our experience in surgical treatment of tumours in the supratentorial eloquent motor regions using direct cortical stimulation. In: *Abstract of 15th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies*. Roma, Italia. 2015, p. 126.
7. **Maxian V.** Guided neurophysiological surgical treatment peculiarities in the supratentorial cerebral tumors in eloquent regions. In: *Abstracts of the 8th Black Sea Neurosurgical Congress*. Tbilisi, Georgia. 2013, p. 77.
8. **Maxian V.** Particularitățile tratamentului chirurgical neurofiziologic ghidat în tumorile cerebrale supratentoriale în zonele elocvente. In: *Al XIII-lea Simpozion al Neurologilor și Neurochirurgilor Iași- Chișinău*. Iași, România. 2013, p. 7.
9. **Maxian V.** Unele particularități ale deficitului motor pre- și postoperatoriu în tratamentul chirurgical al tumorilor cerebrale supratentoriale. In: *Al XI-lea Simpozion al Neurologilor și Neurochirurgilor Iași-Chișinău*. Iași, România. 2009, pp 43-44.

• Teze la forurile științifice internaționale în republică

10. **Maxian V.** Stimularea direct corticală intraoperatorie a zonelor motorii în ablația tumorilor cerebrale supratentoriale. In: *Buletinul informativ al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova*. 2015, p. 50. ISSN 1857-4572.
11. **Maxian V.** Rolul ghidării neurofiziologice intraoperatorii în chirurgia tumorilor cerebrale de zone elocvente. In: *Primul Simpozion Moldo-Român de Neurochirurgie "Dezvoltarea neurochirurgiei pe ambele maluri ale Prutului"*. Chișinău, 2014, p. 3.

• Teze la forurile științific naționale:

12. **Maxian V.** Oligodendroglioamele cerebrale supratentoriale dispuse în zonele elocvente. Studiu clinico-statistic. In: *Culegere de rezumate științifice. Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților*. Chișinău, 2014, p. 95. ISBN 978-9975-118-61-3.

ADNOTARE

Maxian Viorel. *Particularitățile tratamentului chirurgical neurofiziologic ghidat al tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente*. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2019.

Structura tezei. Lucrarea este compusă din introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 156 de titluri, 4 anexe. Teza este ilustrată prin 18 tabele, 76 de figuri și conține 143 de pagini de text de bază. Rezultatele obținute sunt publicate în 12 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: tumori cerebrale în zone elocvente motorii, deficit motor postoperatoriu, monitoring neurofiziologic intraoperatoriu, potențiale somatosenzitive, stimulare directă corticală.

Domeniul de studiu: neurochirurgie – 321.21.

Scopul lucrării: evaluarea particularităților tratamentului chirurgical neurofiziologic ghidat al tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente în scopul elaborării unui șir de recomandări de optimizare a managementului perioperatoriu al pacienților.

Obiectivele lucrării: aprecierea aspectelor monitorizării neurofiziologice intraoperatorii (PES, PEM, SCD) în tratamentul tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente; evaluarea prin monitorizare intraoperatorie a parametrilor neurofiziologici corelați cu manifestările clinico-imagistice și topografice, importanți în determinarea tacticilor de tratament neurochirurgical; determinarea importanței utilizării monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu în ameliorarea prognosticului neurologic postoperatoriu imediat și la distanță; elaborarea unui șir de recomandări pentru optimizarea managementului chirurgical și a monitorizării neurofiziologice intraoperatorii cu scop de creștere a gradului de ablație a tumorii și de scădere a deficitului neurologic postoperatoriu.

Noutatea și originalitatea științifică constă în argumentarea utilizării monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu în tratamentul neurochirurgical al tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente, iar rezultatele cercetării au sugerat necesitatea efectuării intervenției prin ablație totală în 78,6% cazuri, a celei subtotale – în 8,9%, a ablației parțiale – în 5,4%, iar a biopsiei tumorii – în 7,1% cazuri. În 21,4% din cazurile intervențiilor pe tumorile cerebrale supratentoriale din zonele elocvente, monitoringul neurofiziologic intraoperatoriu (MNI) a permis modificarea tacticii chirurgicale în scopul evitării instalării deficitului neurologic postoperatoriu.

Semnificația teoretică. Rezultatele obținute în studiu au completat datele privind principiile teoretice ale MNI în tratamentul neurochirurgical al tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele elocvente motorii, de asemenea au sugerat necesitatea de a întreprinde măsuri curativ-profilactice de rigoare pentru scăderea bruscă a amplitudinii potențialului evocat, apărut posibil ca rezultat al dereglărilor ischemice locale în creier în timpul ablației tumorii, semn ce caracterizează evoluția spre un final nefavorabil, cu deficit neurologic postoperatoriu.

Valoarea aplicativă a lucrării. A fost optimizată metodică monitoringului neurofiziologic, ceea ce permite depistarea și localizarea zonelor motorii intraoperatoriu, în scopul ameliorării rezultatelor tratamentului chirurgical al tumorilor cerebrale supratentoriale din zonele funcționale ale creierului.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului efectuat sunt aplicate în sala de operații a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. De asemenea, datele obținute în studiu, precum și principiile de bază ale monitoringului neurofiziologic intraoperatoriu vor fi incluse în curriculumul Catedrei de neurochirurgie a IP USMF “Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

Максиан Виорел. *Особенности нейрофизиологической навигации при нейрохирургических операциях по поводу удаления супратенториальных опухолей головного мозга, расположенных в функционально значимых зонах*. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинэу, 2019.

Структура диссертации: работа состоит из введения, 4 глав, заключения и рекомендации, библиографии из 156 источников, 4 приложений, 143 страниц основного текста, 76 рисунков, 18 таблиц. Результаты работы были опубликованы в 12 научных работах.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, расположенные в моторные зоны, моторный дефицит, интраоперационный электрофизиологический мониторинг (ИЭМ), соматосенсорные потенциалы, прямая стимуляция коры головного мозга.

Область исследования: нейрохирургия – 321.21.

Цель исследования: оценка эффективности интраоперационного электрофизиологического мониторинга коры головного мозга в элоквентных зонах при удалении супратенториальных опухолей головного мозга для разработки комплекса рекомендаций по оптимизации периоперационного периода пациентам.

Задачи исследования: изучение аспектов интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при хирургическом удалении супратенториальных опухолей головного мозга, вовлеченных в элоквентных зонах; оценка параметров внутриоперационного нейрофизиологического мониторинга в сочетании с клиническими проявлениями, радиологическими и топографическими изображениями при определении тактики нейрохирургического лечения; определение важности использования интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в улучшении послеоперационного неврологического прогноза; разработка рекомендаций по оптимизации хирургического менеджмента для повышения степени удаления опухоли и снижения послеоперационного неврологического дефицита.

Научная новизна и оригинальность заключаются в разъяснении использования интраоперационного нейрофизиологического мониторинга в удалении супратенториальных опухолей головного мозга в элоквентных областях, а результаты исследования показали, что тотальное удаление была выполнена в 78,6% случаев, субтотальное – в 8,9%, частичное – в 5,4% и биопсия опухоли – в 7,1% случаев. В 21,4% интраоперационный нейрофизиологический мониторинг показал изменение хирургической тактики, чтобы избежать нарастания неврологического дефицита в послеоперационном периоде.

Прикладное значение работы. Оптимизация методики нейрофизиологического мониторинга позволяет интраоперационное обнаружение и локализацию моторных зон, что улучшает результаты хирургического лечения супратенториальных опухолей функционально значимых зон головного мозга.

Внедрение полученных результатов. Результаты исследования включены в операционную практику Института неврологии и нейрохирургии. Базовые принципы ИЭМ в нейрохирургическом лечении опухолей элоквентных зон головного мозга будут включены в учебный процесс Кафедры нейрохирургии ГУМФ Николае Тестемицану.

ANNOTATION

Maxian Viorel. *The guided neurophysiological surgical treatment peculiarities of the supratentorial cerebral tumors in the eloquent regions*. Thesis of doctor of medicine, Chisinau, 2019.

Thesis structure. The thesis consists of introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliography from 156 sources, 4 annexes, 143 the main text pages, 76 figures, 18 tables. The obtained results are published in 12 scientific journals.

Keywords: cerebral tumors in the eloquent regions, postoperative neurological deficit, intraoperative electrophysiological monitoring, somatosensitive potentials, direct cortical electrostimulation.

Field of research: neurosurgery – 321.21.

Aim of research: assessment of the guided neurophysiological surgical treatment features in supratentorial cerebral tumors in the eloquent regions in order to establish an optimizing recommendation set perioperative management at in patients.

Thesis goal: the study of intraoperative neurophysiological monitoring (ESP, DCS, EMP) in the treatment of the supratentorial cerebral tumors in the eloquent areas; the assessment of the intraoperative neurophysiological monitoring (INM) parameters according to clinical-imaging and topographic peculiarities in the method establishment of the neurosurgical treatment; the determination of the INM using importance in order to improve the urgent and distantly neurophysiological postoperative prognosis; the elaboration of the improvement recommendation set in surgical management and intraoperative neurophysiological monitoring for the ablation increase level of the tumor and postoperative neurological deficit decrease.

Scientific innovation and originality consist of the neurophysiological intraoperative monitoring using in the cerebral supratentorial eloquent areas neurosurgical treatment, research results give us the possibility to perform the total ablation in 78,6% cases, subtotal – 8,9%, partial – 5,4% and tumor biopsy – in 7,1%. In 21,4% cases the intraoperative neurophysiological monitoring using significantly contributes to the surgical medical tactics in order to avoid the postoperative neurological deficit.

Theoretic significance. The results of this study completed the theoretical principles of INM in the neurological treatment of the cerebral supratentorial tumors, in the eloquent areas regarding to the localized anatomical variations of the motor eloquent areas and of the motor ways in relation to tumor localization in the cerebral tissue, followed by the correct selection of the surgical access which includes maximal resection of the tumors and minimal postoperative neurophysiological deficit appearance.

The applicative value of the research: Optimization of intraoperative neurophysiological monitoring methods that give the possibility to determine the localization of the intraoperative motor regions for the improvement of surgical treatment results of the supratentorial cerebral tumors in the functional regions of the brain.

Practical implementation. The performed results of the study are used in the operatory-room of the Neurology and Neurosurgery Institute. Also, the obtained data from the study as well as the main principles of INM will be included in the curriculum of Neurosurgery Chair of the “Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy.

LISTA DE ABREVIERI

EEG	– electroencefalografie
EMG	– electromiografie
IRM	– imagine prin rezonanță magnetică
IRM-f	– imagine prin rezonanța magnetică funcțională
MNI	– monitoring neurofiziologic intraoperatoriu
MRC	– medical research council (scala)
PEM	– potențiale evocate motorii
PES	– potențiale evocate senzitive
SCD	- stimulare corticală directă
TC	– tomografie computerizată
TCSZE	– tumori cerebrale supratentoriale în zonele elocvente

MAXIAN VIOREL

**PARTICULARITĂȚILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL
NEUROFIZIOLOGIC GHIDAT AL TUMORILOR CEREBRALE
SUPRATENTORIALE DIN ZONELE ELOCVENTE**

321.21 – NEUROCHIRURGIE

Rezumatul tezei de doctor în medicină

Aprobat spre tipar: ???20..

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Coli de tipar: ??? (1,82)

Formatul hârtiei: 60x84 1/16

Tirajul: ??? (30 ex.)

Comanda nr. ??? (571)

Denumirea și adresa unde a fost tipărit rezumatul