

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta



MUDr. RNDr. Ondřej Bradáč, Ph.D.

Neurochirurgická a neuroonkologická klinika

1. lékařská fakulta

Univerzita Karlova

a Ústřední vojenská nemocnice - Vojenská fakultní nemocnice Praha

Využití bezrámových stereotaktických metod v léčbě intrinsických nádorů mozku

Habilitační práce

Praha, 2018

Poděkování

Na tomto místě bych chtěl poděkovat svému školiteli a mentoru, profesoru Vladimíru Benešovi, díky jehož cenným radám a mnohým motivačním pohovorům mohla tato práce vzniknout a bylo mi tedy dopřáno splnění chlapeckého snu státí se vědcem. Stejně tak jsem za administrativní podporu zavázán paní Lence Bernardové, která neúnavně dohledávala dlouhé roky veškerou potřebnou literaturu. Hance Štekláčové tímto děkuji za čištění a přípravu dat k našim společným publikacím. Katce Nebřenské pak za vytrvalou podporu, neomylné vedení databází pacientů a komunikaci s nimi.

Prohlášení

V následující práci jsou opakovaně zmiňovány komerční názvy přístrojů a software používaných při léčbě pacientů. Prohlašuji, že s jejich používáním a studiem v rámci předkládané práce nebyly a nejsou z mé strany spojeny žádné komerční zájmy.

Obsah

1. Úvod	5
1.1. Princip rámové stereotaxe	6
1.2. Bezrámová stereotaxe.....	9
1.3. Výhody a nevýhody jednotlivých bioptických procedur	11
1.4. Diagnostický výtěžek	14
1.4.1. Definice diagnostického výtěžku	14
1.4.2. Metody zvýšení diagnostického výtěžku.....	14
1.5. MR spektroskopie.....	17
1.5.1. Metabolity standardně měřené v mozkové tkáni	18
2. Vlastní práce	23
2.1. Srovnání přesnosti rámové a bezrámové stereotaxe systémem Varioguide.....	23
2.1.1. Cíle studie	23
2.1.2. Metody	23
2.1.3. Chirurgická technika	24
2.1.4. Grafická vyšetření a zpracování obrazu.....	24
2.1.5. Sledované parametry	29
2.1.6. Statistické metody.....	29
2.1.7. Výsledky.....	30
2.1.7.1. Primární parametry	30
2.1.7.2. Sekundární parametry.....	36
2.1.8. Diskuse.....	39
2.1.8.1. Přesnost.....	39
2.1.8.2. Přesnost fúze MR zobrazení	40
2.1.8.3. Diagnostický výtěžek a míra komplikací	41
2.1.8.4. Operační čas a tolerance pacienty	41
2.1.8.5. Limitace studie	42
2.1.9. Závěry	42
2.2. Výsledky mozkových biopsií systémem Varioguide	43
2.2.1. Cíle práce	43
2.2.2. Materiál a metody	43
2.2.3. Technika	44
2.2.4. Statistická analýza	47
2.2.5. Výsledky.....	47
2.2.5.1. Diagnostický výtěžek	48
2.2.5.2. Komplikace	50

2.2.6.	Diskuse.....	51
2.2.6.1.	Diagnostický výtěžek	51
2.2.6.2.	Komplikace	51
2.2.7.	Závěry	52
2.3.	Užití MR spektroskopie k identifikaci anaplastických fokusů u nízkostupňových gliomů.....	53
2.3.1.	Cíle	53
2.3.2.	Metody	53
2.3.3.	MR vyšetření.....	56
2.3.4.	Statistická analýza	57
2.3.5.	Výsledky.....	57
2.3.5.1.	Bioptické nálezy.....	57
2.3.5.2.	Korelace spektroskopických parametrů	58
2.3.5.3.	Histologické vyšetření resekovaných tumorů	62
2.3.5.4.	Korelace histologických parametrů v bioptickém vzorku a v resekátu tumoru	63
2.3.5.5.	Srovnání spektroskopických poměrů u nízkostupňových a vysokostupňových tumorů...	63
2.3.5.6.	ROC analýza studovaných metabolických poměrů	63
2.3.5.7.	Analýza senzitivity a specificity LGG vs. HGG	67
2.3.6.	Diskuse.....	68
2.3.7.	Závěry	69
3.	Souhrnné závěry.....	70
4.	Literatura	71
5.	Přehled literatury autora k tématu	76
6.	Přílohy.....	77
6.1.	Příloha 1.....	78
6.2.	Příloha 2.....	89
6.3.	Příloha 3.....	96
6.4.	Příloha 4.....	103
6.5.	Příloha 5.....	110
6.6.	Příloha 6.....	120

Seznam zkratek

5-ALA – 5-aminolevulová kyselina

CT – Výpočetní tomografie

Cho – Cholin

Cr – Kreatin

CSI – Zobrazení chemického posunu, spektroskopické zobrazení

DBS – Hluboká mozková stimulace

DTI – Difuzní tenzorové zobrazení

GBM – Glioblastom

HGG – Vysokostupňový gliom

IQR – Mezikvartilové rozpětí

KPS – Karnofského výkonnostní škála

Lac – Laktát

LGG – Nízkostupňový gliom

MR – Magnetická rezonance

MRS, MRSI – Magneticko-rezonanční spektroskopie

NAA – N-acetylaspartát

RS – Rámová stereotaxe

SD – Směrodatná odchylka

SI – Spektroskopické zobrazení

SVS – Single voxel spektroskopie

T1W, T2W – Vážení T1 a T2

VAS – Vizuální analogová škála

VG – Varioguide

1. Úvod

Biopsie mozkových patologií se v současnosti provádějí na všech neurochirurgických pracovištích. Nejčastěji se jedná o bioptické ověření histologické diagnózy mozkových tumorů. Menší podíl biopsií připadá na mozková zánětlivá onemocnění, abscesy a degenerativní onemocnění.

Biopsii mozkového tumoru indikuje neurochirurg, který po dohodě s pacientem určí rozsah výkonu v závislosti na mnoha parametrech. Obecně lze říci, že biopsie je u tumorů indikována v případě, že je tumor vzhledem ke své lokalizaci neresekovatelný, nebo by případná resekce přinášela neakceptovatelná rizika, nebo pacientova neurologická, či interní kondice je nedostatečná pro otevřený resekční výkon. Nemalou roli hraje samozřejmě posouzení snímkové dokumentace, která v mnoha případech jasně napovídá druh patologie. To platí zejména pro gliové nádory mozku a z nich nejčastější vysokostupňové gliomy. V případě suspekce na metastatické postižení vždy nejprve pátráme po primárním ložisku. Možná biopsie z ložiska intrakraniálního přichází v úvahu v momentě, kdy se primární nádor nedaří nalézt a histologická diagnóza intrakraniálního ložiska může přispět k dalšímu léčebnému postupu. V případě expanzivního procesu, kde na základě MR vyšetření nelze vyloučit lymfom, je na místě provedení lumbální punkce. Pokud je výsledek negativní, je na místě provedení biopsie ložiska s následnou rozvahou stran dalšího postupu dle výsledku histopatologického vyšetření. Pokud je pozitivní ve smyslu nálezu lymfomových buněk, je třeba výsledek konzultovat s hematologem a na základě jeho doporučení zahájit léčbu, či provést biopsii k typizaci lymfomu. Pokud se jedná o ložisko neresekovatelné, kde nelze na základě MR rozhodnout, zda se jedná o primární maligní nádor, či metastázu je biopsie indikována po zhodnocení celkového stavu pacienta k ověření původu nádoru před následnou onkologickou léčbou.

Mozkovou biopsii lze provést buď otevřeně, tedy standardní chirurgickou cestou z malé kraniotomie či stereotakticky punkční jehlou pouze z návrtu. Ve všech případech je standardem užití obrazové navigace, nejčastěji na podkladě předoperačního navigačního MR, alternativně CT, vyšetření.

Rutině provádíme stereotaktickou mozkovou biopsii, stejně jako otevřenou, v celkovém znecitlivění. V některých případech, kdy je riziko celkové anestezie vysoké, lze po dohodě s pacientem provést stereotaktickou biopsii v lokálním znecitlivění či v analgosedaci, zde je ovšem nutností dobrá spolupráce pacienta a proto tuto možnost na našem pracovišti nepreferujeme. Pacienty na antikoagulační terapii warfarinem či novými antikoagulancii převádíme před výkonem na nízkomolekulární heparin v terapeutické dávce, kterou poté ještě redukuje – viz níže. U pacientů se suspekci na primární lymfom CNS preferujeme provádění biopsie bez terapie kortikoidy. Je dobře známým faktem, že kortikoterapie snižuje výtěžnost biopsií u lymfomů [1-3], ačkoli lymfom lze

z bioptického vzorku diagnostikovat i navzdory kortikoterapii jak ukazuje Chrastina et al. [4]. Recentně se ukazuje, že před biopsií by z důvodu maximalizace výtežnosti neměla být kortikoterapie delší než 1 týden [5]. U těchto pacientů doporučujeme kortikoterapii vysadit na aspoň 1 týden a poté opakovat MR vyšetření k zacílení odběrového místa.

1.1. Princip rámové stereotaxe

Obecným principem stereotaxe je přesné zacílení bodu v intrakraniu po předem zvolené trajektorii. Toho je v případě rámové stereotaxe dosaženo upevněním koordinačního rámu nejčastěji 4 šrouby k hlavě pacienta – Obrázek 1.1. Rám definuje kartézskou soustavu souřadnou a tedy každý bod v prostoru (pochopitelně nás zajímají zejména body v intrakraniu, tedy uvnitř rámu) lze zapsat pomocí svých koordinát X , Y , Z vzhledem k rámu. Následně je provedeno lokalizační grafické vyšetření – nejčastěji MR, či CT, které dá do pevného vztahu souřadnicový systém rámu a provedené grafické vyšetření. Souřadnice každého bodu na vyšetření tedy lze zapsat v souřadnicích rámu. V dedikovaném software je potom možné naplánovat samotnou trajektorii, tedy místo vstupu (entry-point) a místo cíle (target). Software poté vypočítá nastavení stereotaktického operačního systému (v našem případě CRW frame firmy Integra – Obrázek 1.2) tak, aby cílové místo bylo ve středu systému. Dva úhly nastavené na obloucích rámu (polární souřadnice) potom určují místo vstupu a tak je dokonale určena trajektorie. Samotná operace poté sestává z adjustace operačního systému a uchycení systému k rámu. Skrze držák instrumentů poté provedeme návrt a následně samotný odběr.



Obrázek 1.1 – Koordinační rám upevněný k hlavě pacienta. Na boku rámu patrný souřadný systém.



Obrázek 1.2 – Stereotaktický rám CRW firmy Integra.

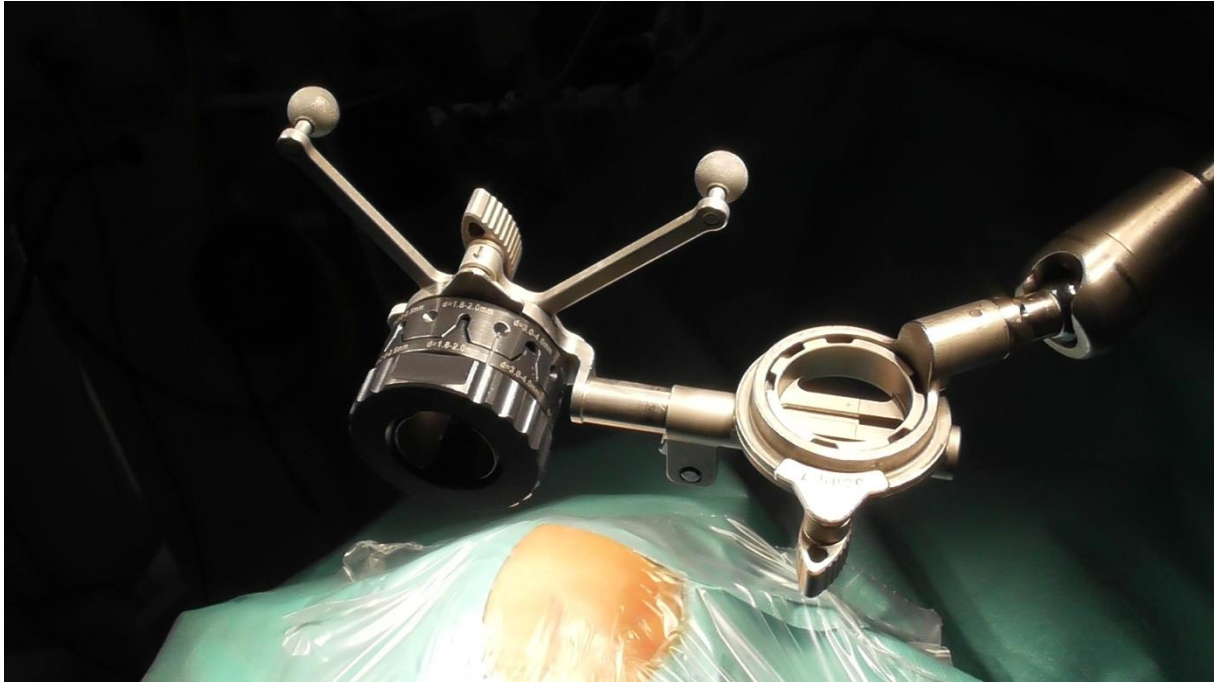
1.2. Bezrámová stereotaxe

Stereotaktická biopsie je standardním, rutinně využívaným výkonem v diagnostice mozkových lézí. Zlatým standardem pro mozkové biopsie i funkční neurochirurgii je klasická rámová stereotaxe, zejména díky své vysoké přesnosti. Příprava ke stereotaktickému výkonu včetně nasazení referenčního rámu v lokálním znecitlivění a následného lokalizačního grafického vyšetření je však časově náročná a pro pacienta může být nekomfortní [6]. Společně s rozvojem neuronavigačních přístrojů k obrazové navigaci se rozvíjely i metody bezrámové stereotaxe založené na obrazové navigaci. V nejjednodušším případě bylo používáno metody „free-hand“, která však klade velké nároky na koordinaci pohybů rukou operátora s obrazem na obrazovce navigačního přístroje, navíc zde nelze zcela potlačit přirozený třes ruky. Z těchto důvodů bylo postupně uvedeno mnoho přístrojů, jejichž úlohou je držet bioptickou jehlu, či zaváděnou elektrodu v předem připravené trajektorii. Bezrámové varianty stereotaktických mozkových procedur se staly často využívanou alternativou klasické rámové stereotaxe [7-13].

Bezrámové stereotaktické přístroje se dají rozdělit do tří hlavních skupin:

1. Modifikované stereotaktické přístroje – například modifikovaný Patilův rám [14].
2. K lebce přichycené stereotaktické přístroje – například Nexframe přístroj [15].
3. Stereotaktické přístroje s adjustovatelným ramenem – například NeuroArm [9].

Varioguide (BrainLab AG, Feldkirchen, SRN) [16], používaný na našem pracovišti je stereotaktickým přístrojem ze třetí skupiny. Sestává z ramene adjustovaného ve třech kloubech pro hrubé zaměření a dalších třech rotačních kloubů na distálním článku ramene, které slouží k jemnému zaměření do finální pozice - Obrázek 1.3.



Obrázek 1.3 – Adjustovaný systém Varioguide nad operačním polem.

1.3. Výhody a nevýhody jednotlivých bioptických procedur

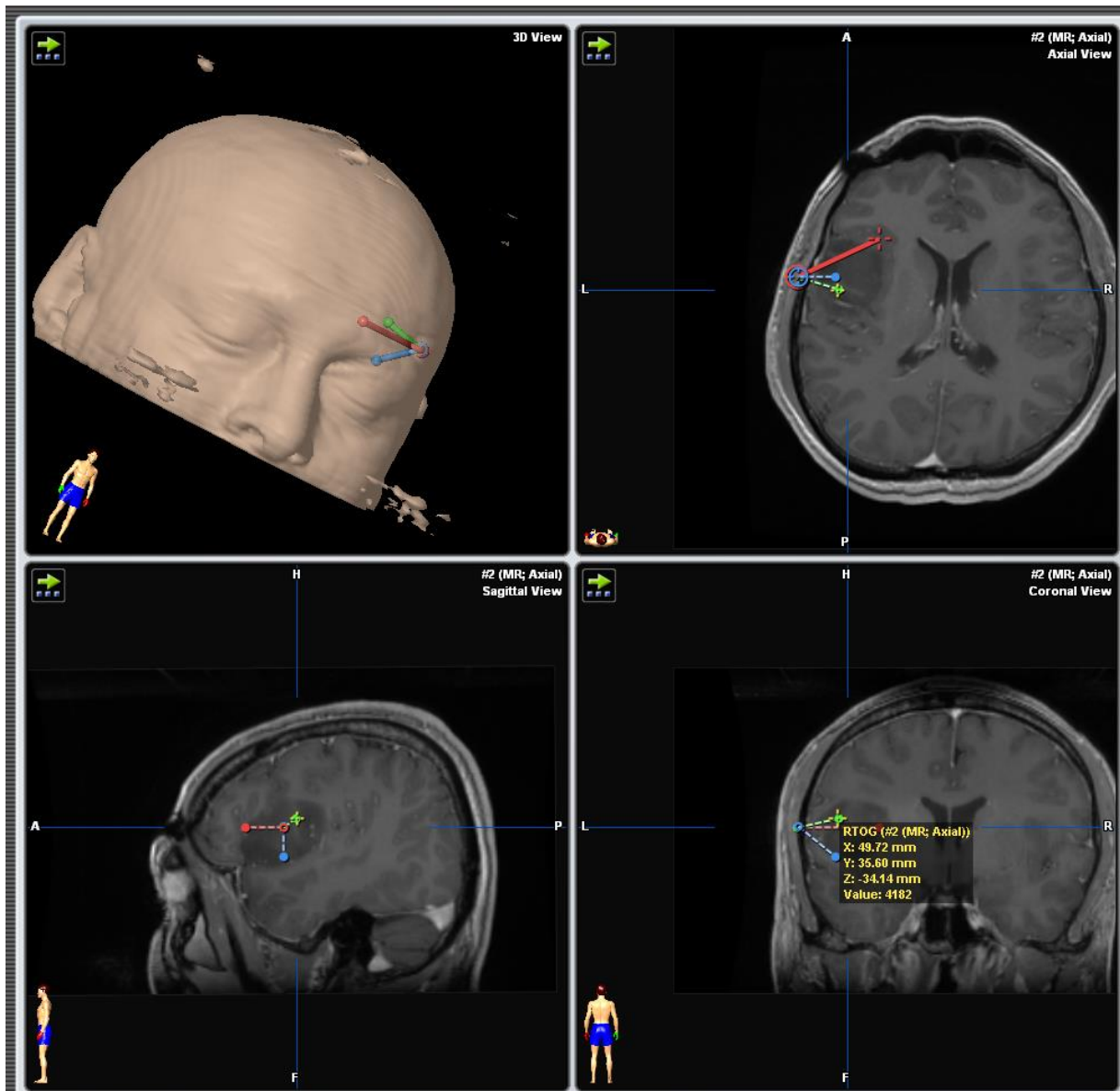
Otevřená biopsie je de facto standardní kraniotomií pro tumor, tedy v porovnání se stereotaktickými metodami přináší delší operační čas, nutnost celkové anestezie a pochopitelně vzhledem k větší operační ráně i riziko ranných komplikací včetně osteomyelitidy kostní ploténky. Nespornou výhodou je možnost odběru většího objemu materiálu a zrková kontrola místa odběru, kdy zejména u gliových procesů vyššího stupně či metastatickém postižení mozku je patologická tkáň dobře patrná pod operačním mikroskopem.

Výhodou stereotaktických procedur je jejich rychlost co do délky celkového znecitlivění a minimální velikost rány, kdy jsme se v naší sestavě pacientů nesetkali s infekční rannou komplikací vyžadující opakovanou hospitalizaci. Nevýhodou je potom limitovaný objem a počet odebraných vzorků, Obrázek 1.4. Na druhé straně přesnost stereotaktických přístrojů je velmi dobrá, jak bylo uvedeno výše, a tedy možná chyba v předem určeném místě odběru je minimalizována. Navíc, zejména u bezrámových přístrojů, lze při nedostatečné kvalitě vzorků z primárního cílového místa během několika okamžiků on-line přeplánovat trajektorii a odběr opakovat z jiného místa. Analogicky lze, zvláště v případě větších tumorů naplánovat více trajektorií se společným entry-pointem pro odběr vzorků z více míst tumoru a poté jen velmi jednoduše mezi jednotlivými odběry rameno přenastavit dle nové trajektorie—Obrázek 1.5. Je zřejmé, že v takovém případě lze při pečlivém plánování dosáhnout bezpečného odběru z více míst při použití jediného trepanačního otvoru.

Srovnáním rámové a bezrámové stereotaxe se stran přesnosti zacílení odběrového místa, diagnostického výtěžku a míry komplikací se zabývá několik studií [15, 17, 18] vesměs udávající srovnatelné výsledky rámové a bezrámové stereotaxe. V našich rukách jsou obě metody též srovnatelné stran přesnosti zacílení, výtěžku i míry komplikací [19]. Průměrná vzdálenost plánovaného a dosaženého cílového místa hodnoceného na peroperační MR dosahovala 2.7 ± 1.1 mm u rámové a 2.9 ± 1.3 mm u bezrámové stereotaxe, $p=0.456$. Na druhé straně bezrámová stereotaxe dosahovala hraničně horší úhlové stability, kdy průměrná úhlová odchylka plánovaných a reálných trajektorií byla 3.5 ± 2.1 stupně vs. 2.6 ± 1.3 stupně u rámových biopsií, $p=0.074$. Tento fakt plyne ze samotné konstrukce bezrámového stereotaktického přístroje, proto v případě drobných a zejména v hloubi uložených ložisek preferujeme z důvodu větší úhlové stability biopsii rámovou. Bezrámová stereotaxe je však v porovnání s rámovou lépe přijímána pacienty v hodnocení celkové zátěže procedury 1.2 ± 0.6 vs. 2.5 ± 2.1 , $p=0.004$ na VAS škále.



Obrázek 1.4 – Stereotaktickou jehlou odebrané vzorky.



Obrázek 1.5 – Tři naplánované trajektorie pro odběr vzorků z více míst tumoru pravé hemisféry.

1.4. Diagnostický výtěžek

1.4.1. Definice diagnostického výtěžku

Diagnostický výtěžek je definován jako „Pravděpodobnost, že dané vyšetření/procedura poskytne informaci potřebnou k ustanovení diagnózy“. Tato definice však nezohledňuje přesnost diagnózy. V případě biopsií mozkových procesů můžeme ve shodě s Khatabem [20] rozdělit výsledky histologických vyšetření biopsických vzorků do 3 skupin:

1. Konkluzivní, tedy takové, kde je v případě tumoru s jistotou určen typ i grade dle WHO klasifikace. V případě non-neoplastické léze je vyšetření diagnostické ve smyslu určení konkrétní diagnózy (infekce, autoimunitní proces)
2. Inkonzuzivní, tedy takové, kde je v případě tumoru nejistý typ, či grade a v případě non-neoplastické léze mohou být nálezy nejistě podporující konkrétní diagnózu.
3. Nediagnostické – bez známek tumoru, či non-neoplastické léze ve vzorku. Pravděpodobná je chyba v odběru.

Ve své práci Khatab uvádí přehled šestnácti prací zabývajících se bezrámovými stereobiopsiemi. Na základě analýzy celkem 1628 pacientů získává průměrný referovaný diagnostický výtěžek 93.8%, rozsah 87% až 100%. Zároveň dodává, že ani jedna z prací neuvádí exaktní definici diagnostického výtěžku. Sám ve své sestavě 235 procedur uvádí konkluzivní histologické vyšetření v 72.8%, inkonzuzivní potom v dalších 21.7%.

Od roku 2016, kdy byla publikována nová WHO klasifikace [21-23] je součástí vyšetření i stanovení základních genetických parametrů přehledně popsanych v našich pracích [24, 25], Přílohy 5 a 6 . Předpokladem pro úspěšné genetické vyšetření je odběr dostatečného množství tkáňových vzorků [26, 27].

1.4.2. Metody zvýšení diagnostického výtěžku

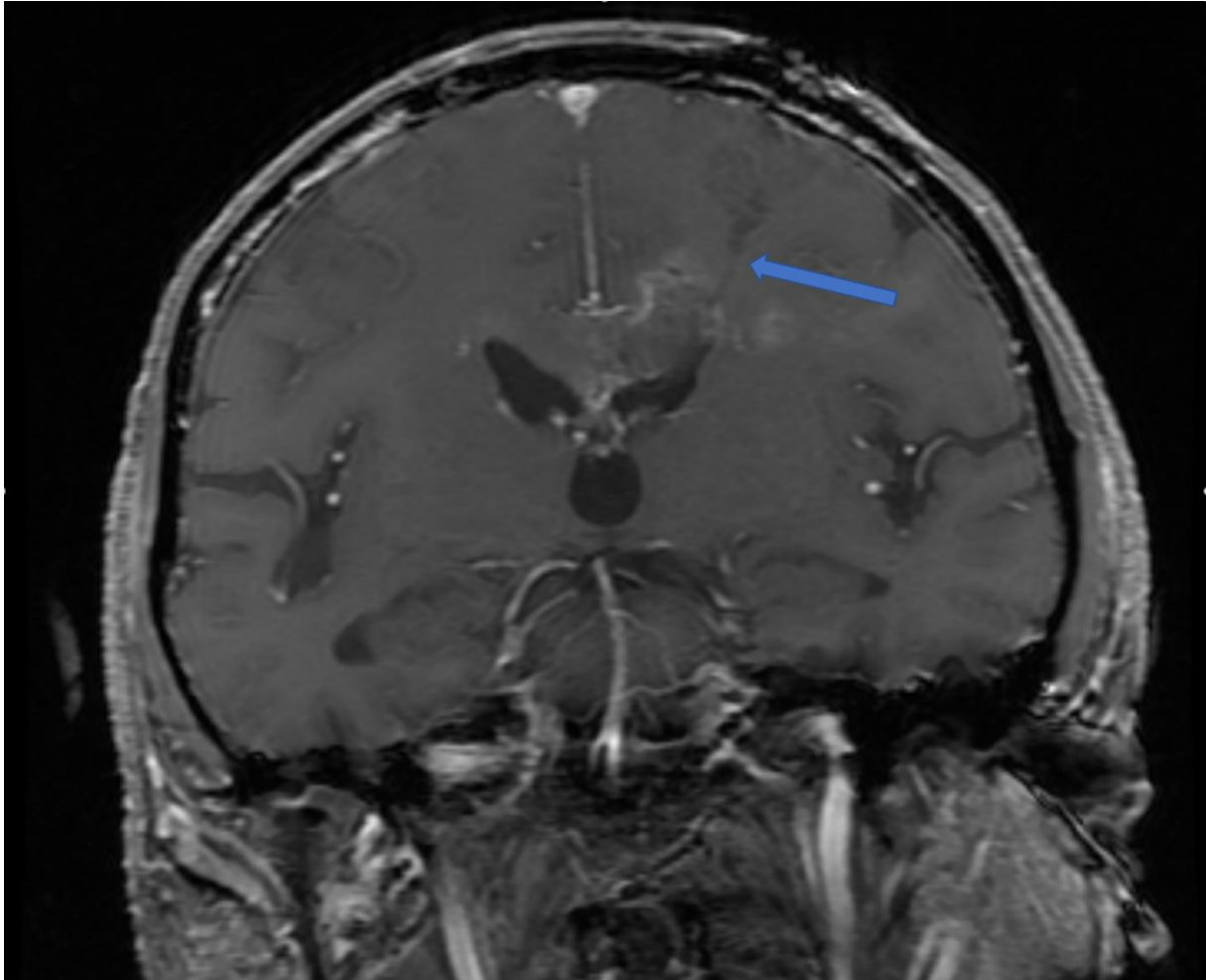
Jednoduchým způsobem zvýšení diagnostického výtěžku je provedení peroperačního histologického vyšetření. Dammers et al. [18] srovnávali historickou sestavu bez peroperační histologie proti sestavě novější s peroperační histologií, prokazující významné zvýšení diagnostického výtěžku. Podobný postup s možným opakovaním odběru v případě nediagnostického vzorku doporučují i Zoeller et al. [28], Frati et al. [29], či Shooman et al. [30].

Intraoperační MR k ověření místa odběru a tedy vyloučení chybného odběru je doporučována Schulderem et al. [31], který ve své práci hodnotí 39 případů s diagnostickým výtěžkem 97%. Tanaka

et al. [32] doporučuje provádět samotné navigační vyšetření jako součást operace s již polohovaným pacientem a dokazuje zvýšení přesnosti navigačního systému. V naší praxi používáme intraoperační MR k ověření místa odběru a vyloučení chirurgických komplikací – Obrázek 1.6. Pokud je intraoperační MR obraz uspokojivý a kvalita získaných vzorků dostatečná, peroperační histologii rutinně neprovádíme.

Další metodou zvýšení diagnostického výtěžku biopsií mozkových patologií, zejména tumorů je cílení biopsie nejen dle strukturálního vyšetření, ale dle fúze strukturálního a metabolického vyšetření. V naší sestavě peroperačně bioptovaných a následně resektovaných nízkostupňových gliomů se suspekci na upgrading jsme prokázali přínos MR spektroskopického vyšetření [33]. Kombinací cílení biopsie dle spektroskopické MR s peroperačním histologickým vyšetřením Frati et al. [29] dosáhli v souboru 296 případů diagnostický výtěžek 99.7%. Jiní autoři doporučují fúzi s PET vyšetřením. Gempt et al. kombinují tyrosinový PET s peroperační histologií [34]. Widhalm et al. [35] referují diagnostický výtěžek 100% v sestavě 50 pacientů s gliomem u kterých biopsii cílili na základě methioninového PET vyšetření. Předoperačně podávali 5-ALA a peroperačně kontrolovali pozitivitu fluorescence společně s histologickým vyšetřením. Analogických výsledků dosahovali Thien et al. [36] s použitím fluoresceinové fluorescence.

V současnosti se v mozkových bezrámových stereotaktických procedurách začíná prosazovat robotická chirurgie s cílem zlepšení diagnostického výtěžku a zpřesnění cílení biopsie [37-42]. Bekelis et al. [8] udává diagnostický výtěžek 97.9% při užití robotického SurgiScope systému. Robotické systémy se prosazují i v případech zavedení elektrod pro hlubokou mozkovou stimulaci, vysokou přesnost zavedení prezentuje Li et al. ve své recentní práci [43].



Obrázek 1.6 – Intraoperační MR kontrola, T1 vážení s kontrastem, koronární řez. Šipkou označen bioptický kanál, který končí v ložisku. Není patrná krvácivá komplikace.

1.5. MR spektroskopie

Během posledních několika dekád se magnetická rezonance (MR) vyvinula v základní grafické vyšetření diagnostického zobrazení mozku a zároveň základní výzkumnou techniku neinvazivní diagnostiky mozkových procesů. Magneticko-rezonanční spektroskopie (MRS) je jediná neinvazivní metoda umožňující studium metabolitů v mozkové tkáni in vivo. Většina poruch je charakterizována změnami koncentrace metabolitů v postižené tkáni, která se dá ve většině případů odečíst z MR spektra. Ačkoli MRS má v tradičním pohledu nízkou senzitivitu, zejména díky nízkým koncentracím studovaných metabolitů, našla své místo v biomedicínském výzkumu i klinické praxi. S rozvojem technologie MR zobrazení, zlepšováním přístrojového vybavení a snižováním akvizičních časů je perspektiva dalšího rozvoje MRS velmi příznivá a stává se součástí rutinního vyšetření pacientů s mozkovými tumory [44-47].

Dva hlavní přístupy k lokalizaci MR spektra nejčastěji používané u MRS vyšetření jsou:

1. Single voxel spektroskopie (Single voxel spectroscopy - SVS): signál je získáván z jedné prostorové lokace
2. Spektroskopické zobrazení (Spectroscopic imaging - SI): signál je získáván simultánně z více regionů

Schopnost získat prostorové distribuce metabolitů je velmi důležitá pro přesné zaměření lézí a zjištění jejich hranic vůči okolní tkáni. Informace o metabolickém složení dané tkáně studované pomocí MRS je prezentována jako graf – MR spektrum, zobrazující jednotlivé metabolity jako samostatné peaky a jejich koncentrace je úměrná ploše peaku samotného. Koncentrace jednotlivých metabolitů jsou získávány s použitím specializovaného software. V případě SI studie, kde jsou naměřena spektra ve větším objemu tkáně, lze určit prostorovou metabolickou mapu jednotlivých metabolitů, resp. jejich koncentrací v jednotlivých oblastech léze a lze tak usuzovat na rozdílné biologické chování v jednotlivých oblastech, Obrázek 1.7 – 1.10.

Největší potenciál má MR spektroskopie právě v predikci biologické povahy studovaných patologických procesů. V případě tumoru o jeho typ, či rozlišení mezi recidivou tumoru a radionekrózou, eventuálně rozlišení mezi tumorózním a infekčním procesem [48-52]. V případě gliových nádorů je stěžejní rozdělení nízko- a vysokostupňového tumoru, které má závažný dopad na další léčbu konkrétního pacienta [53]. Zhruba 50% nízkostupňových gliomů upgraduje do gliomu vysokého stupně během pěti let, bez ohledu na možnou pooperační radioterapii [54]. Tento fakt nás nutí zjistit potenciální upgrading co nejdříve a následně bezodkladně zahájit komplexní onkologickou léčbu [55].

1.5.1. Metabolity standardně měřené v mozkové tkáni

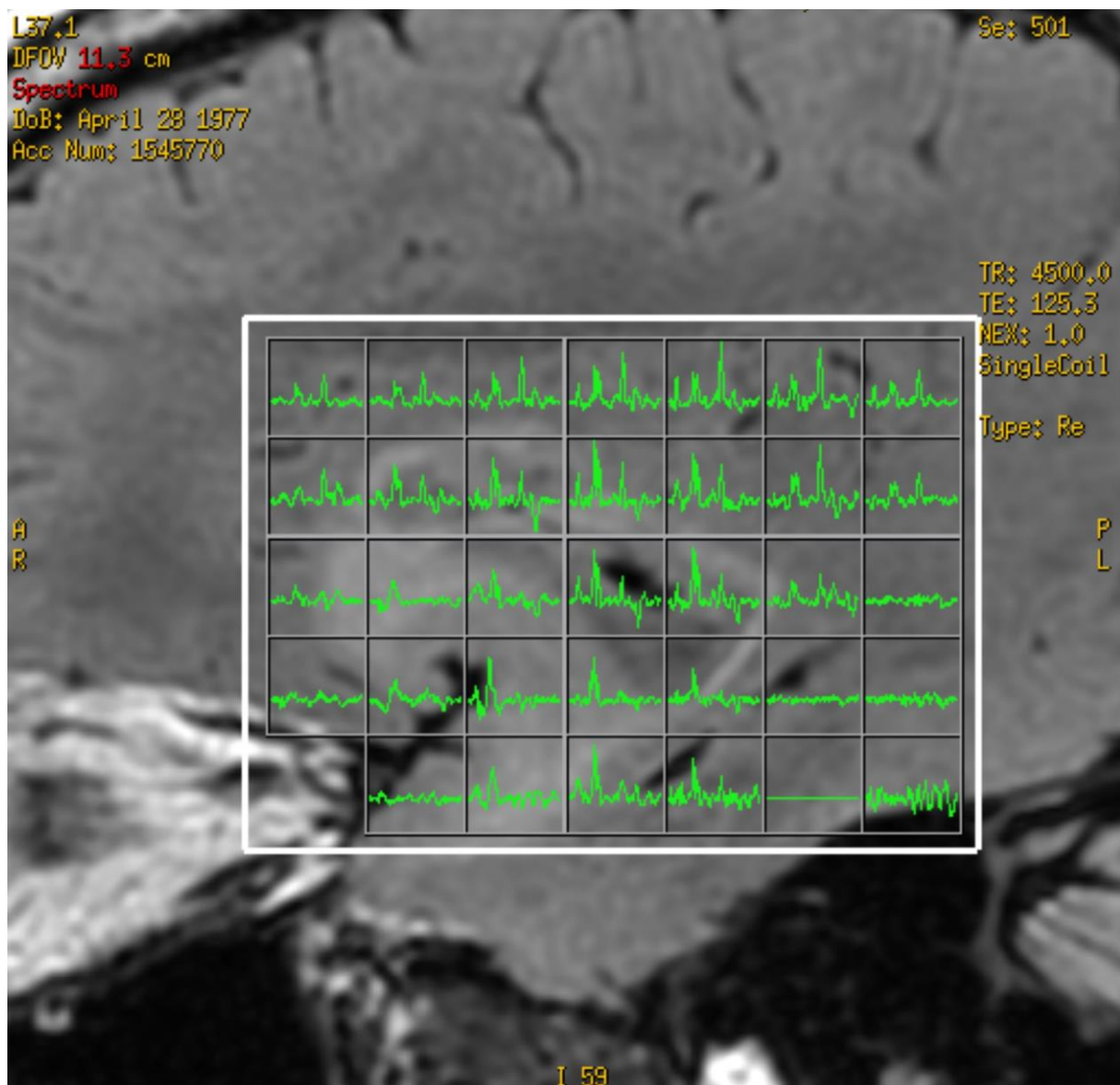
Cholin (Cho) je markerem integrity buněčné membrány a buněčné denzity. U gliových nádorů, kde hustota buněk vzrůstá, roste ruku v ruce s buněčnou denzitou i koncentrace cholinu. Na druhé straně, snižující se koncentrace cholinu je spojena s destrukcí buněčných membrán, která je patrná u demyelinizačních či zánětlivých procesů [56].

Kreatin (Cr) je markerem energetického metabolismu buňky, zůstává relativně konstantní i během upgradingu gliomů a je tedy často používán jako referenční parametr [48]

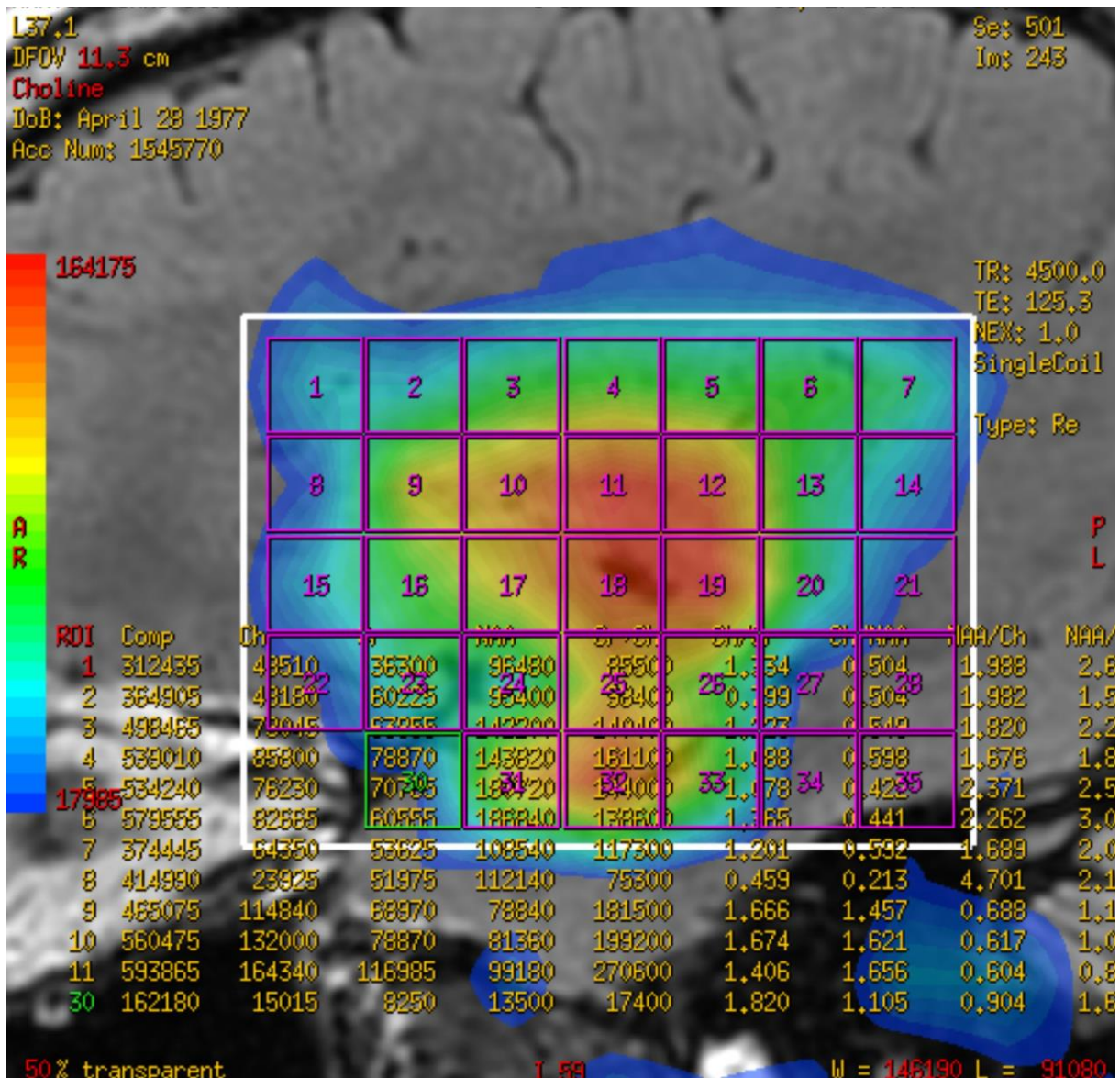
N-acetylaspartát (NAA) je chápán jako neuronální marker. NAA je produkován v mitochondriích neuronů a dále lze nalézt v cytoplazmě i podél axonů. NAA tedy může být měřen v šedé i bílé hmotě. Během patologických procesů, které vedou k zániku neuronů, jeho koncentrace klesá. Toto je typické u gliomů, kde se vzrůstem grade klesá hustota buněk a tedy i koncentrace NAA [57].

Laktát (Lac) je markerem anaerobního metabolismu buňky. V rostoucím vysokostupňovém tumoru dochází v některých místech k ischemii a následně roste koncentrace laktátu. V nekrotických částech tumoru je koncentrace lipidů v MR spektru zvýšená, ukazující na tíži tkáňového poškození [58].

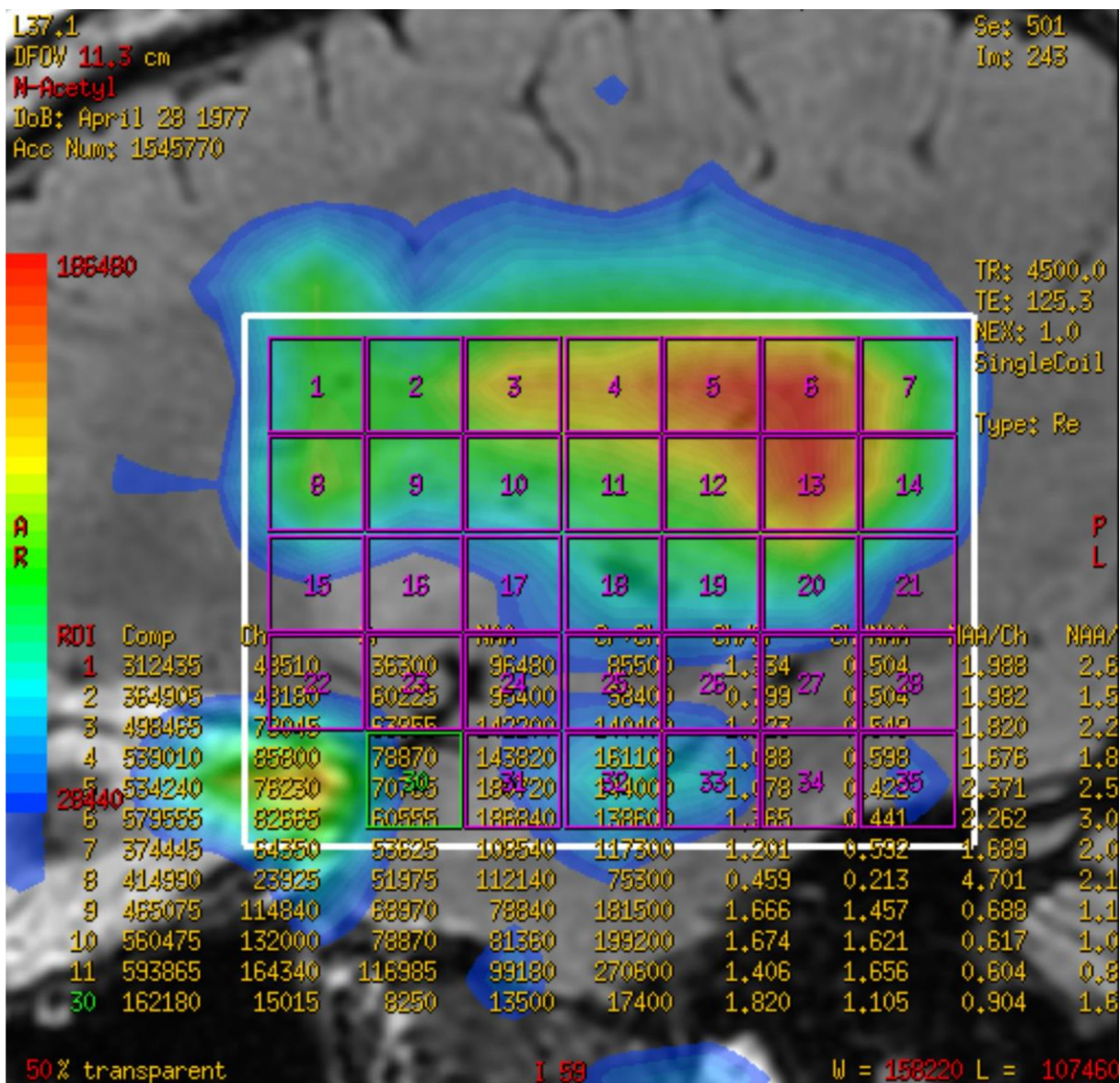
Poměry koncentrací Cho/NAA, Cho/Cr a Cr/NAA byly opakovaně studovány a ukázal se jejich nárůst během procesu upgradingu gliomu [59-61].



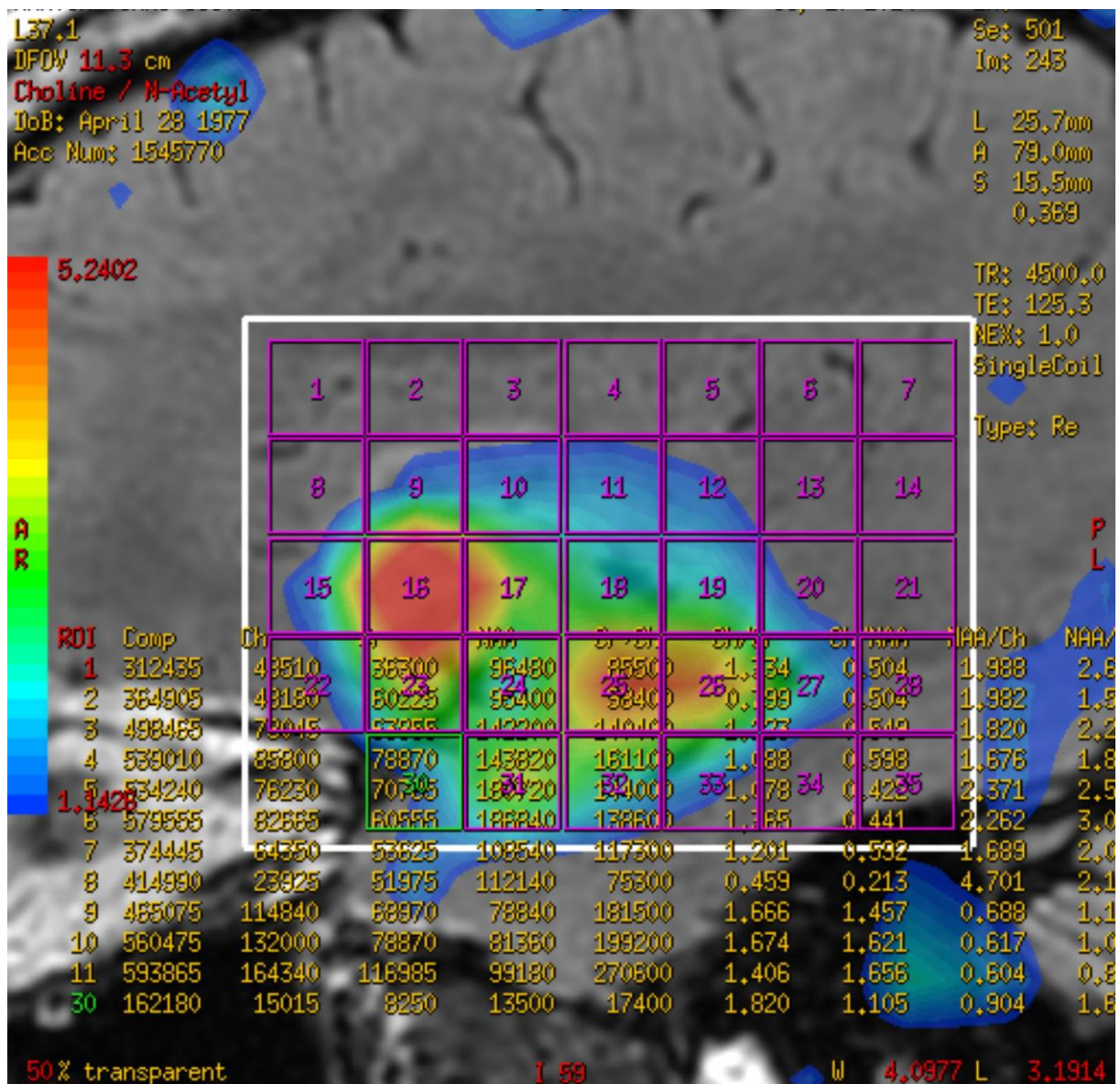
Obrázek 1.7 – Inzulární gliom s přeloženými metabolickými spektry v jednotlivých měřených voxelích.



Obrázek 1.8 – Metabolická mapa koncentrace Cholinu.



Obrázek 1.9 – Metabolická mapa koncentrace NAA.



Obrázek 1.10 – Metabolická mapa poměru koncentrací Cho/NAA.

2. Vlastní práce

2.1. Srovnání přesnosti rámové a bezrámové stereotaxe systémem Varioguide

2.1.1. Cíle práce

Cílem této studie je stanovit přesnost zavedení bioptické jehly a zhodnotit diagnostický výtěžek dosažený metodou bezrámové stereotaxe Varioguide systémem. Tyto hodnoty srovnat se zlatým standardem rámové stereotaxe.

2.1.2. Metody

Velikost vzorku byla určena za předpokladu 1 mm rozdílu mezi vzdáleností cíle plánovaného a dle intraoperační MR dosaženého mezi skupinami Varioguide (VG) a rámové stereotaxe (RS) se společnou směrodatnou odchylkou 1 mm. Při užití oboustranného nepárového t-testu při alfa hladině 5% a síle testu 90% byla vypočtena velikost jedné skupiny 23 pacientů. Randomizace byla provedena pomocí online software Research Randomizer (<https://www.randomizer.org/>). Byl vytvořen seznam šedesáti náhodných čísel (1-2) s tím, že autoři byli zaslepeni k pořadí. Příslušnost ke skupině byla odtajněna po pre-randomizaci a podpisu informovaného souhlasu pacientem.

Do studie byli zařazeni pacienti nad 18 let s mozkovou patologií u které byla seminářem NCH kliniky indikována stereotaktická biopsie a kteří byli ochotni a schopni podepsat informovaný souhlas. Důvodem pro vyřazení ze studie byla neschopnost podpisu informovaného souhlasu, nemožnost provedení výkonu v celkovém znecitlivění z důvodu vysokého anesteziologického rizika, nemožnost provedení MR vyšetření, či pokud pacient významně preferoval jednu z léčebných modalit.

Mezi březnem 2014 a říjnem 2015 podstoupilo bioptickou proceduru celkem 67 pacientů, z nich bylo do studie zařazeno a randomizováno 53 pacientů. Rekrutováno bylo tedy 79% z celkového počtu. Hlavními důvody pro nezařazení byly: neschopnost podpisu informovaného souhlasu, odmítnutí vstupu do studie a nemožnost provedení MR pro přítomnost kardiostimulátoru. Z celkového počtu 53 pacientů bylo 26 randomizováno do VG skupiny a 26 do RS skupiny. Věkový průměr celé kohorty byl 60 ± 15 let, zastoupeno 33 mužů a 20 žen.

2.1.3. Chirurgická technika

Bioptické trajektorie byly připraveny na základě navigačního MR vyšetření v dedikovaném software iPlan Cranial (. Trajektorie byly plánovány jako nejkratší vzdálenost mezi cílovým ložiskem a povrchem mozku s respektováním elokventních zón, cévních struktur a anatomie sulků, které nebyly kříženy, pokud to anatomie umožňovala, abychom předešli krvácivým komplikacím.

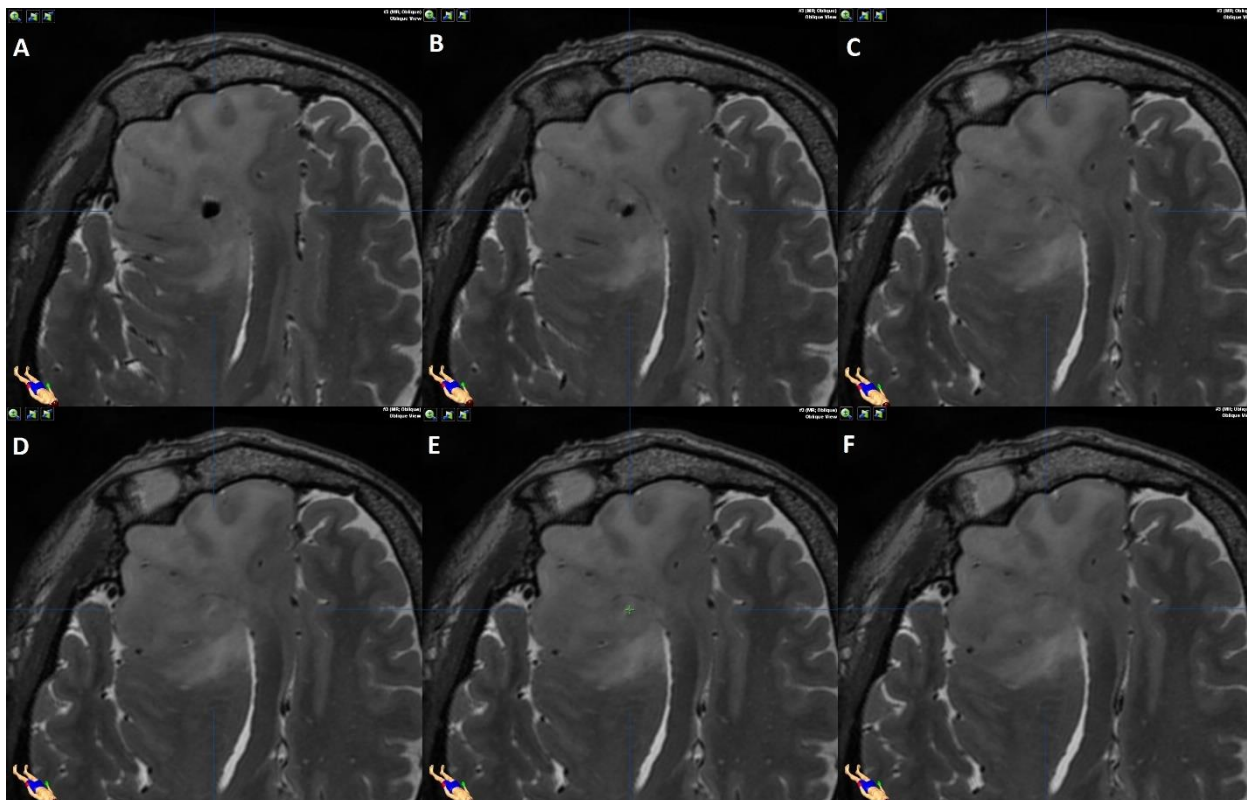
Biopsie systémem Varioguide byla provedena po uvedení pacienta do celkového znecitlivění a jeho napolohování s uchycením hlavy do tříbodové svorky. Po registraci navigačního systému bylo rameno Varioguide nastaveno do vypočtené polohy a byla provedena trepanace z krátkého kožního řezu. Po koagulaci tvrdé pleny a jejím protětí jsme provedli krátkou kortikotomii a „side-cut“ bioptická jehla byla zavedena pod on-line kontrolou na displeji navigačního přístroje do cílové pozice. Vzorky byly odebírány z cílového místa v různých směrech (ideálně 0, 120 a 240 stupňů). V případě objemných lézí bylo vzorkování prováděno ve více hloubkách podél jedné trajektorie. Průměrný počet odebraných vzorků byl 3.1 ± 1.3 . Po odběru vzorků byla rána standardně uzavřena a provedeno intraoperační MR vyšetření k ověření místa odběru a vyloučení komplikací. Poté byl pacient vyveden z anestezie.

V případě rámové stereotaktické biopsie byl koordinační rám nasazen v lokálním znecitlivění a následně bylo provedeno 3D koordinační CT, které bylo fúzováno s navigačním MR vyšetřením s naplánovanou trajektorií v prostředí iPlan Cranial, kde byly připraveny i hodnoty nastavení stereotaktického rámu. Po převezení pacienta na operační sál a jeho uvedení do celkové narkózy byl adjustován stereotaktický rám (CRW Precision Arc, Integra NeuroSciences, NJ, USA) a provedena biopsie z návrtu, jak bylo popsáno výše. Po sejmutí stereotaktického a koordinačního rámu byla provedena intraoperační MR.

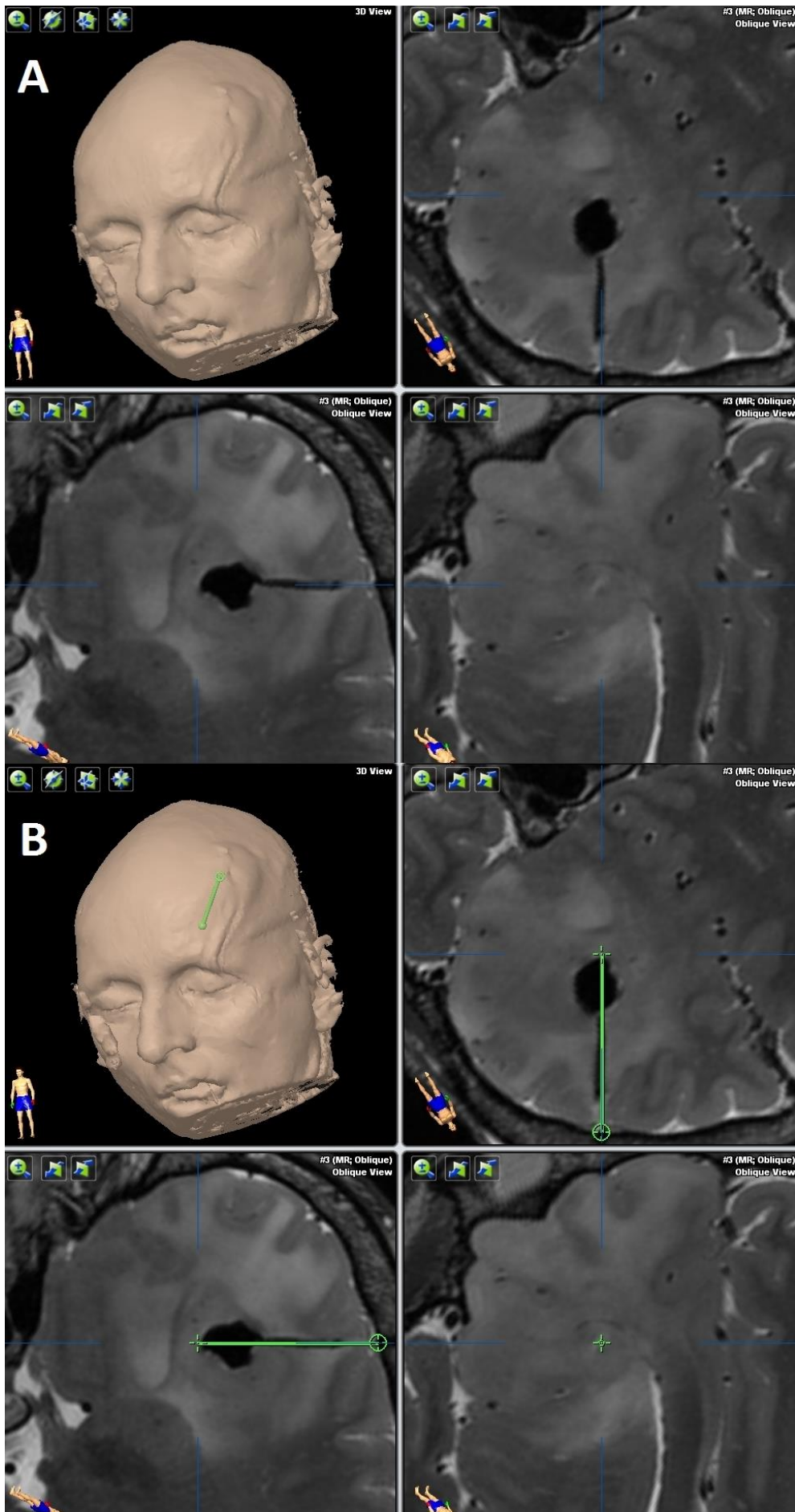
2.1.4. Grafická vyšetření a zpracování obrazu

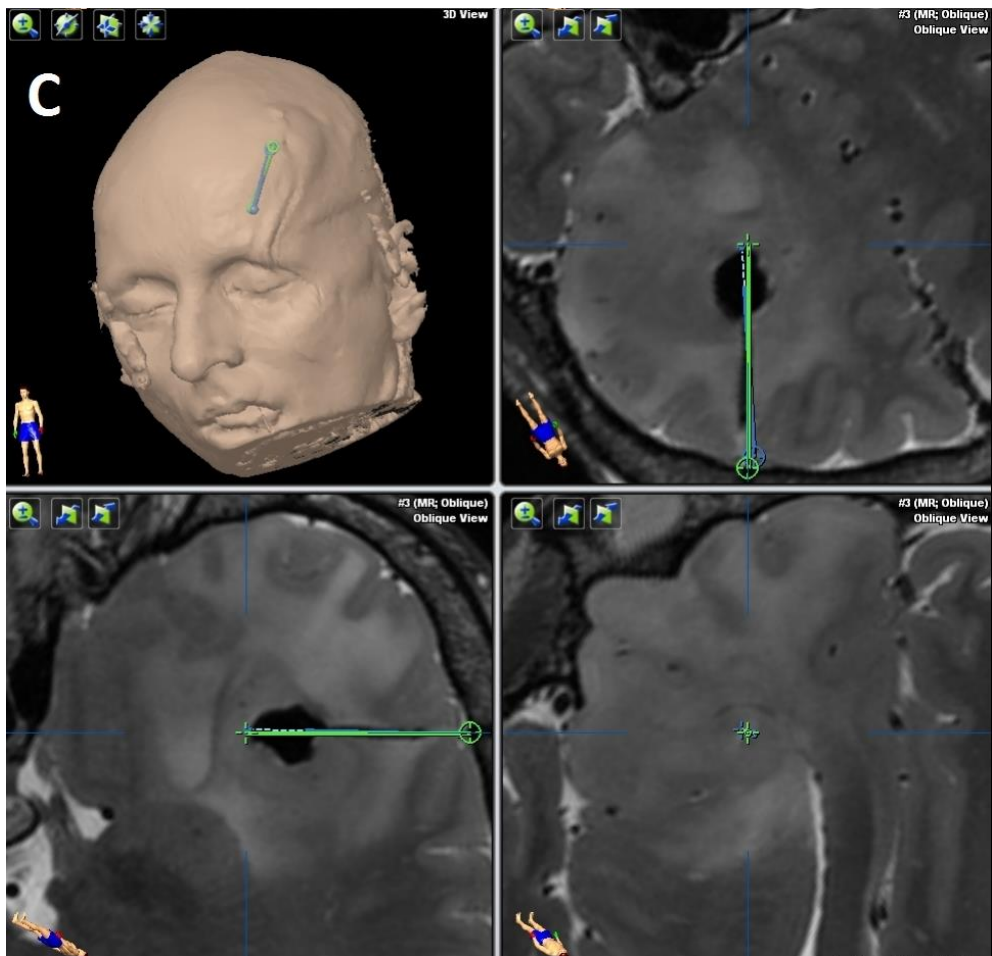
Všechna MR vyšetření byla provedena na přístroji 3T GE Signa HDx scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) vybaveném osmikanálovou hlavovou cívkou. Použité navigační sekvence byly T1 vážení 3D s nebo bez gadoliniové kontrastní látky (dle typu patologie) a T2 vážení 3D. Parametry T1W 3D sekvence byly: TR = 8 ms, TE = 3 ms, flip angle 20°, 180 řezů, tloušťka řezu 1 mm, 256x256 matrix s FOV 256x256 mm² což odpovídá velikosti voxelu 1 mm³. Parametry T2W 3D sekvence byly: TR = 2500 ms, TE = 67 ms, 180 , řezů, tloušťka řezu 1 mm, 256x256 matrix s FOV 256x256 mm², což odpovídá velikosti voxelu 1 mm³. V případě lézí umístěných uvnitř, či v blízkosti motorického kortexu byla provedena DTI sekvence a její výsledky využity při plánování trajektorie. Koordinační CT vyšetření bylo provedeno na přístroji Toshiba Aquilion One (Toshiba Medical Systems Corporation, Japan).

Intraoperační MR byla provedena ve stejných sekvencích jako výše popsané předoperační navigační vyšetření. Následně byla provedena fúze intraoperační MR s předoperačním navigačním MR vyšetřením v prostředí iPlan. Aktuální dosažená trajektorie byla odečtena na intraoperační MR nezávisle dvěma autory (O.B. a J.V.). V době odečítání trajektorie byli oba zaslepeni k průběhu plánované trajektorie. Trajektorie byla stanovena jako spojnice vstupu do kůry a posledního bodu v cílovém ložisku, kde byla patrná trajektorie, resp. tkáňové změny na jakékoli MR sekvenci (většinou T2W) - Obrázek 2.1. Pokud byla vzdálenost zaznamenaných cílových bodů mezi oběma hodnotiteli větší než 2mm, bylo provedeno společné odečítání a stanovena finální trajektorie. Poté byla zobrazena plánovaná trajektorie a odečteny XYZ souřadnice cílových míst plánované a reálné trajektorie. Vzdálenost cílových bodů byla vypočtena jako eukleidovská vzdálenost obou bodů ve 3D prostoru. Analogicky byla stanovena délka plánované trajektorie. Úhlová odchylka plánované a reálné trajektorie byla stanovena jako úhel sevřený směrovými vektory obou trajektorií. Obrázek 2.2 znázorňuje obě trajektorie na fúzovaném MR vyšetření.



Obrázek 2.1 – Řezy kolmé na průběh trajektorie na intraoperační MR, T2 vážení. Vzdálenost mezi jednotlivými řezy na snímcích C-F je 0.2mm. A, B – bublinky vzduchu v trajektorii poblíž cílového bodu. C, D – viditelné tkáňové změny ve směru trajektorie způsobené špičkou bioptické jehly. E – poslední bod viditelných tkáňových změn. Zeleným křížkem označen konec trajektorie. F – následující řez, kde již není bioptický kanál patrný.





Obrázek 2.2 – Intraoperační MR, T2 vážení, řezy v rovinách trajektorie. A – Bioptický kanál. B – Reálná dosažená trajektorie odečtená ze snímku (zeleně). C – Po fúzi vyšetření s předoperační navigační MR zobrazena na intraoperační MR plánovaná trajektorie (modře).

2.1.5. Sledované parametry

Primárními sledovanými parametry byly vzdálenost mezi plánovaným a reálným cílem trajektorie a úhlová odchylka mezi oběma trajektoriemi měřená na intraoperační MR po fúzi s předoperačním MR navigačním vyšetřením.

Sekundárními sledovanými parametry byly:

1. Počet krvácivých komplikací v obou skupinách, které bylo definováno jako větší než petechiální krvácení podél reálné trajektorie hodnocené na intraoperačním MR vyšetření, či rutinním pooperačním CT provedeném do 24 hodin po operaci.
2. Zhoršení klinického stavu v návaznosti na operaci hodnocené jako zhoršení KPS (Karnofsky performance scale), či vznik nového neurodeficitu.
3. Diagnostický výtěžek
4. Celkový operační čas a sálový čas. Celkový čas byl definován jako čas od nasazení rámu přes koordinační CT, transfer na operační sál, uvedení do celkové anestezie, provedení výkonu a intraoperační MR. Sálový čas byl potom definován jako čas od úvodu do celkové anestezie do konce intraoperační MR.
5. Subjektivní hodnocení bolestivosti procedury a celkového dyskomfortu na desetibodové VAS škále. Byl zaznamenán očekávaný dyskomfort po randomizaci při podepisování informovaného souhlasu s operací po vysvětlení všech aspektů procedury. Dále byl v době překlada, či dimise zaznamenán reálný dyskomfort a celková bolestivost procedury. Klinické a subjektivní hodnocení pacienta před a po proceduře bylo provedeno a zaznamenáno nezávislým neurologem.

2.1.6. Statistické metody

Statistické testování bylo založeno na použití oboustranných t-testů pro nezávislé vzorky v případě normálně rozdělených spojitých proměnných. Pokud nebyla splněna podmínka normalit spojitých proměnných, byl použit Mann-Whitneyův U test. Kategoriaální proměnné byly testovány chí-kvadrát testem, či Fisherovým testem. Míra korelace byla stanovena užitím Pearsonova r. Hladina statistické významnosti byla stanovena na 5%, tedy $p = 0.05$. Všechny výpočty byly provedeny v prostředí STATISTICA 12.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Grafy byly vytvořeny v prostředí STATISTICA 12.0 a OriginPro 9.1 software (OriginLab, Northampton, MA, USA).

2.1.7. Výsledky

Základní charakteristiky souboru rozdělené dle příslušnosti do skupiny (VG vs. RS) jsou uvedeny v Tabulce 2.1. Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl ve věku pacientů, proporci mužů a žen, předoperačním KPS, objemu cílové léze a typech klinické prezentace. Průměrná délka hospitalizace byla 4.0 ± 1.7 dní.

	RS skupina	VG skupina	p-hodnota
N	26	27	
Muži	17	16	0.646
Věk (průměr \pm SD) [roky]	58 ± 18	62 ± 10	0.351
Předoperační KPS (průměr \pm SD)	81 ± 12	79 ± 9	0.526
Objem léze (medián [IQR]) [ml]	5 [2-16]	16 [2-27]	0.133
Motrorický deficit	5	10	0.150
Záchvaty	6	7	0.810
Afázie	2	4	0.420
Intrakraniální hypertenze	2	3	1.000
Poruchy visu	2	1	0.610

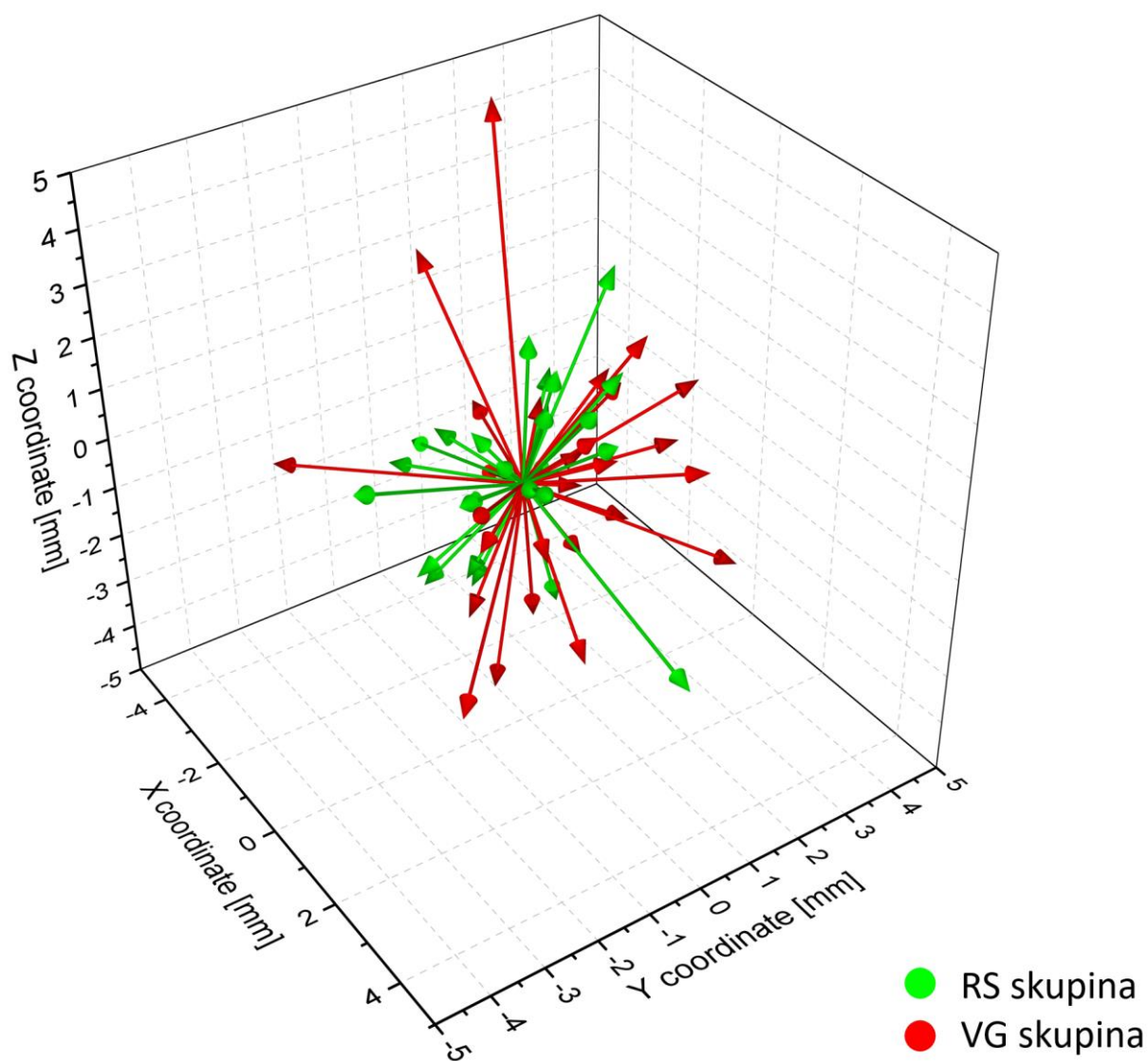
Tabulka 2.1 – Základní charakteristiky souboru. KPS - Karnofsky performance status, IQR - mezikvartilové rozpětí

2.1.7.1. Primární parametry

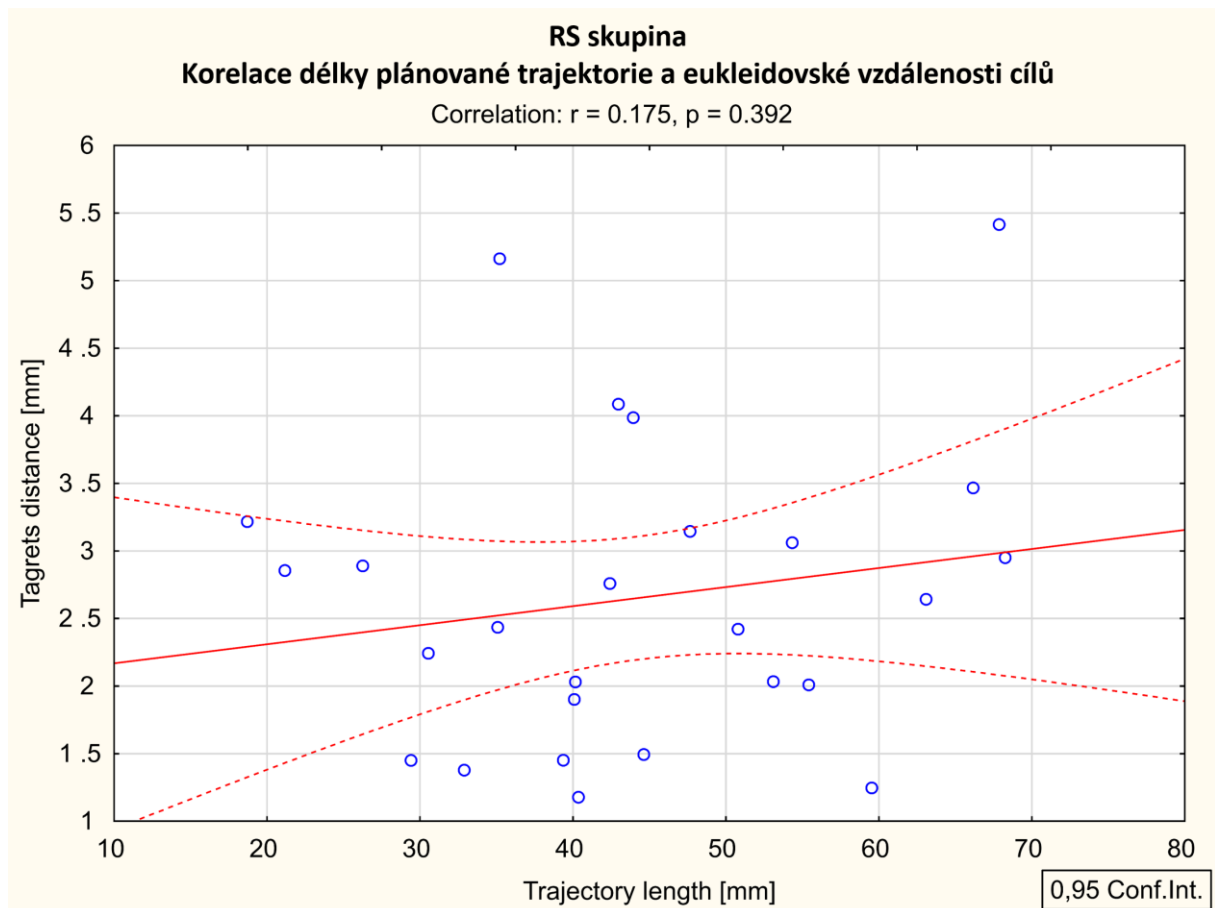
Průměrná vzdálenost plánovaného a reálného cílového místa byla 2.65 ± 1.12 mm v RS skupině a 2.90 ± 1.26 mm ve VG skupině, rozdíl nebyl statisticky významný, $p = 0.456$. Třírozměrný XYZ graf ukazující odchylky od plánovaných cílů v obou skupinách je na Obrázku 2.3. Úhlové odchylky byly lehce nižší v RS skupině: 2.62 ± 1.31 stupňů vs. 3.49 ± 2.05 stupňů ve VG skupině. Rozdíl byl hraničně signifikantní s $p = 0.074$. Délky plánovaných trajektorií se významně nelišily, průměrná délka trajektorie byla 44.20 ± 13.93 mm v RS a 39.83 ± 11.20 mm ve VG skupině, $p = 0.213$. Výsledky jsou přehledně uvedeny v Tabulce 2.2. Dále nebyla zaznamenána korelace mezi délkou trajektorie a vzdáleností cílů (Pearsonovo $r = 0.175$, $p = 0.392$ v RS skupině a $r = 0.270$, $p = 0.173$ ve VG skupině), stejně jako korelace mezi délkou trajektorie a úhlovou odchylkou (Pearsonovo $r = -0.261$, $p = 0.198$ v RS skupině a $r = -0.095$, $p = 0.639$ ve VG skupině) – Obrázek 2.4 – 2.7.

	RS skupina		VG skupina		p-hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Délka trajektorie [mm]	44.20	13.93	39.83	11.20	0.213
Vzdálenost cílů [mm]	2.65	1.12	2.90	1.26	0.456
Úhlová odchylka [stupeň]	2.62	1.31	3.49	2.05	0.074

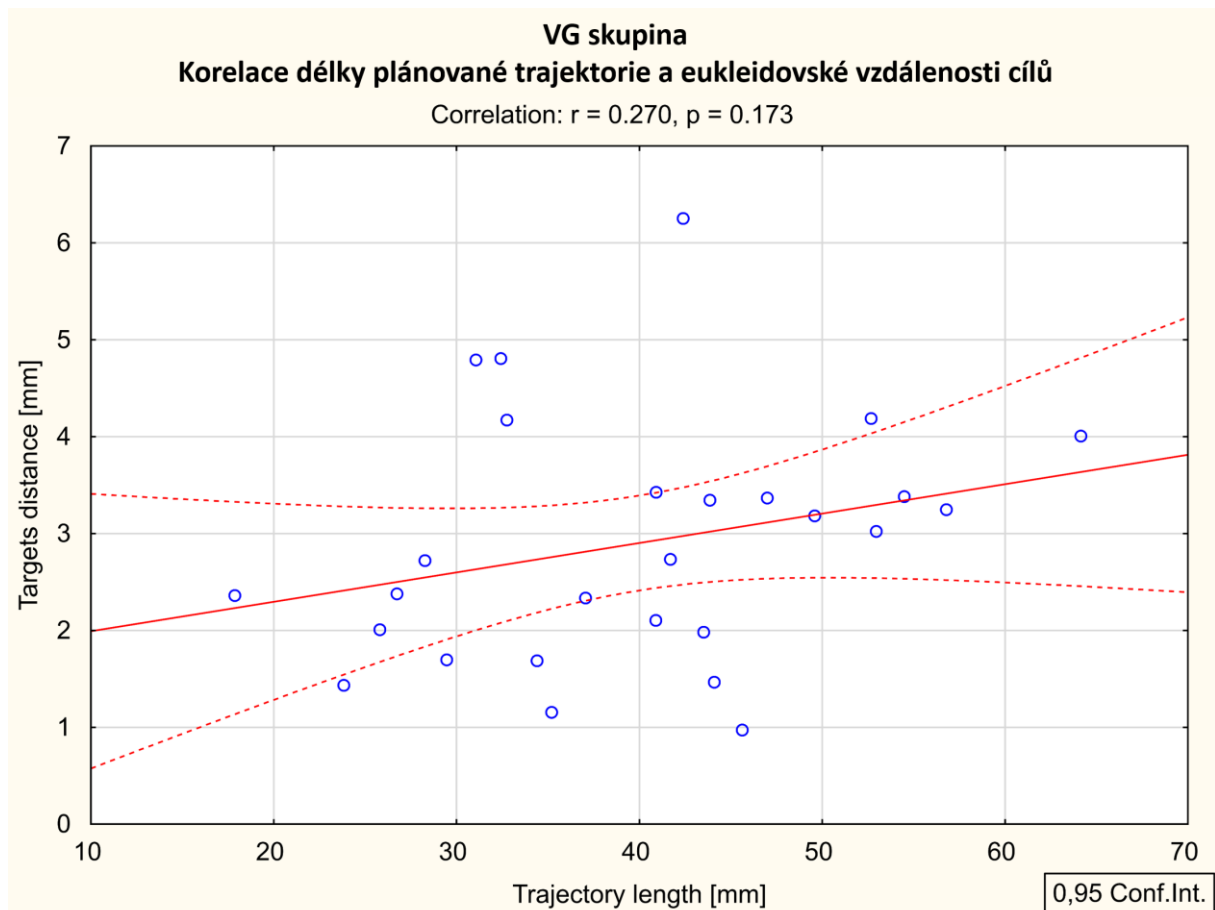
Tabulka 2.2 – Parametry trajektorií.



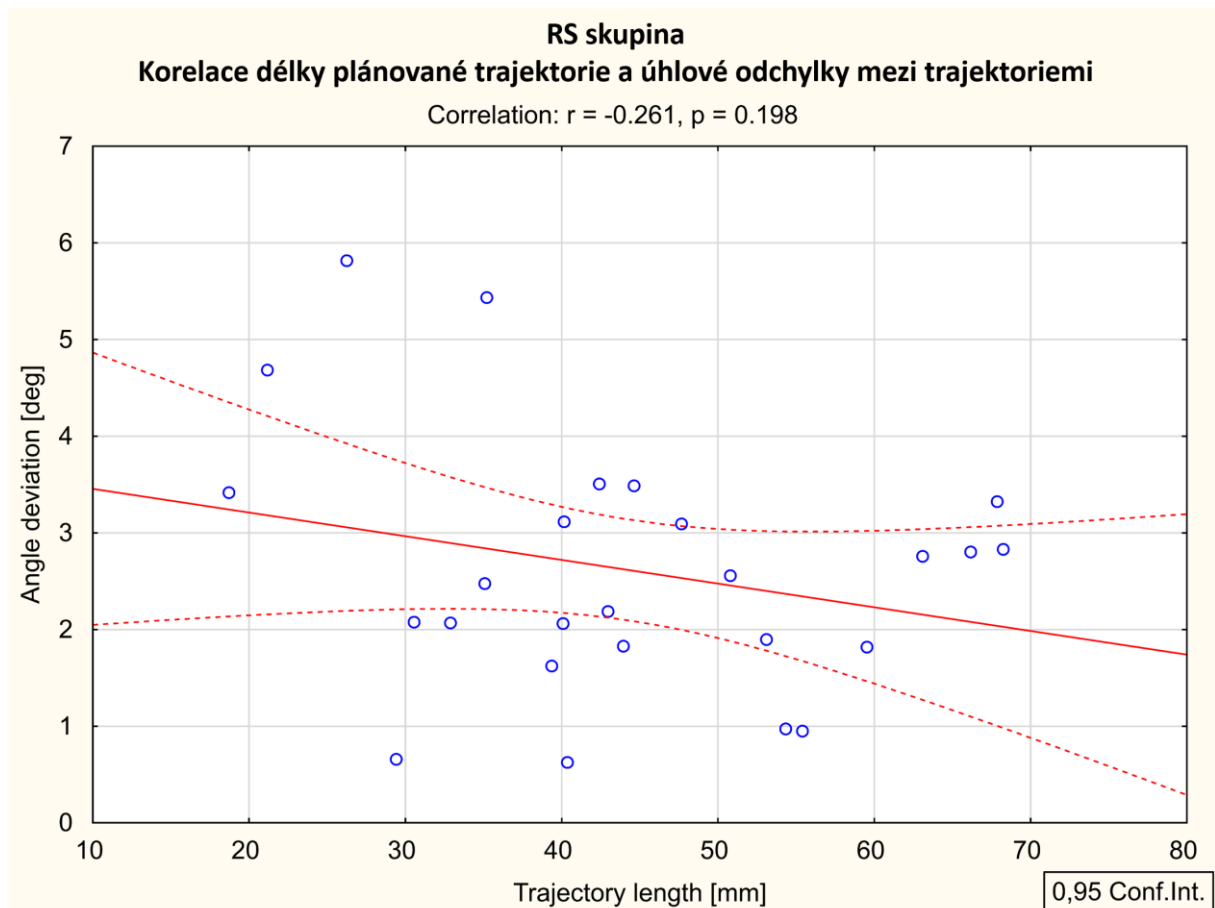
Obrázek 2.3 – 3D XYZ graf znázorňující odchylky jednotlivých trajektorií v obou skupinách od plánovaného cílového bodu, souřadnice (0,0,0). Skupina VG červeně, skupina RS zeleně.



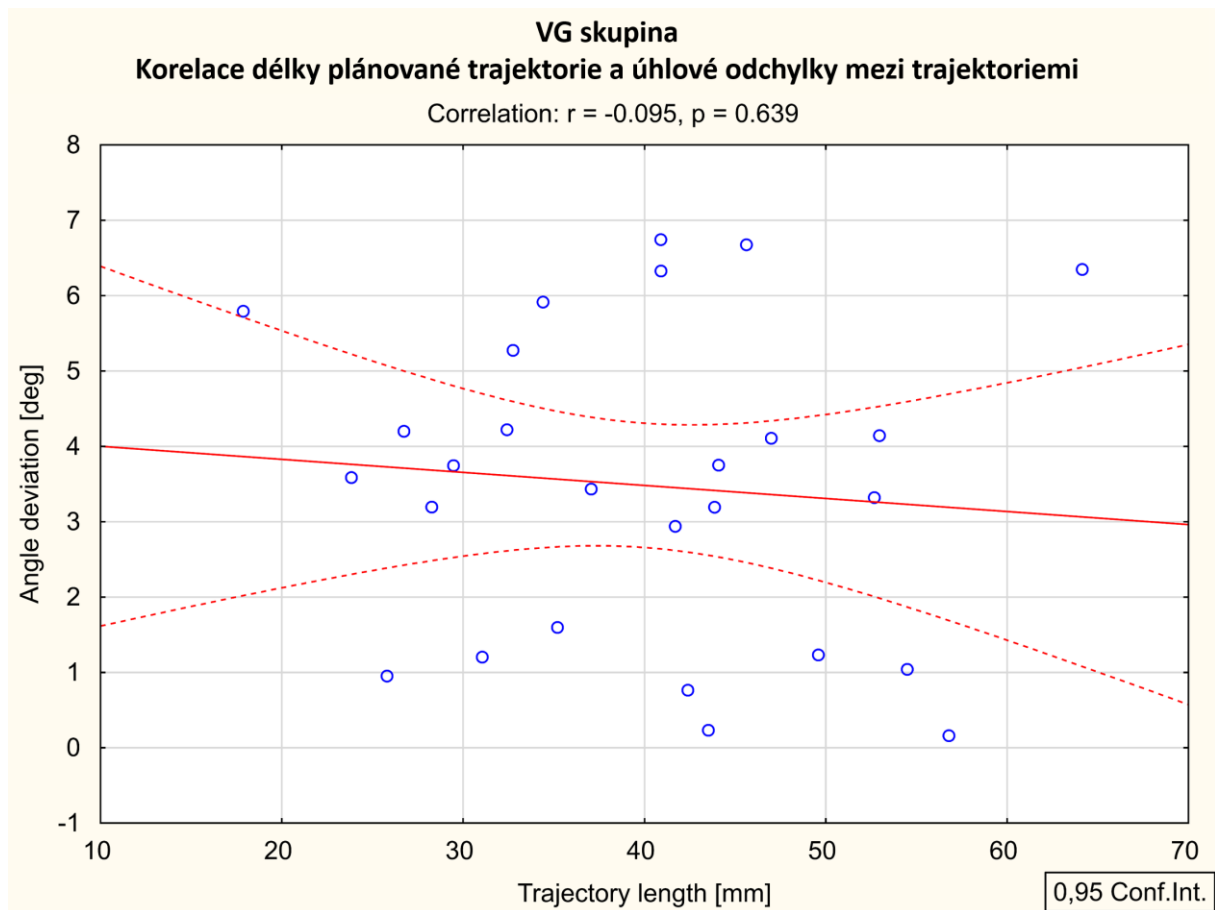
Obrazek 2.4 – Korelace délky plánované trajektorie a eukleidovské vzdálenosti cíů v RS skupině.



Obrázek 2.5 – Korelace délky plánované trajektorie a eukleidovské vzdálenosti cílů ve VG skupině.



Obrázek 2.6 – Korelace délky plánované trajektorie a úhlové odchylky trajektorií v RS skupině.



Obrazek 2.7 – Korelace délky plánované trajektorie a úhlové odchylky trajektorií ve VG skupině.

2.1.7.2. Sekundární parametry

Výsledky histopatologických vyšetření jsou sumarizovány v Tabulce 2.3. Ve třech případech byl vzorek nevýtěžný. Dva z těchto případů nastaly ve VG skupině a jeden v RS skupině, rozdíl nebyl statisticky signifikantní ($p = 1.000$, Fisherův test). Dosažený diagnostický výtěžek byl tedy 96.1% v RS a 92.5% ve VG skupině.

Gliom G II	
Difuzní astrocytom	8
Gliom G III	
Anaplastický astrocytom	8
Gliom G IV	
Glioblastom	19
Metastáza	1
B lymfom	8
CNS vaskulitida	1
Reaktivní změny	3
Progresivní multifokální leukoencefalopatie	1
Roztroušená skleróza/demyelinizace	1
Nevýtěžné	3

Tabulka 2.3 – Histopatologické nálezy

Byla zaznamenána pouze jedna krvácivá komplikace, a to ve VG skupině. Jednalo se o pacienta se suspektním lymfomem v mediálních strukturách pravého temporálního laloku. Byla provedena biopsie podél trajektorie přes střední temporální gyrus. Na intraoperační MR byl zaznamenán hematom o rozměrech 2x2x3 cm, který dosahoval povrchu mozku. Hematom byl okamžitě, během téže celkové anestezie, evakuován z minikraniotomie s využitím již existujícího návrtníku, Obrázek 2.8. Pooperační průběh byl nadále klidný a u pacienta nebyl zaznamenán žádný nový neurodeficit. Incidence krvácivých komplikací se mezi skupinami nelišila statisticky významně (1/27 vs. 0/26, $p = 1.000$, Fisherův test).

Zhoršení již existující expresivní fatické léze bylo zaznamenáno u jednoho pacienta v RS skupině. Jednalo se o pacienta s glioblastomem v levém frontálním laloku. Kontrolní CT vyšetření odhalilo progresi kolaterálního edému, který byl léčen zvýšením dávek kortikoidů, po kterých se stav opět zlepšil. Incidence nových neurodeficitů po operaci se tedy statisticky signifikantně nelišila (1/27 vs.

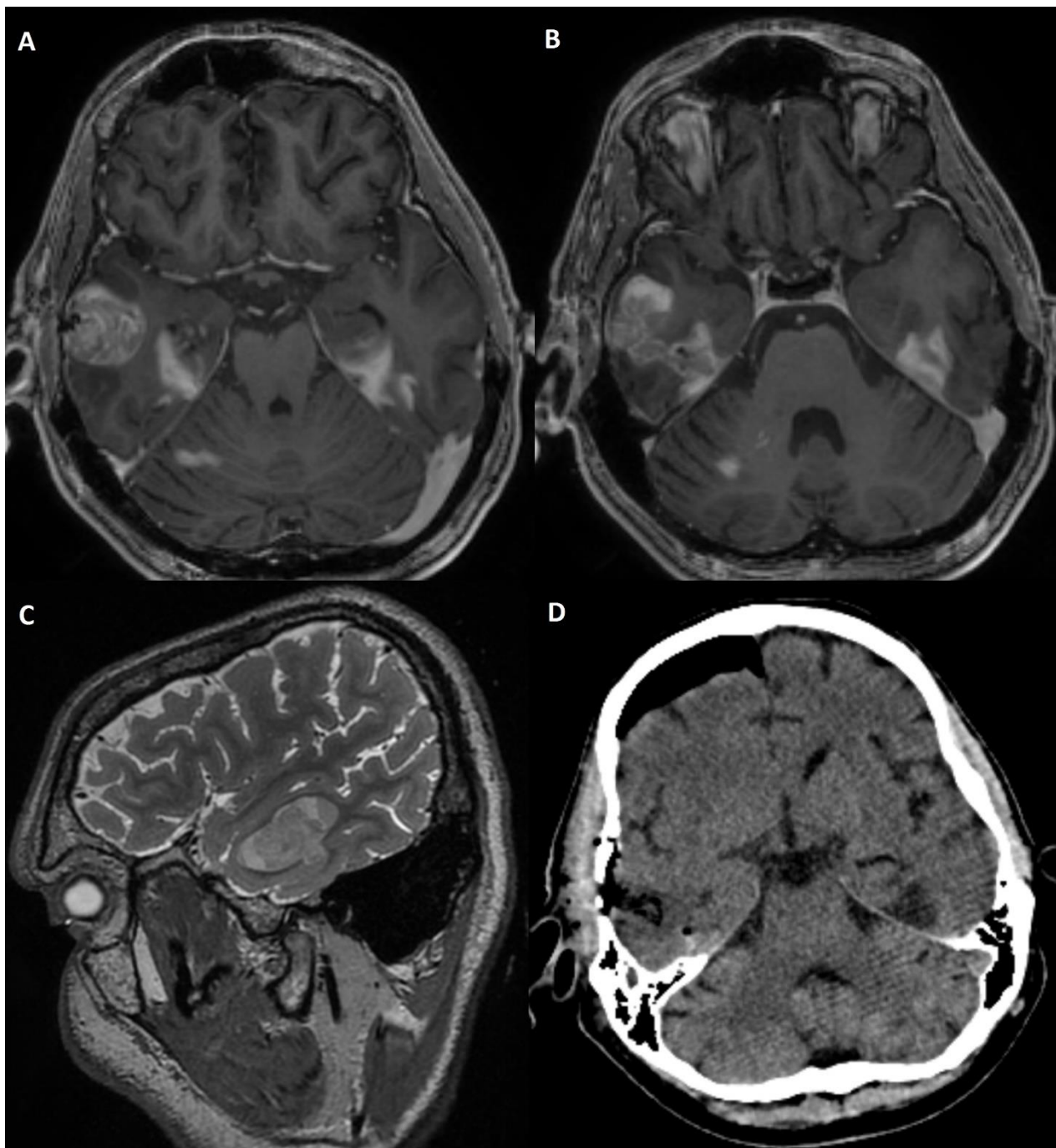
0/26, $p = 1.000$, Fisherův test). Navíc se mezi skupinami významně nelišil ani průměrný KPS při překlada, Tabulka 2.4.

Celkový operační čas byl signifikantně vyšší v RS skupině (průměrný čas 84 ± 27 vs. 59 ± 31 min, $p = 0.003$). Na druhé straně sálový čas byl v průměru lehce kratší v RS skupině, než ve VG skupině (průměrný čas 47 ± 26 vs. 59 ± 26 minut), rozdíl však nebyl statisticky významný ($p = 0.140$).

Měření VAS očekávaného dyskomfortu u pacientů po randomizaci a po seznámení s procedurou se mezi skupinami významně nelišil (3.2 ± 2.7 v RS vs. 2.4 ± 1.3 ve VG skupině, $p = 0.207$). Na druhé straně, celkový dyskomfort měřený na VAS škále před překladem byl signifikantně vyšší u pacientů v RS skupině (2.5 ± 2.1 v RS vs. 1.2 ± 0.6 ve VG skupině, $p = 0.004$). Celková bolestivost měřená před překladem se opět mezi skupinami významně nelišila (0.9 ± 1.5 v RS vs. 1.4 ± 1.9 ve VG skupině, $p = 0.284$). Výsledky jsou přehledně uvedeny v Tabulce 2.4.

	RS skupina		VG skupina		p-hodnota
	Průměr	SD	Průměr	SD	
Celkový čas operace [min]	84	27	59	31	0.003
Sálový čas [min]	47	26	59	31	0.140
Předpokládaný dyskomfort	3.2	2.7	2.4	1.3	0.207
Celková bolestivost	0.9	1.5	1.4	1.9	0.284
Celkový dyskomfort	2.5	2.1	1.2	0.6	0.004
KPS při propuštění	81	12	79	9	0.381

Tabulka 2.4 – Délka procedury, subjektivní hodnocení pacientem a klinický výsledek



Obrázek 2.8 – Axiální postkontrastní intraoperační MR vyšetření. A, B, C – hematom v temporálním laloku dosahující povrchu mozku v souvislosti s bioptickou trajektorií. Suspektní multicentrický lymfom, pro který byl pacient biptován, je patrný v mediálních strukturách obou temporálních laloků a pravé mozečkové hemisféře. Hematom byl okamžitě evakuován. D – kontrolní CT po 24 hodinách, pacient se kompletně zotavil.

2.1.8. Diskuse

2.1.8.1. Přesnost

Přesnost systému Varioguide byla dříve studována na fantomovém modelu v laboratorních podmínkách Ringelem et al.[16] Celkem bylo provedeno 129 měření s průměrnou odchylkou cílového místa v projekcích do jednotlivých os (podél X, Y a Z) 0.7 ± 0.7 mm a celková eukleidovská odchylka cílového bodu byla 1.44 ± 0.98 mm. Giese et al. [62] použil systém Varioguide k zavedení 33 sond pro lokální chemoterapii do agarového modelu. Poté zavedl 32 sond do anatomických vzorků. Přesnost zavedení byla studována na CT s tenkými řezy a T1 váženém MR zobrazení s průměrnou odchylkou cílového bodu v agarovém modelu 2.8 ± 1.2 mm na CT a 3.1 ± 1.2 mm na MR vyšetření. U anatomických vzorků dosahovala celková průměrná odchylka cílového bodu 1.95 ± 0.6 mm na CT a 1.8 ± 0.7 mm na MR vyšetření.

Srovnáním přesnosti zavedení elektrod pro hlubokou mozkovou stimulaci (DBS) mezi bezrámovými a rámovými stereotaktickými procedurami se zabýval Bjartmarz et al. [63] Čtrnácti pacientům trpícím esenciálním tremorem implantoval bilaterálně DBS elektrody do ventrolaterálního thalamu. Celková průměrná odchylka cílového bodu byla 2.5 ± 1.4 mm při použití bezrámové techniky a 1.2 ± 0.6 s použitím rámové stereotaxe ($p < 0.05$). Ačkoli byla celková odchylka signifikantně větší u bezrámové stereotaxe, vzhledem k podobným klinickým výsledkům autoři uzavírají, že obě metody jsou dobře použitelné k zavádění elektrod pro hlubokou mozkovou stimulaci a malý rozdíl v jejich přesnosti neovlivňuje výsledky léčby esenciálního tremoru. Fukaya et al.[15] studoval přesnost systému Nexframe pro bezrámové stereotaktické zavedení DBS do subthalamického jádra na pěti pacientech, celkem deseti trajektoriích, s podobnou odchylkou od plánovaných cílových bodů při použití Nexframe bezrámového stereotaktického systému a rámové stereotaxe. Kelman et al.[64] srovnával přesnost zavedení DBS elektrod s použitím Nexframe a rámové stereotaxe s použitím CRW rámu, odchylka cílového bodu byla 2.78 ± 0.25 mm ve skupině Nexframe a 2.65 ± 0.22 mm při použití CRW rámu. Jiný bezrámový stereotaktický přístroj připevněný k lebce – StarFix byl použit Konradem et al.[65] Ve svém rozsáhlém souboru zavedl 497 DBS elektrod u 263 pacientů, průměrná odchylka cílového místa byla 1.99 ± 0.9 mm. Bohužel tyto výsledky jsou založeny na studiu pouze 75 pacientů, kterým bylo po výkonu provedeno CT vyšetření.

Je třeba mít na paměti, že v laboratorních podmínkách je minimalizována lokalizační chyba u bezrámové stereotaxe. V Ringelově studii [16] byla průměrná odchylka lokalizace vypočtená systémem pouze 0.52 ± 0.44 mm. Nicméně v následující literární rešerši se lokalizační chyby vyskytovaly v rozpětí $0.4 - 6.6$ mm [66-70] v závislosti na použitém rámovém stereotaktickém systému a zobrazovací

modalitě. Lokalizační chyby v bezrámových systémech byly referovány v rozpětí 0.33 – 3.86 mm [68, 71-74].

Vzhledem k artefaktům způsobeným přítomností vzduchu či krve nebyl vždy jasně patrný cílový bod trajektorie na intraoperační MR. Nutnost provést společné odečtení a stanovení cílového bodu vyvstala v in 11 případech (21%). Na rozdíl od literárních dat, která jsou vesměs založena na implantovaných DBS elektrodách, kde je odečtení cílového bodu zřejmé, stanovení koncového bodu bioptického kanálu je nevyhnutelně zatíženo chybou. Tato chyba v kombinaci s posunem mozkových struktur v důsledku částečného vypuštění mozkomíšního moku po návrtu a durotomii je dominantní příčinou odchylky cílového místa v bezrámových i rámových stereotaktických procedurách v této studii. Dosažená přesnost obou modalit v této studii zapadá do publikovaných mezí. Ačkoli je dosažená přesnost při použití Varioguide systému lehce nižší než přesnost udávaná Ringelem et al. [16] při použití fantomového modelu, je nepochybně dostatečná v rutinní klinické praxi.

2.1.8.2. Přesnost fúze MR zobrazení

Fúze předoperační navigační MR a intraoperační MR byla provedena automaticky v prostředí iPlan s vizuální kontrolou a eventuální adjustací, jak bylo doporučeno Hoelperem et al. [75]. Manuální adjustace byla potřeba velmi zřídka, a to zejména v případech, kdy během operace došlo k vniknutí velkého množství vzduchu intrakraniálně, který snižuje přesnost fúze vzhledem k MR artefaktům na rozhraní vzduch-tkán způsobených skokovou změnou magnetické susceptibility. Nicméně, jak bylo uvedeno výše, manuální adjustace byla potřeba jen v minimu případů, a tedy fúzi MR obrazů nepovažujeme za hlavní příčinu chyby. Podobně Mirzadeh et al[76] srovnával intraoperační CT-MR fúzi s pooperační MR po zavedení elektrod pro DBS a uzavírá, že drobné diskrepance mezi souřadnicemi na intraoperační CT-MR fúzi a pooperační MR jsou na úrovni chyby měření a tedy neovlivňují přesnost zavedení.

Dalším potenciálním zdrojem chyby je posun mozkové tkáně v závislosti na úniku mozkomíšního moku po durotomii. Tento fenomén je dobře znám a byla prokázána korelace mezi objemem intrakraniálního vzduchu a mírou posunu mozkové tkáně. Analogicky byly navrženy způsoby, jak minimalizovat únik mozkomíšního moku [77-79]. Při naší praxi se snažíme minimalizovat únik mozkomíšního moku adekvátním polohováním pacientovy hlavy tak, aby otvor návrtu byl nejvyšším bodem.

2.1.8.3. Diagnostický výtěžek a míra komplikací

Diagnostický výtěžek studuje Khatab [20] ve své přehledné práci a souhrnu 16 studií zaměřených na mozkové biopsie bezrámovými metodami na celkovém počtu 1628 bioptických procedur. Průměrný diagnostický výtěžek byl 93.8% v rozmezí 87% až 100%. Gempt et al. [34] použil systém Varioguide v prospektivní sestavě 96 pacientů indikovaných k mozkové biopsii. Dosáhl diagnostického výtěžku 93.8%, při průměrném operačním času 42 minut. V jeho sestavě byly zaznamenány 4 krvácivé komplikace, z nichž 2 byly klinicky němé a v jednom případě musel pacient podstoupit evakuaci akutního subdurálního hematomu. Tato studie bohužel postrádá srovnání se zlatým standardem rámové stereotaxe.

V naší sestavě nebyly zaznamenány žádné těžké neurologické ani chirurgické komplikace. V jednom případě bylo nutno evakuovat nevelký intracerebrální hematom související s trajektorií a v jednom případě došlo po operaci k přechodnému zhoršení expresivní afázie u pacienta s GBM. Na druhé straně je mozková biopsie procedurou, která je nevyhnutelně zatížena jistou mírou morbiditu a mortality. Grossmann et al. [80] pozoroval krvácivou komplikaci u 7% pacientů (u 3.6% se jednalo o krvácení symptomatické) ve své sérii 355 procedur. Khatab et al. [20] udává morbiditu 7.9% a mortalitu 1.1% ve své sestavě 235 případů.

Naše výsledky v obou skupinách stran diagnostického výtěžku i míry komplikací dobře zapadají do rozmezí publikovaných dat.

2.1.8.4. Operační čas a tolerance pacienty

Dorward et al. [81] srovnával bezrámové a rámové stereotaktické biopsie v sérii 155 případů. Zdůraznil zejména kratší sálový čas u bezrámových procedur. V jeho sestavě vedlo použití bezrámových procedur též ke kratší hospitalizaci a ve výsledku se z hlediska poskytovatele péče jednalo o levnější variantu stereotaxe. V naší sestavě byl průměrný sálový čas lehce kratší u rámové stereotaxe než u bezrámových procedur (o 12 minut), rozdíl však nebyl statisticky významný. Tento rozdíl se dá vysvětlit časem nutným k obrazové registraci a nastavení ramene přístroje Varioguide po upevnění pacientovy hlavy do tříbodové svorky, zatímco adjustace stereotaktického rámu je rutinně prováděna během úvodu do celkové anestezie. Samotná operace pak může začít ihned po uvedení do celkové anestezie. V čistém sálovém čase však není započítán čas nutný k nasazení rámu a provedení koordinačního 3D CT, který byl úhrnem 37 ± 9 min. Při započtení tohoto času se RS procedury významně prodloužily a celkový čas dosáhl 84 ± 27 min ve srovnání s 59 ± 31 min u bezrámových procedur. Lze ale konstatovat, že podstatná část rámových stereotaktických procedur se odehrává mimo operační sál, a tedy z pohledu poskytovatele péče nejsou nároky na sálový čas a subsekventně náklady na rámovou proceduru vyšší,

než u bezrámové varianty. Podle některých autorů[6] je nasazování rámu pro pacienta velmi nepříjemné, nicméně podle našich zkušeností je to čas po nasazení rámu a provedení koordinačního CT před transferem na operační sál, který je zodpovědný za mírně vyšší míru celkového dyskomfortu u rámových procedur, ačkoli průměrné VAS skóre zůstává relativně nízké (2.5) a rozdíl v celkovém dyskomfortu mezi oběma typy procedur nenabyl statistické významnosti.

2.1.8.5. Limitace studie

Hlavní limitací této studie je její monoinstitucionální charakter. Dále je zahrnuto relativně málo pacientů v obou skupinách. Na druhé straně, studie byla navržena k registraci minimálního rozdílu v primárním sledovaném parametru mezi oběma typy procedur a její navržená síla (90%) je nadstandardní. Sekundární studované proměnné, zejména míra komplikací byla velmi nízká v obou větvích studie. Podobně jako míra nevýtěžných procedur a tedy i při zahrnutí většího množství pacientů bychom vysoce pravděpodobně obdrželi podobné výsledky bez signifikantních rozdílů.

2.1.9. Závěry

Varioguide systém je plně srovnatelný se zlatým standardem rámových procedur ve smyslu:

- Přesnosti trajektorií
- Míry perioperačních komplikací
- Diagnostického výtěžku
- Navíc je systém Varioguide je lépe akceptován pacienty než rámová stereotaxe

2.2. Výsledky mozkových biopsií systémem Varioguide

2.2.1. Cíle práce

Cílem práce bylo ověření vhodnosti systému Varioguide k provádění mozkových biopsií na základě srovnání dosažených výsledků ve smyslu diagnostického výtěžku a míry komplikací s publikovanými daty.

2.2.2. Materiál a metody

Do studie byli zařazeni pacienti bioptovaní systémem Varioguide mezi lednem 2010 a květnem 2018. Databáze pacientů byla budována prospektivně, zhodnocení retrospektivní. Sledovány byly klinický stav před a po výkonu hodnocený pomocí Karnofského škály, míra symptomatických krvácivých komplikací, velikost bioptovaného ložiska a počet bioptických vzorků odeslaných k histopatologickému zpracování. Objem bioptovaného ložiska byl měřen metodou ABC/2 na navigačním vyšetření.

Všichni pacienti měli aktuální navigační vyšetření na našem pracovišti. Preferenčně bylo užito MR zobrazení v T1W s kontrastní látkou i T2W s šíří vrstvy 1.2, resp. 1.0 mm. U pacientů s kontraindikací MR vyšetření bylo provedeno navigační CT s kontrastní látkou, šíře vrstvy opět 1.0 mm. Grafické kontroly byly rutinně prováděny ihned po odběru vzorku pomocí peroperační MR (3T, GE, USA), opět v navigačních sekvencích T1W i T2W a následně nativní CT kontrola do 24 hodin po operaci. Pokud byla MR kontraindikována, byla provedena pouze rutinní CT kontrola k ověření místa odběru a vyloučení chirurgických komplikací.

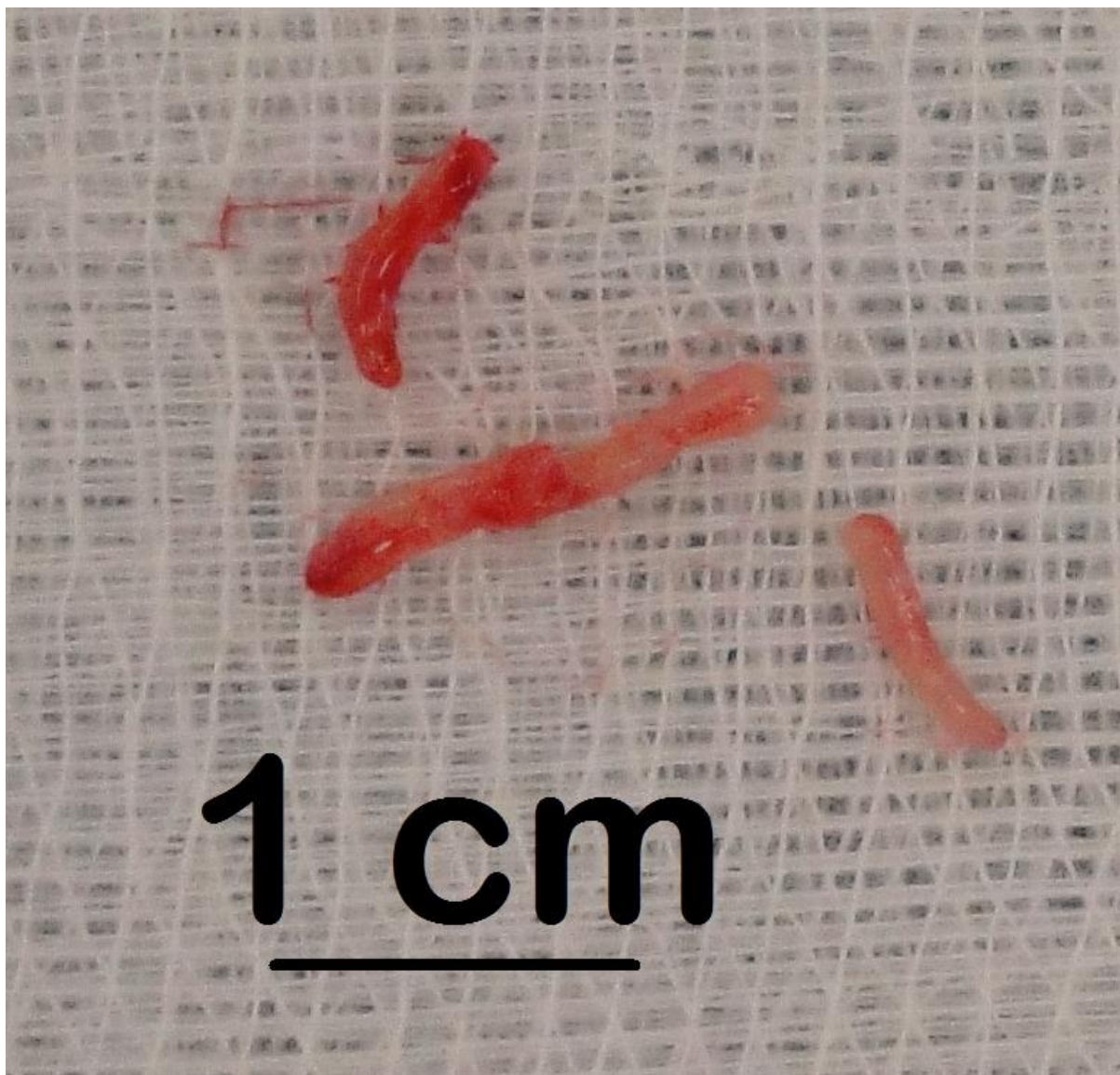
Hlavními sledovanými parametry byly:

1. Diagnostický výtěžek mozkových biopsií a jeho závislost na velikosti léze
2. Četnost všech krvácivých komplikací – krvácivá komplikace byla definována jako jakékoli intraparenchymové krvácení větší než bodové v místě odběru ve třicetidenním období po operaci.
3. Četnost těžkých komplikací definovaných jako nově vzniklý neurologický deficit či smrt ve třicetidenním období po operaci.
4. Vztah krvácivých komplikací k podávání nízkomolekulárního heparinu v terapeutické dávce v den operace.

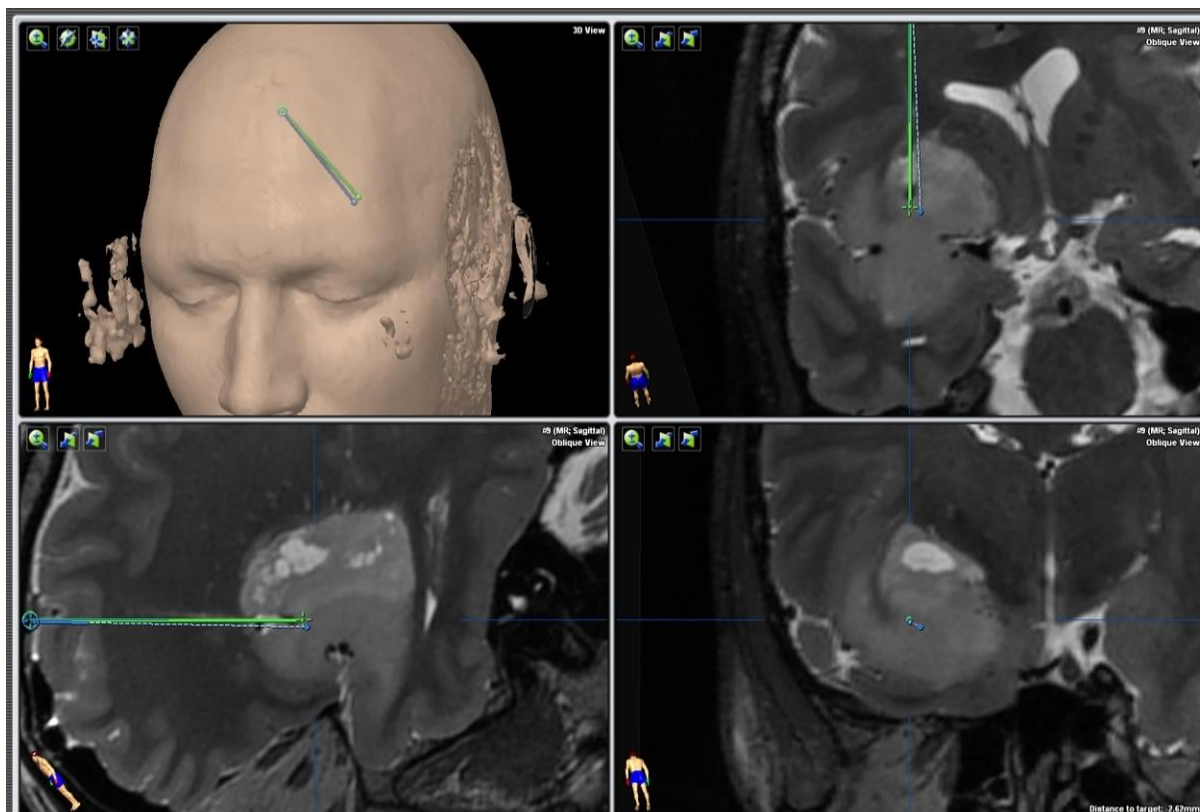
2.2.3. Technika

Na základě navigačního MR, či CT s kontrastní látkou pro vizualizaci cév byla v plánovacím software iPlan Cranial (Brainlab AG, Feldkirchen, SRN) připravena trajektorie bioptické jehly. Trajektorie byly voleny jako nejkratší spojnice povrchu mozku s ložiskem s respektováním elokventních zón, anatomie povrchových cév a anatomie sulků, které trajektorie nekřížily z důvodu minimalizace rizika intrakraniálního krvácení.

Biopsie systémem Varioguide byly prováděny v celkovém znecitlivění, hlava upnuta ve tříbodové svorce. Po registraci polohy hlavy bylo rameno Varioguide adjustováno do vypočtené polohy a z návrtu provedena biopsie. Pozice „side-cut“ jehly byla v reálném čase zobrazována na obrazovce navigačního přístroje. Vzorky byly vždy odebírány z více směrů v cílovém místě (ideálně na 0,120 a 240 stupních, či 0, 90, 180 a 270 stupních, Obrázek 2.9). V případě většího ložiska byly vzorky odebírány i z různých hloubek podél naplánované trajektorie. Po odběru vzorku byla rána uzavřena standardním způsobem a provedena intraoperační MR k ověření místa odběru. Následně byla tato fúzována s navigačním vyšetřením pro ověření přesnosti trajektorie – Obrázek 2.10.



Obrázek 2.9 – Čtyři odebrané biotické vzorky



Obrázek 2.10 – Fúze intraoperačního MR s předoperačním navigačním MR vyšetřením, kontrola přesnosti odběru. Zeleně aktuální trajektorie, modře pak plánovaná.

2.2.4. Statistická analýza

Statistické zpracování spojitých proměnných bylo provedeno pomocí parametrických t-testů pro opakovaná měření pro srovnání předoperačního a pooperačního stavu, jinak byly použity dvouvýběrové t-testy. Pro srovnání kategoriálních proměnných byl použit Fisherův test. Za statisticky významnou byla považována hladina $p = 0.05$. Zpracování bylo provedeno pomocí programu STATISTICA CZ 12.0.

2.2.5. Výsledky

V daném období bylo na našem pracovišti bioptováno 197 pacientů, průměrný věk byl 60 ± 14 let, 118 mužů a 79 žen. Průměrné KPS bylo 77 ± 15 . Základní charakteristiky souboru spolu s předoperačním neurologickým stavem jsou uvedeny v Tabulce 2.5. Medián objemu bioptovaných ložisek byl 12.9 cm^3 , mezikvartilové rozpětí $4.5 - 28.2 \text{ cm}^3$. Objem pod 1 cm^3 mělo 25 ložisek. Průměrně bylo během jedné operace odebráno 3.8 ± 2.0 vzorku.

N	197
Muži / Ženy	118 / 79
Věk (\pmSD)	60 ± 14
KPS (\pmSD)	77 ± 15
Senzorický deficit	14
Motorický deficit	66
Záchvaty	58
Afázie	27
Kvalitativní porucha vědomí	61

Tabulka 2.5 – Základní charakteristiky souboru.

2.2.5.1. Diagnostický výtěžek

U sedmi pacientů byly provedeny 2 výkony, celkem bylo tedy provedeno 204 bioptických procedur. U dvou pacientů se jednalo o suspektní upgrading dříve bioptovaného nízkostupňového gliomu, který byl opakovanou biopsií potvrzen (po jednom a dvou letech). U jednoho pacienta byla opakovaně bioptována suspektní recidiva chondrosarkomu baze prorůstající do mediálních struktur temporálního laloku, v obou případech však histologické vyšetření prokázalo pouze reaktivní změny. Místo odběru bylo graficky ověřeno a MR obraz je již 5 let stabilní. U jednoho pacienta byl opakovaně bioptován suspektní lymfom, který byl prokázán až při druhém výkonu. U tří pacientů se suspekci na gliový nádor byla biopsie opakována pro nevýtěžnost prvního vzorku, ve všech případech byla při druhém odběru odhalena patologie (glioblastom, anaplastický astrocytom a difuzní astrocytom). Výsledky histologického vyšetření jsou uvedeny sumárně v Tabulce 2.6.

U 14 pacientů nebyla v bioptickém vzorku zastižena patologická tkáň, u čtyř z nich byla biopsie opakována buď otevřenou cestou či s rámem, jeden pacient se rozhodl opakovaný výkon podstoupit na jiném pracovišti. U tří pacientů byla opakována biopsie Varioguide, u pěti pacientů byla doporučena mezioborovým neuroonkologickým seminářem následná léčba i bez znalosti histologie na základě grafického nálezu, u poslední pacientky se suspektním lymfomem došlo k rychlé progresi neurologického stavu a další intervence nebyla indikována.

Dokonale dle WHO klasifikovat odebrané vzorky se podařilo ve 164 případech, tj. 80.4%. Ve zbývajících 26 případech (12.7%) byla vyšetřena patologická tkáň, nicméně diagnózu nebylo možno přesně specifikovat zejména ve smyslu grade tumoru. Nejčastěji se jednalo o tumory na pomezí anaplastického astrocytomu a glioblastomu.

Z 25 ložisek s objemem pod 1 cm³ byly bez známek patologie hodnoceny vzorky u 6 případů, významně častěji než u ložisek s objemem nad 1 cm³ (8 ze 179, p = 0.003).

Gliom G I	
Gangliogliom	1
Gliom G II	
Difuzní astrocytom	35
Oligodendrogliom	2
Gliom G III	
Anaplastický astrocytom	16
Anaplastický oligodendrogliom	3
Gliom G IV	
GBM	64
Metastáza	5
B lymfom	26
Plasmocytom	1
Zánět	1
Poradiační / Reaktivní změny	9
Progresivní fokální leukoencefalopatie	1
LGG	4
HGG	13
Pravděpodobný HGG	5
Pravděpodobný zánět/autoimunitní proces	4
Bez známek tumoru	14

Tabulka 2.6 – Výsledky histopatologických vyšetření.

2.2.5.2. Komplikace

Souhrn všech pooperačních komplikací je uveden v Tabulce 2.7. Celkem se jakékoli komplikace vyskytly u 27 pacientů, z toho se o krvácivou komplikaci jednalo u osmnácti pacientů. Krvácivé komplikace byly stanoveny dle intraoperační MR, nebo kontrolního CT provedeného do 24 hodin po operaci. V případě nové symptomatologie byla následně opakována grafická vyšetření – nejčastěji CT – ke zhodnocení ev. progresse hematomu.

Asymptomatické krvácivé komplikace byly zaznamenány ve dvanácti případech, nejčastěji se jednalo o drobné zakrvácení v tumoru v souvislosti s místem odběru. Pouze v jednom případě došlo ke krvácení do mozkového parenchymu čistě mimo tumor, které mělo souvislost s bioptickou trajektorií. Drobný hematom temporálně vpravo zachycený na intraoperační MR byl v téže celkové anestezii evakuován bez neurologických následků. Nebyl zaznamenán případ subdurálního, či epidurálního krvácení.

Symptomatické krvácivé komplikace byly zaznamenány v šesti případech – ve dvou případech vedlo prokrvácení tumoru k těžkému neurologickému deficitu, ve dvou případech potom k deficitu lehkému (v jednom případě byl prokrvácený nízkostupňový gliom frontálně vpravo parciálně resekován), který se v obou případech upravil. V posledních dvou případech pacienti v průběhu hospitalizace zemřeli, vždy s již histologicky prokázaným glioblastomem. Ve všech šesti případech mělo symptomatické krvácení jasný vztah k místu odběru. U všech pacientů došlo k prokrvácení tumorózního ložiska v blízkosti centrální krajiny s následným neurologickým deficitem, u dvou zemřelých pacientů byla zřejmá masivní extenze krvácení i mimo tumor s postupnou progresí perifokálního edému.

Závažná morbidita a mortalita v naší sestavě dosáhla tedy 1.96%. Nový neurologický deficit (buť přechodný) či smrt byla zaznamenána u 2.9% pacientů. I přes tyto komplikace srovnání předoperačních a pooperačních průměrných hodnot KPS však nevykázalo významný rozdíl (77 ± 15 vs. 76 ± 16 , $p = 0.109$). V den výkonu byl nízkomolekulární heparin podáván v terapeutické dávce (aspoň 0.8ml nadroparinu /24 hodin v den operace) 21 pacientům, u třech došlo ke krvácivé komplikaci ($p = 0.084$). U všech pacientů byl nízkomolekulární heparin podáván z interní indikace – nejčastěji se jednalo o fibrilaci síní, či stav po proběhlé hluboké žilní trombóze/plicní embolii.

	N
Komplikace celkem	27
Krvácení	18
Asymptomatické	12
Symptomatické - nový deficit/smrt	6
Progrese periferního otoku	3
Opakované záchvaty	2
Poruchy vnitřního prostředí	2
Nosokomiální infekce trávicího traktu	1

Tabulka 2.7 – Přehled komplikací v sestavě.

2.2.6. Diskuse

2.2.6.1. Diagnostický výtěžek

V naší sestavě jsme konkluzivní histologické vzorky získali u 80.4% pacientů, inkonkluzivní ve 12.7%. Tato výtěžnost je srovnatelná s Khatabovou sestavou a v součtu tedy i s ostatními publikovanými pracemi [17, 80].

Objem cíleného ložiska pod 1 cm³ se ukázal být spojen se signifikantně nižší výtěžností (70%), než u ložisek objemnějších. Tento fakt nepřekvapuje, Barnett et al. [82] identifikují v sestavě 218 pacientů menší objem biopované léze jako rizikový faktor pro nevýtěžnou biopsii, společně s hlubokým umístěním léze. Waters et al. [83] se ve své práci zaměřují na ložiska pod 1 cm³ a srovnávají výtěžek s ložisky většími. Z celkové sestavy 267 případů identifikovali 21 pacientů s lézí pod 1 cm³. Výtěžek se významně lišil 76.2% vs. 94.8%. Tato čísla opět vcelku dobře odpovídají naší sestavě, ať už co do zastoupení ložisek pod 1 cm³, tak co do diagnostického výtěžku. V Českém písemnictví se problematice stereotaktických biopsií věnoval Chrastina et al. [84], který pro menší léze v hlubokých strukturách mozku doporučuje použití rámových stereotaktických přístrojů.

2.2.6.2. Komplikace

Celková těžká morbidita (1%) a mortalita (1%) je srovnatelná s ostatními publikovanými sestavami [17, 18, 30, 81, 85]. Grossmann et al. [80] udávají frekvenci krvácivých komplikací 7% (3.6% symptomatických) v sestavě 355 případů [85]. Frati et al. [29] u 296 případů udává frekvenci hemoragických komplikací 8.8%, ovšem těžce symptomatických pouze 1%. Na druhé straně Ali et al. [86] referují nový neurologický deficit u šesti (7.7%) ze 78 pacientů a Khatab [20] morbiditu 7.9% a mortalitu 1.1% v sestavě 235 případů.

V naší sestavě byl naznačen významný efekt podání nízkomolekulárního heparinu v den operace v terapeutické dávce na frekvenci krvácivých komplikací. Tento logický fakt potvrzují články Niemiho et al. z helsinského pracoviště [87, 88], který doporučuje u dříve antikoagulovaných pacientů operovat v momentě normalizace krevní koagulace, a nízkomolekulární heparin opět nasadit odloženě po výkonu v redukované dávce. Na druhé straně Salmaggi et al. ve svém review článku zaměřeném na trombopfyaxi u převážně ne-antikoagulovaných pacientů [89] doporučuje na základě analýzy 1558 nemocných s mozkovým tumorem mechanické prostředky v průběhu operace s časným (první pooperační den) podáním nízkomolekulárního heparinu v profylaktické dávce. Tento postup i přes vyšší frekvenci krvácivých komplikací vede k podstatnému snížení výskytu hluboké žilní trombózy. V současné době preferujeme u pacientů ne-antikoagulovaných podání poslední profylaktické dávky (nastavené adekvátně dle doporučení pro prevenci tromboembolické nemoci) minimálně 12 hodin před samotným výkonem. Následující profylaktická dávka je podávána první pooperační den, minimálně však 12 hodin po výkonu. U pacientů antikoagulovaných podáváme poslední terapeutickou dávku též 12 hodin před operací, první pooperační den je podávána dávka profylaktická a až od druhého pooperačního dne je podávána opět dávka terapeutická. Standardem je v celém pooperačním průběhu užití kompresivních bandáží dolních končetin u všech pacientů.

2.2.7. Závěry

- Bezrámová stereobiopsie systémem Varioguide je bezpečnou metodou odběru tkáňového vzorku při mozkové biopsii.
- Diagnostický výtěžek dosažený touto metodou je 80.4%, resp. 93.1%.
- Procento symptomatických krvácivých komplikací je přijatelné, v publikovaných mezích.
- Jediným identifikovaným prediktorem výtěžnosti biopsie je objem ložiska nad 1 cm³.
- Podávání nízkomolekulárního heparinu v antikoagulační dávce v den operace se zdá být spojeno s vyšším výskytem krvácivých komplikací.

2.3. Užití MR spektroskopie k identifikaci anaplastických fokusů u nízkostupňových gliomů

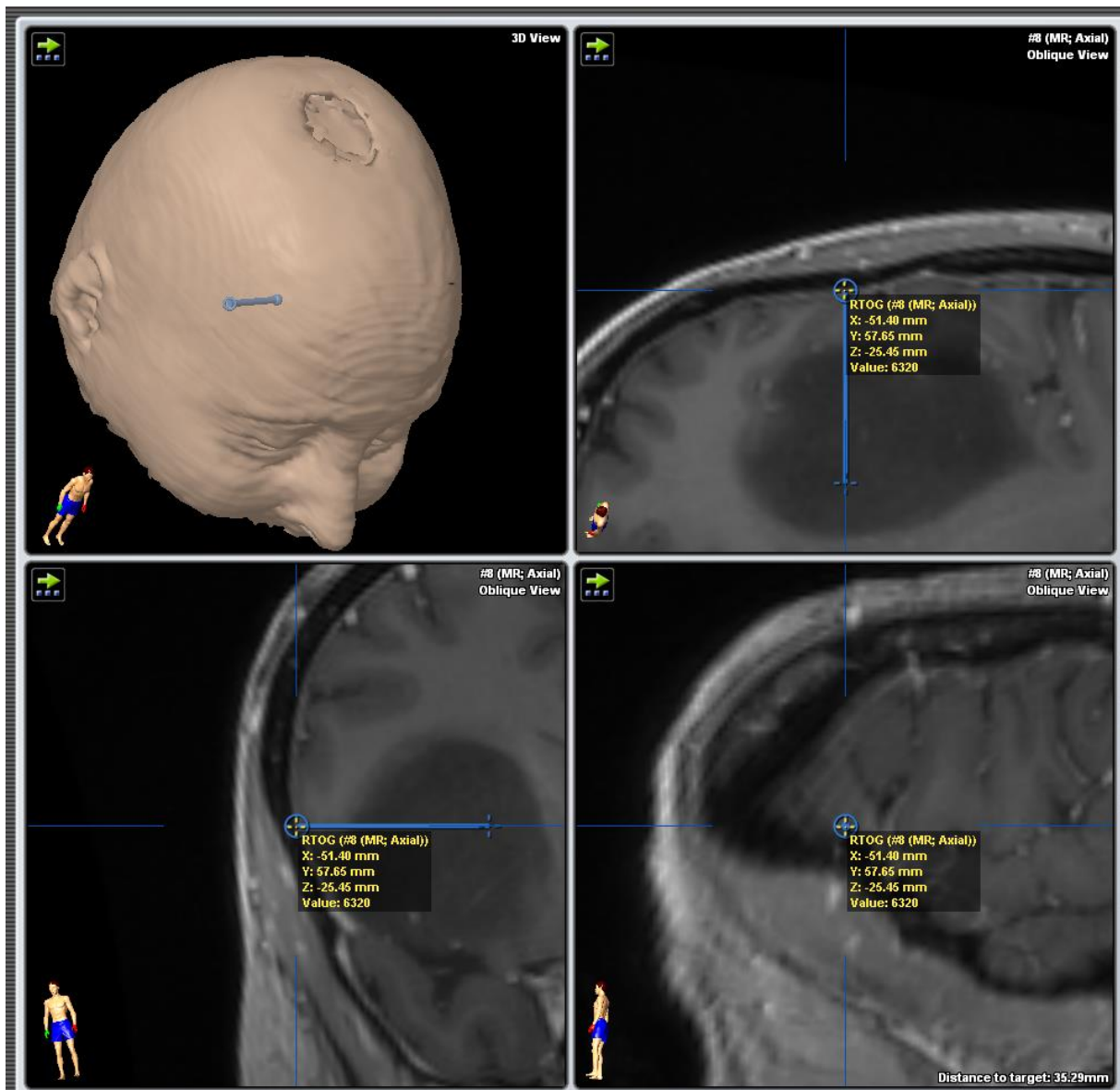
2.3.1. Cíle práce

Cílem práce bylo zjištění korelací mezi parametry magneticko-rezonanční spektroskopie (MRS) s histopatologickými nálezy gliových nádorů se suspekci na upgrading na základě stereotakticky odebraných vzorků z MRS definovaných míst tumoru. Analogicky byly studovány korelace MRS parametrů a resektů tumorů.

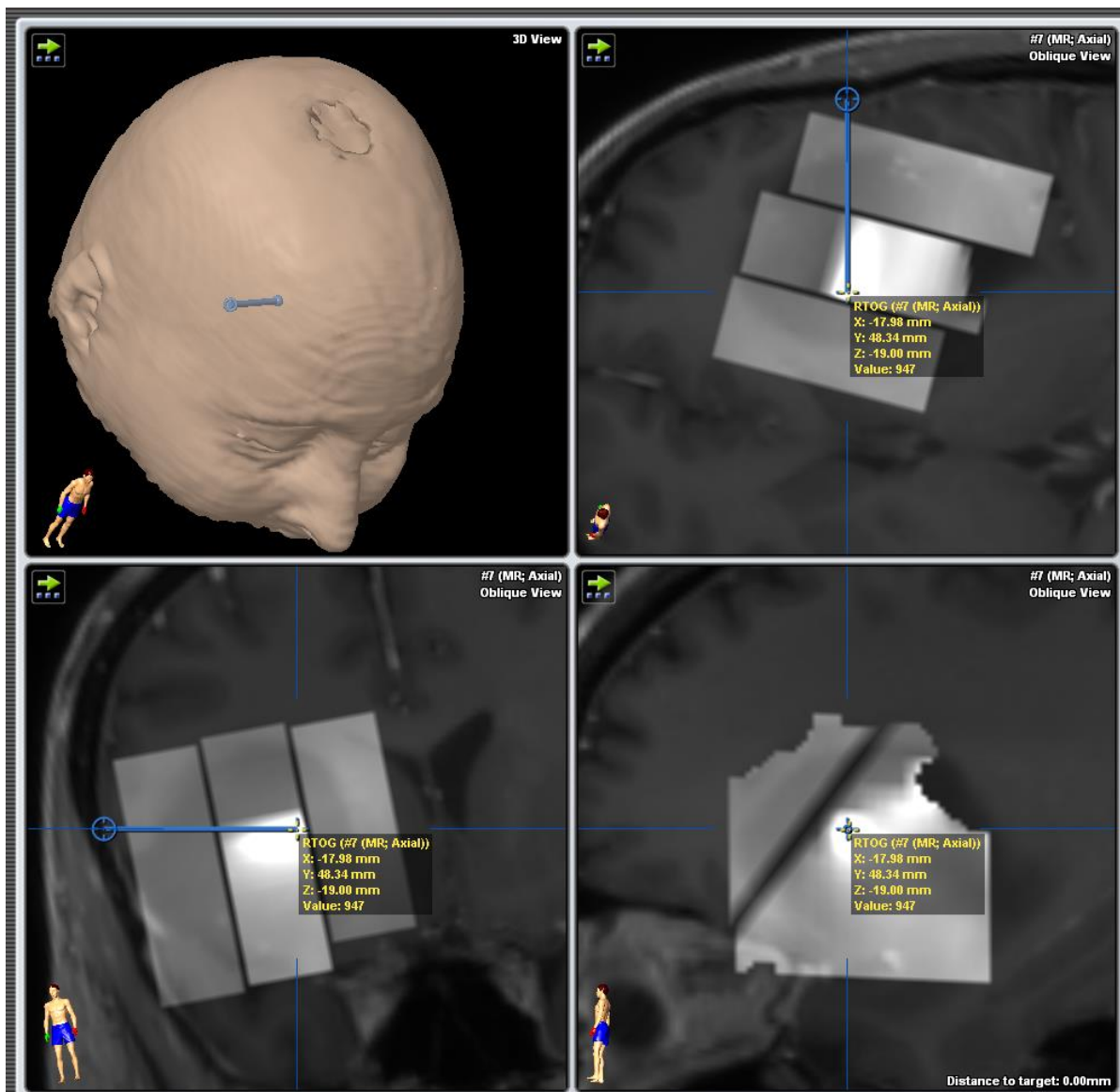
2.3.2. Metody

Do studie bylo zařazeno 55 po sobě následujících pacientů s nízkostupňovým gliomem s či bez suspekce na upgrading dle strukturální MR. Pacienti se zřejmou vysokostupňovou lézí (prstenčité sycení, centrální nekróza...) nebyli do studie zařazeni z důvodu nízké prognostické hodnoty studovaných poměrů metabolitů Cho/Cr, Cho/NAA, a Cr/NAA. Do studie nebyli dále zařazeni pacienti, kteří v předchozím průběhu léčby podstoupili chemoterapii či radioterapii. Naopak pacienti dříve biptovaní byli do studie zařazeni. Všichni pacienti podstoupili MR vyšetření na našem pracovišti na 3.0T přístroji (GE Sigma). Všichni pacienti též podepsali podrobný informovaný souhlas se vstupem do studie. Studie byla prováděna se souhlasem Etické komise ÚVN. U pacientů indikovaných k prosté biopsii ložiska byla biopsie provedena z jednoho návrtu pomocí systému Varioguide (BrainLab), s použitím navigačního přístroje BrainLab. Trajektorie byly připraveny v programu iPlan též poskytovaném firmou Brainlab. V případě, že byla indikována následná resekce ložiska, byla biopsie provedena též s použitím systému Varioguide ihned po navigované kraniotomii před durotomí k minimalizaci mozkového posunu. Biopsie byly cíleny na maximum poměru Cho/Cr na CSI mapách a též na místa podezřelá z maligní transformace podle standardní strukturální MR (oblasti sycení po kontrastní látce) – Obrázky 2.11 a 2.12.

Histologické vzorky byly fixovány formalínem a odeslány ke zpracování do histopatologické laboratoře, kde byly zpracovány standardní parafinovou technikou. Řezy o tloušťce 5-6 mikronů byly barveny hematoxylinem a eosinem. Studované histologické parametry byly typ a grade tumoru (klasifikováno dle WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th Edition, Lyon, 2007) [90]. Celularita byla hodnocena semikvantitativně na třístupňové škále (1-30, 31-60 a 61+ buněk na 10 HPF – high power field). Dále byla studována prezence či absence nekróz, pseudopalsádového řazení buněk a IDH 1 exprese imunohistochemicky. Počet mitóz byl vztažen na 10 HPF, proliferační aktivita měřená pomocí Ki-67 imunohistochemického barvení byla vypočítána jako procento buněk Ki-67 pozitivních z celkového počtu nádorových buněk na 10 HPF.



Obrázek 2.11 – připravená trajektorie v programu iPLAN.



Obrázek 2.12 – stejná trajektorie, demonstrace cílení na maximum Cho/Cr přeložený metabolických map.

2.3.3. MR vyšetření

MR vyšetření bylo provedeno na přístroji Signa HDx 3,0 T (GE, USA) s osmikanálovou hlavovou cívkou. Skládalo se z 3D T1W sekvence FSPGR, 3D T2W sekvence T2 CUBE a DTI sekvence. Následovala 2D PRESS-CSI spektrometrická sekvence provedená v axiální, koronární či sagitální rovině (dle nejkratšího rozměru ložiska) opakovaná dle potřeby pro pokrytí celého ložiska. Dále bylo doplněno perfusní vyšetření mozku během podání 15 ml kontrastní látky Multihance (Bracco, USA) i. v. a nakonec byla opakována 3D T1W sekvence FSPGR. Vyšetření trvalo 60-90 minut.

Parametry sekvencí byly následující:

3D T1 GRE (FSPGR): TR = 7.8; TE = 3.0, flip angle 20°; 160 vrstev, tloušťka vrstvy 1 mm, matice 256x256, FOV 25,6x25,6 cm²

3D T2W sekvence (T2 CUBE): TR = 2500; TE = 66.9; 180 vrstev, tloušťka vrstvy 1 mm, matice 256x256, FOV 25,6x25,6 cm²

DTI: PGSE-EPI: TR/TE = 12 500; TE = 85,8; 41 axiální vrstva, tloušťka vrstvy 2,4 mm, matice 128x128, FOV 25,6x25,6 cm². DTI data byla měřena ve 30 nekolineárních směrech gradientu s b = 1000 s/mm², snímání doplněno pěti objemy s b = 0 s/mm².

Spektroskopické vyšetření: 2D MRSI sekvence PRESS-CSI, TR = 1600 ms; TE = 144 ms, počet opakování 1,625; tloušťka vrstvy 15 mm, matice 16x16, FOV 12x12 cm². Spektroskopické vyšetření bylo plánováno na tenkých sagitálních 3D T2W obrazech, jejich koronárních rekonstrukcích a na axiálních 3D FSPGR.

Spektroskopická (CSI) data byla měřena pomocí 2D PRESS-CSI sekvence (TE/TR=144ms/1800ms, matice 16x16, FOV=160x160x15) a zpracována v software jSIPRO (<https://www.sites.google.com/site/jsiprotool/>, zero filling 32x32voxels, Hamming k-space filtering) s použitím LCModelu [91]. Metabolické mapy Cr/Cho, Cr/NAA a Cho/NAA byly po výpočtu exportovány do formátu DICOM. Metabolické mapy v DICOM formátu byly nejprve resamplovány s použitím programu FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) do stejného systému koordinát jako strukturální MPRage zobrazení a následně přeloženy MPRage zobrazení pomocí UW Overlay Utilities (<http://sourceforge.net/projects/uw-overlay/>).

2.3.4. Statistická analýza

Korelace mezi studovanými proměnnými byly hodnoceny pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. Spojité proměnné byly porovnávány pomocí t-testů, v případě non-normálního rozdělení dat byly použity neparametrické Mann-Whitney U testy. Kategoriální proměnné byly porovnávány pomocí Fisherova testu, či chí-kvadrát testu, podle vhodnosti. Všechny použité testy byly oboustranné, a jako marker statistické signifikance byla přijata p-hodnota 0.05. Statistické výpočty byly provedeny v programu STATISTICA 12.0 CZ (StatSoft, Tulsa, OK, USA, distribuováno StatSoft ČR s.r.o., Praha, ČR). Analýza ROC křivek byla provedena pomocí webového programu ROC CET (<http://www.rocet.ca/ROC CET/>).

2.3.5. Výsledky

Průměrný věk pacientů byl 44 ± 13 let, v sestavě bylo 32 mužů a 22 žen. U 14 pacientů byla provedena pouze biopsie, u ostatních 40 pacientů bylo po biopsii přistoupeno k resekcímu výkonu. Porušení hematoencefalické bariéry bylo dle strukturálního MR diagnostikováno ve 25 případech (9x ve skupině pouze bioptovaných a 16x ve skupině následně resektovaných tumorů). Ve všech případech byly bioptické vzorky dostatečné kvality k dalšímu histologickému zpracování.

2.3.5.1. Bioptické nálezy

Astrocytární nádor byl diagnostikován z bioptických vzorků z míst maxima poměru Cho/Cr ve 47 případech. Ve zbývajících 7 případech byl diagnostikován tumor oligodendroglální. Vysokostupňový tumor byl zjištěn ve 14 případech, ve zbylých 40 se jednalo o tumor nízkostupňový – Tabulka 2.8.

Typ tumoru	High grade biopsie	High grade biopsie	Součet
	0	1	
Astro	38	9	47
Oligo	2	5	7
Součet	40	14	54

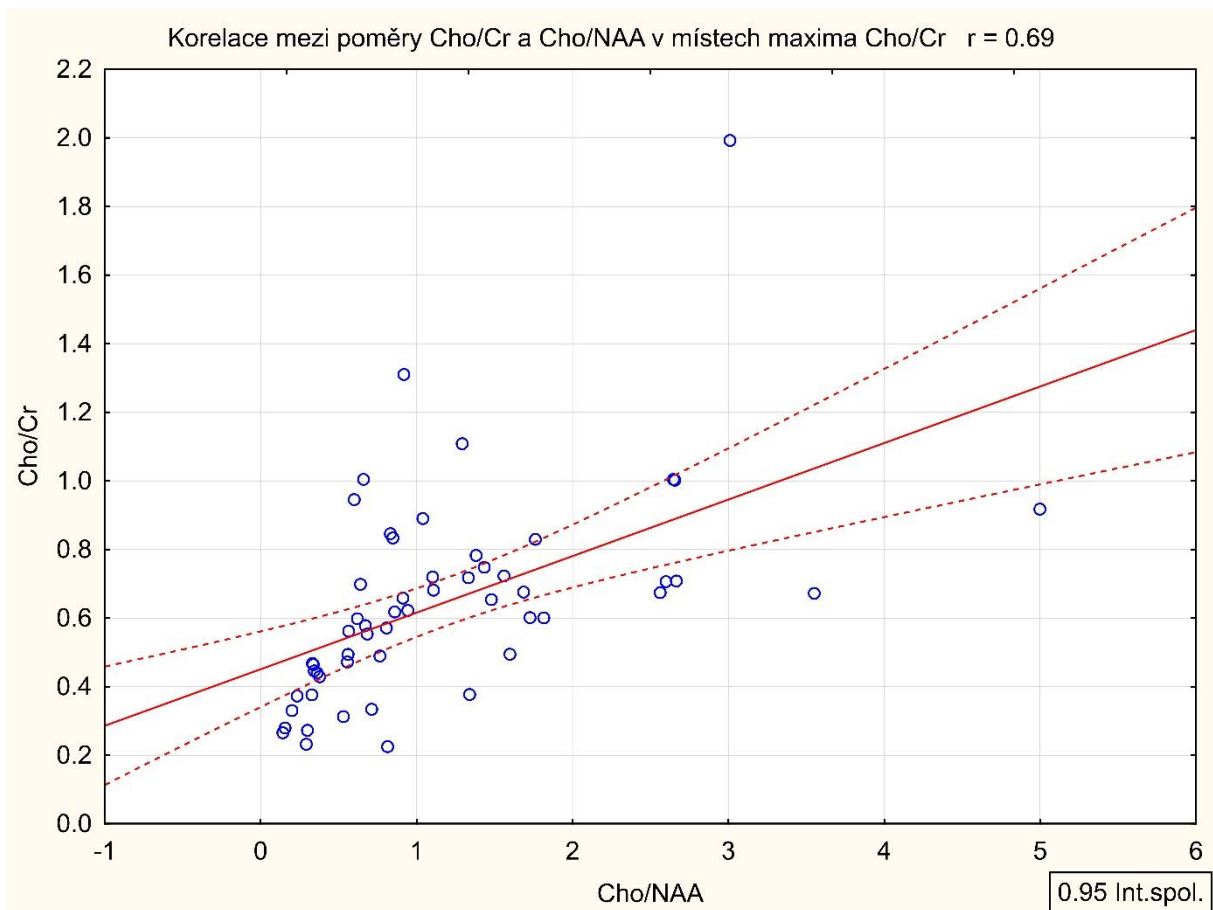
Tabulka 2.8

2.3.5.2. Korelace spektroskopických parametrů

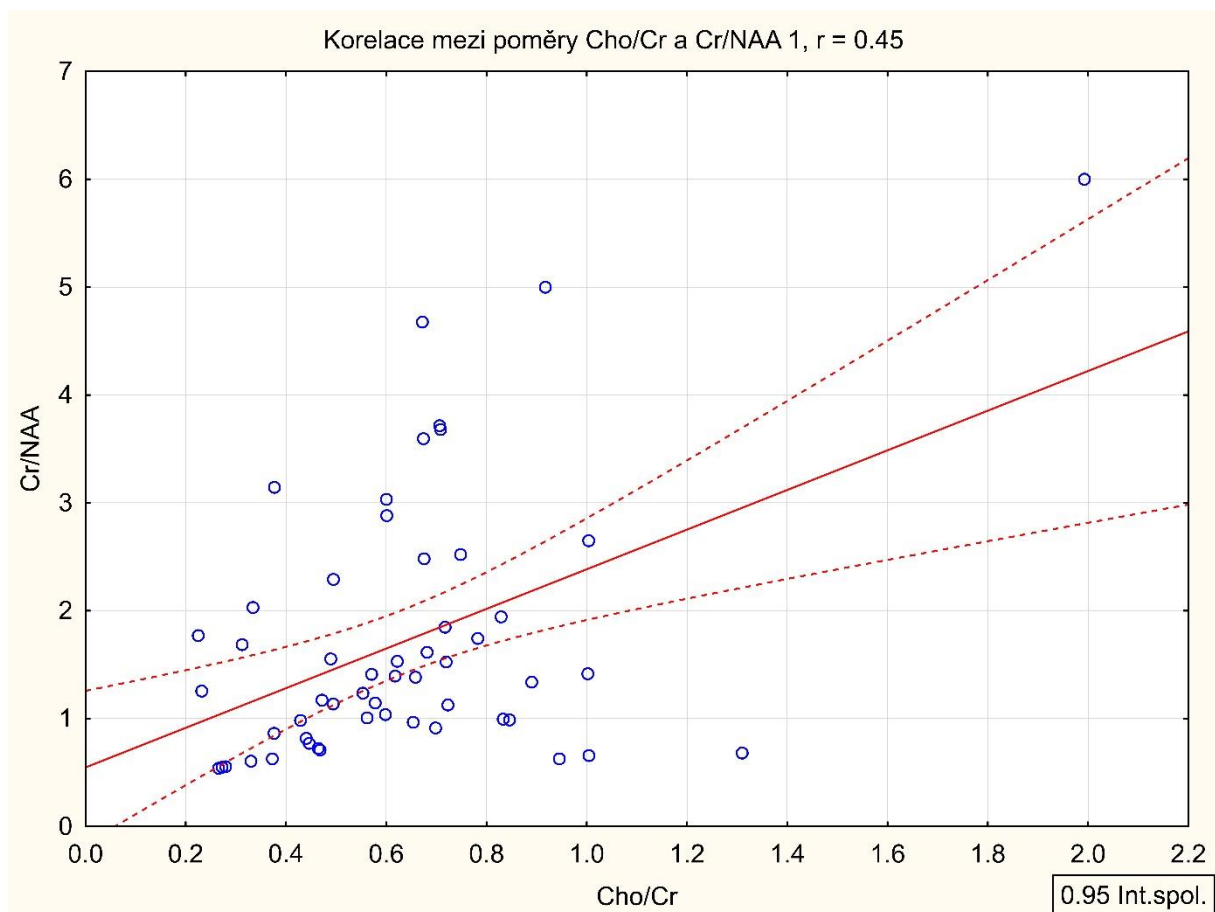
Korelace mezi spektroskopickými poměry Cho/Cr a Cho/NAA v místech maxima Cho/Cr byla významná a silně pozitivní ($r = 0.69$, $p < 0.05$), Obrázek 2.13. Ještě silnější korelace byla dosažena v místech s porušením hematoencefalické bariéry ($r = 0.89$, $p < 0.05$).

Korelace mezi poměry Cho/Cr a Cr/NAA byla rovněž významná, nicméně slabší ($r = 0.45$, $p < 0.05$), Obrázek 2.14.

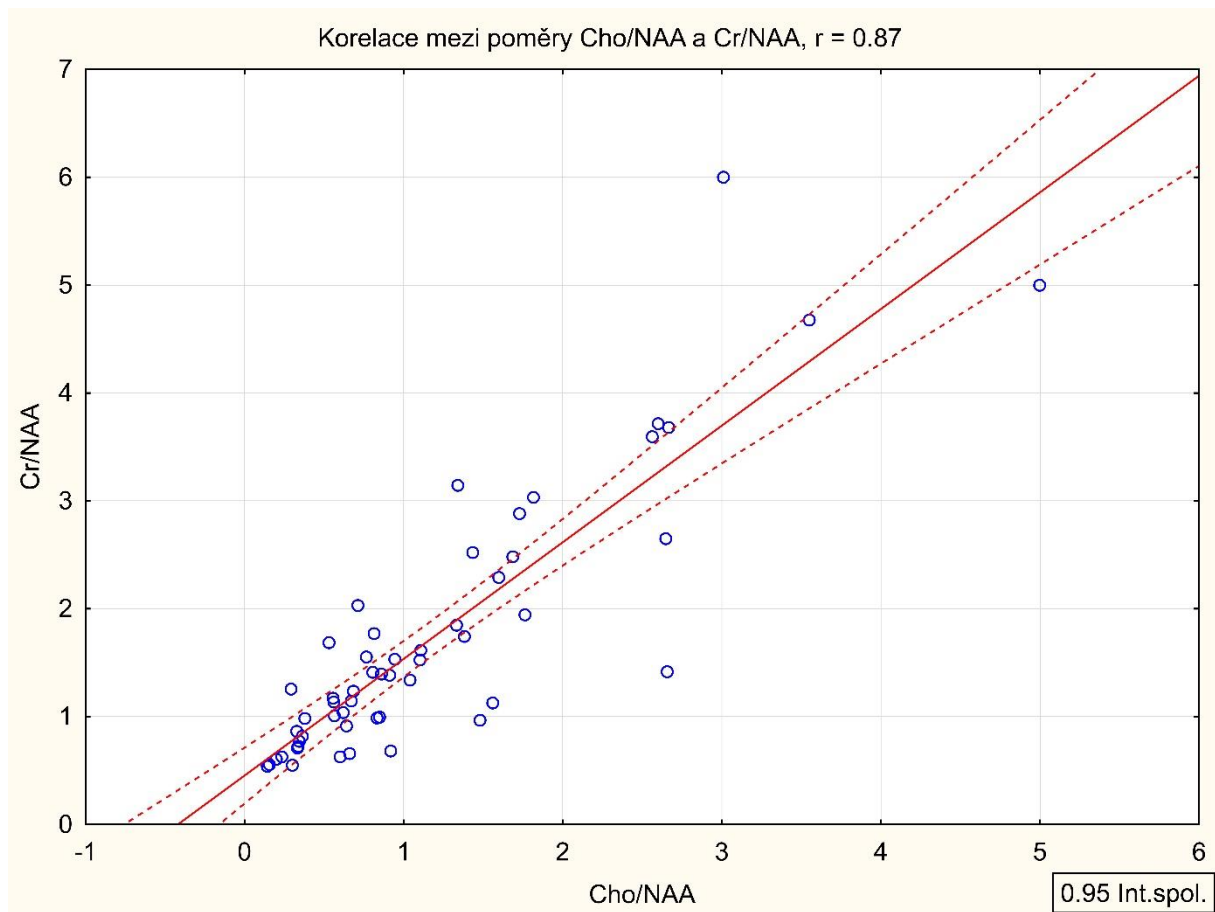
Nejsilnější korelace byla zjištěna mezi poměry Cho/NAA a Cr/NAA ($r = 0.87$, $p < 0.05$), Obrázek 2.15.



Obrázek 2.13 – Korelace mezi poměry Cho/Cr a Cho/NAA v místech maxima Cho/Cr.



Obrázek 2.14 – Korelace mezi poměry Cho/Cr a Cr/NAA.



Obrázek 2.15 – Korelace mezi poměry Cho/NAA a Cr/NAA.

2.3.5.3. Histologické vyšetření resekovaných tumorů

U 40 pacientů bylo po iniciální biopsii pokračováno v resekcčním výkonu. Vysokostupňový nádor byl na základě vyšetření resekatu diagnostikován ve čtrnácti případech, ve 26-ti případech byl diagnostikován tumor nízkostupňový. Rozdělení tumorů dle typu a stupně je uvedeno v tabulce 2.9. Exprese IDH-1 byla zaznamenána u 32 pacientů (80%).

Typ tumoru	High grade	High grade	Součet
	0	1	
Astro	24	10	34
Oligo	2	4	6
Součet	26	14	40

Tabulka 2.9

Na základě předoperační biopsie byl vysokostupňový tumor diagnostikován v deseti případech, tedy diagnostická přesnost byla 90% (36 ze 40), k undergradingu tumoru na základě biopsie došlo ve 4 případech – tabulka 2.10. Ve všech případech se shodoval typ tumoru zjištěný biopticky a z následného resekatu tumoru.

High grade resekat	High grade biopsie	High grade biopsie	Součet
	0	1	
0	26	0	26
1	4	10	14
Součet	30	10	40

Tabulka 2.10

2.3.5.4. Korelace histologických parametrů v bioptickém vzorku a v resekátu tumoru

Korelace histologických parametrů byly zaznamenány pro buněčnost ($r = 0.72$, $p < 0.05$), počet mitos ($r = 0.45$, $p < 0.05$), expresi Ki-67 ($r = 0.80$, $p < 0.05$) a expresi IDH-1 ($r = 0.66$, $p < 0.05$).

2.3.5.5. Srovnání spektroskopických poměrů u nízkostupňových a vysokostupňových tumorů

V Tabulce 2.11 jsou uvedeny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky studovaných spektroskopických poměrů jednotlivých metabolitů. Významný rozdíl byl zaznamenán u poměru Cho/Cr ($p = 0.023$).

Proměnná	Průměr LGG	Průměr HGG	t	sv	p	Sm. Odch. LGG	Sm. Odch. HGG
Cho/Cr	0.55	0.73	-2.30919	38	0.026	0.23	0.23
Cr/NAA	1.64	1.64	-0.00821	38	0.993	1.29	0.87
GPC/NAA	1.12	1.30	-0.50241	38	0.618	1.20	0.71

Tabulka 2.11

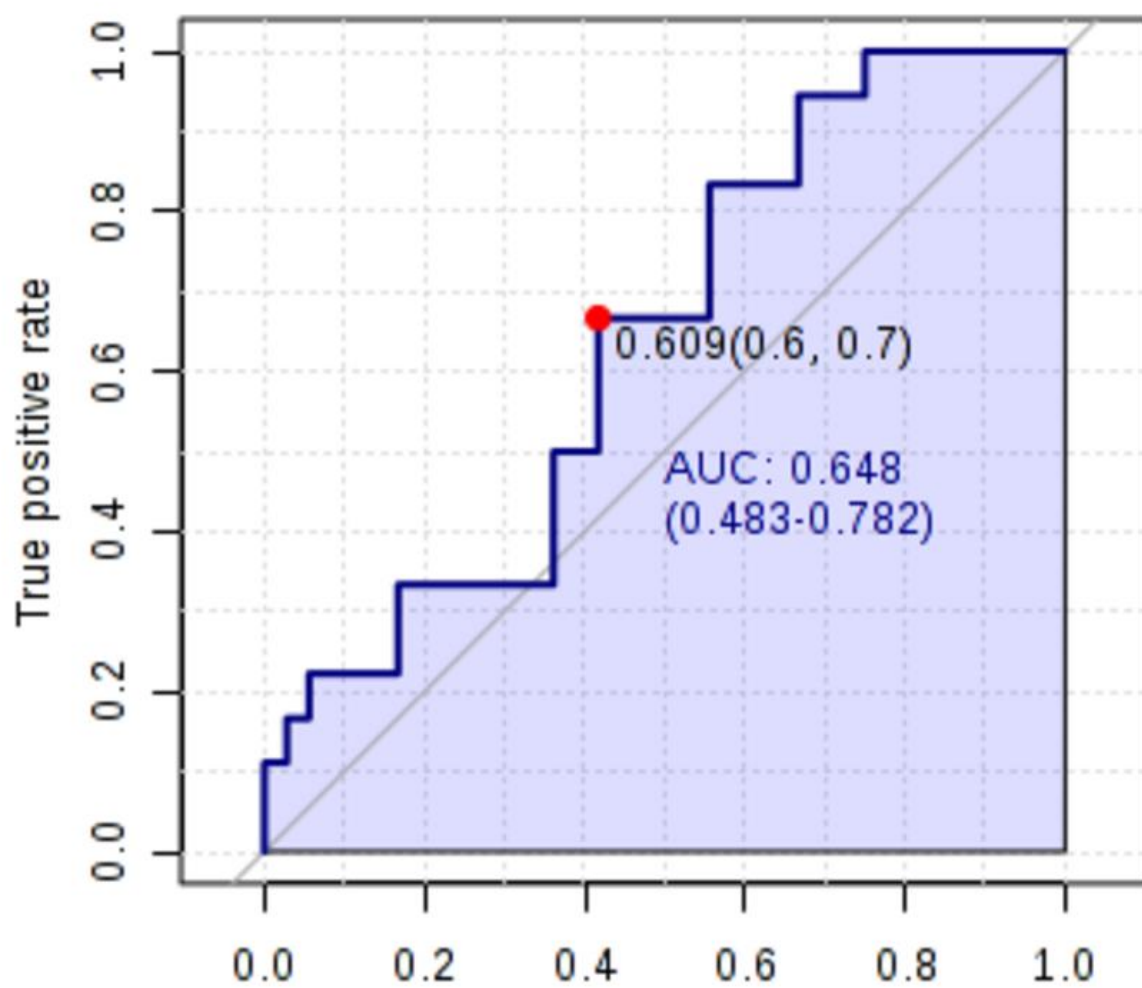
2.3.5.6. ROC analýza studovaných metabolických poměrů

Všechny studované parametry byly podrobeny ROC analýze dle výsledků histologického vyšetření, a určeny senzitivity, specificity a optimální hraniční hodnoty jednotlivých poměrů pro rozlišení mezi nízkostupňovým a vysokostupňovým tumorem.

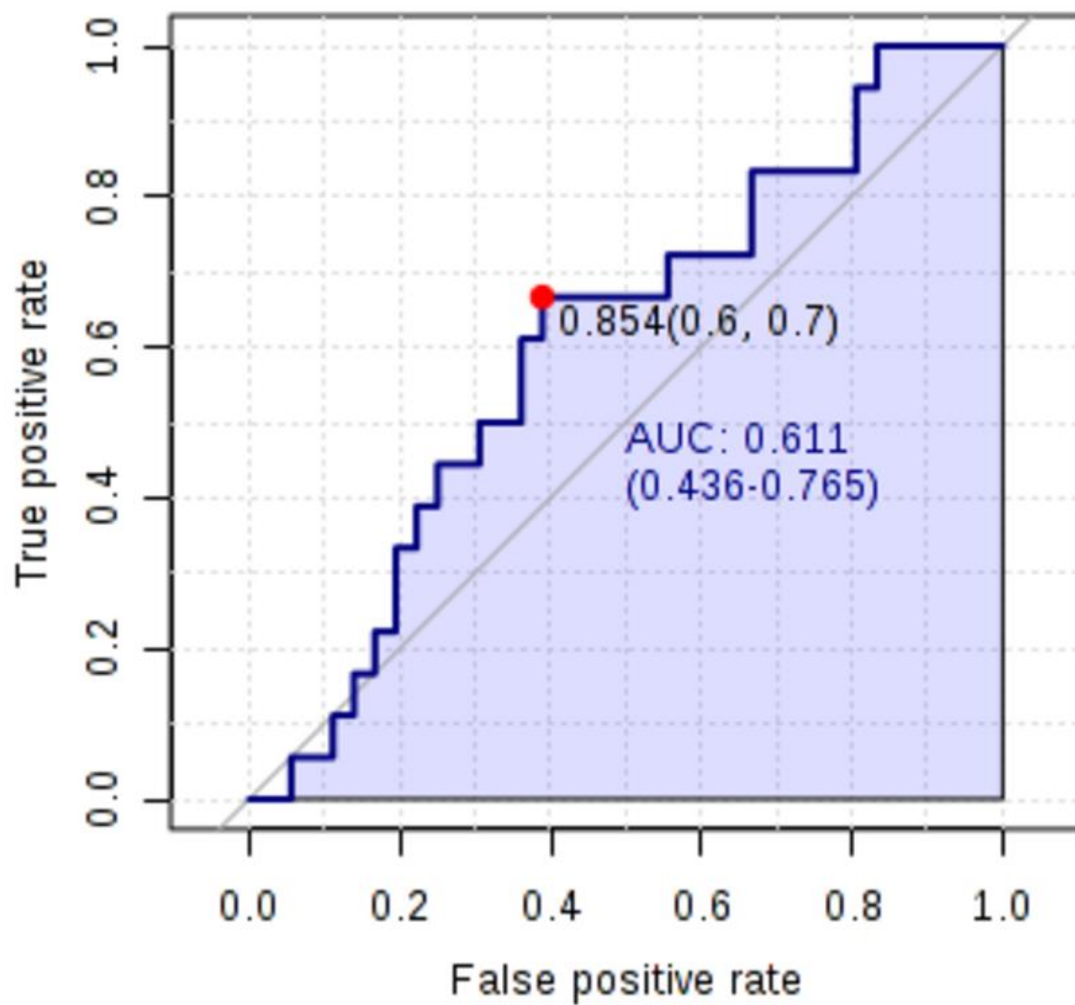
Pro poměr Cho/Cr byla optimální hraniční hodnota pro rozlišení mezi nízkostupňovým a vysokostupňovým tumorem na 0.61 při senzitivě 67% a specificitě 58% (plocha pod křivkou 0.648) – Obrázek 2.16.

Pro poměr Cho/NAA byla optimální hraniční hodnota pro rozlišení mezi nízkostupňovým a vysokostupňovým tumorem na 0.85 při senzitivě 67% a specificitě 61% (plocha pod křivkou 0.611) – Obrázek 2.17.

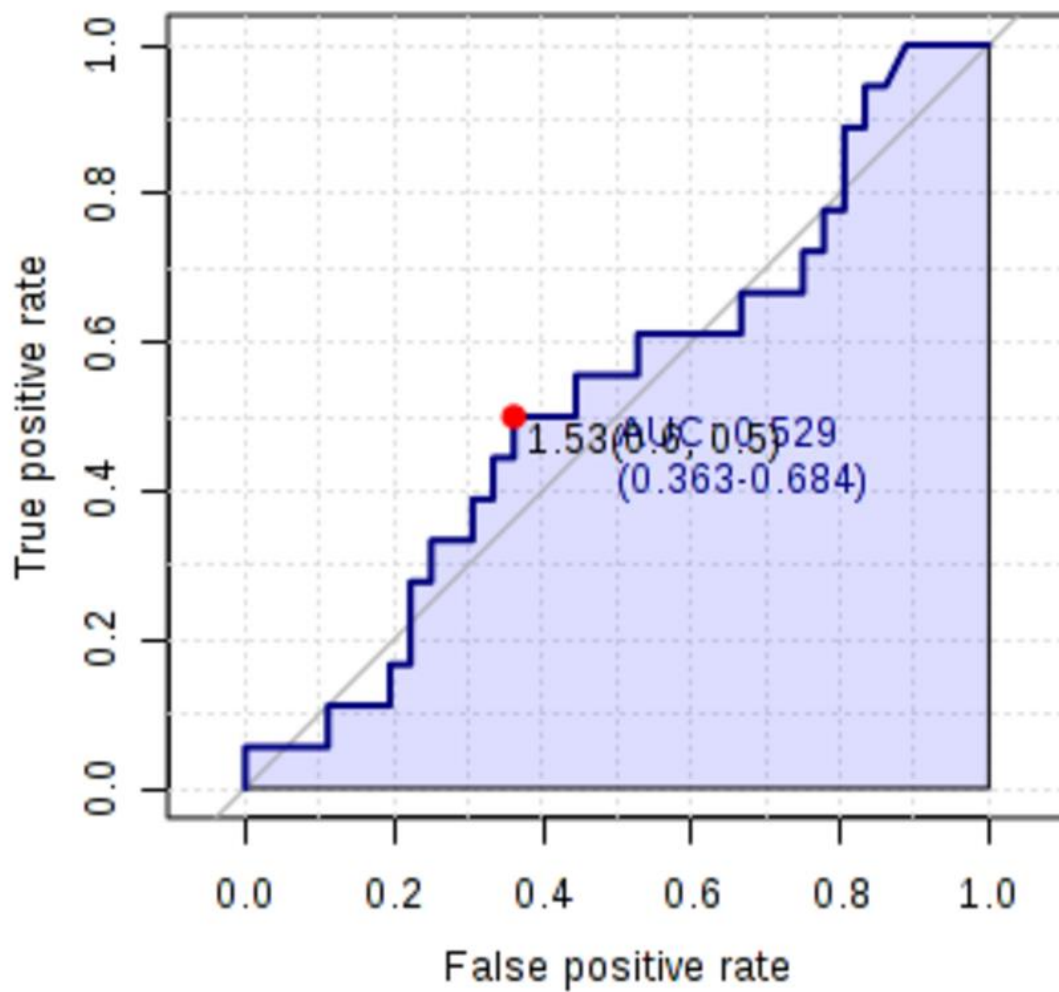
Pro poměr Cr/NAA byly zjištěny nejhorší parametry: optimální hraniční hodnota pro rozlišení mezi nízkostupňovým a vysokostupňovým tumorem byla 1.53 při senzitivě 50% a specificitě 64% (plocha pod křivkou 0.529) – Obrázek 2.18.



Obrázek 2.16 – ROC analýza poměru Cho/Cr.



Obrázek 2.17 – ROC analýza poměru Cho/NAA.



Obrázek 2.18 - ROC analýza poměru Cr/NAA.

2.3.5.7. Analýza senzitivity a specificity LGG vs. HGG

Senzitivita a specificita byla stanovena též pro samostatné porušení hematoencefalické bariéry – Tabulka 2.12. Senzitivita dosahovala 86% a specificita 85%.

Porušení HE bariéry	High grade	High grade	Součet
	0	1	
0	22	2	24
1	4	12	16
Součet	26	14	40

Tabulka 2.12

Při kombinaci přítomnosti porušení hematoencefalické bariéry a spektroskopického vyšetření s výše stanovenými hraničními hodnotami se hodnoty senzitivity a specificity zlepšují na 93% a 88% - Tabulka 2.13.

Spektro pozitivní a syti	High grade	High grade	Součet
	0	1	
0	23	1	24
1	3	13	16
Součet	26	14	40

Tabulka 2.13

2.3.6. Diskuse

Hlavní použitý spektroskopický parametr Cho/Cr je ve shodě s ostatními autory [92, 93]. Navíc tento poměr se ukázal během zpracování jako výhodnější vzhledem k nižší celkové chybě při zpracování spektroskopického signálu. Dalším důvodem pro použití poměru Cho/Cr je fakt, že koncentrace kreatinu je považována za stabilní během procesu upgradingu, na rozdíl od koncentrace cholinu, která vzrůstá [48]. Na druhé straně byla relativní koncentrace cholinu v porovnání s kontralaterální mozkovou tkání nad 0.93 prokázána jako významný negativní prediktor přežití bez progresu u pacientů s gliomem stupňů II a III [94]. Je nutné poznamenat, že poměr Cho/Cr může být zavádějící u pacientů s gliomem čtvrtého stupně, kde je koncentrace kreatinu klesající a koncentrace cholinu může být velmi variabilní [48, 95].

Ve studii provedené Nafem et al. [96] na 46 pacientech s gliomem stupně II – IV se poměr koncentrací Cho/Cr ukázal jako dobře korelující se stupněm tumoru ($r = 0.444$, $p = 0.002$). Podobných výsledků dosáhli Yang et al. [97] na sestavě 17 pacientů s gliomem stupně II – IV. Prokázali dobrou korelaci mezi poměry koncentrací Cho/Cr, Cho/NAA a NAA/Cr a stupněm tumoru.

V této studii byla prokázána silná korelace mezi poměry koncentrací Cho/Cr a Cho/NAA, která naznačuje možnost vzájemné zastupitelnosti těchto poměrů při cílení biopsie gliového tumoru na základě spektroskopického zobrazení léze. Stadlbauer et al. [61] prokázali na sestavě 26 pacientů význam poměru koncentrací Cho/NAA při rozlišení mezi nízkostupňovým a vysokostupňovým gliomem. Jako vhodnou hraniční hodnotu doporučili Cho/NAA = 0.8. Dále byla zjištěna korelace mezi poměrem Cho/NAA a buněčností bioptického vzorku odebraného stereotakticky ze suspektního místa. Navíc byla zjištěna nižší koncentrace kreatinu u tumorů s oligodendroglální komponentou.

Hlavní zjištění této studie jsou silné korelace mezi histologickými parametry (buněčnost, počet mitos, exprese Ki-67) bioptických vzorků a resekovaných tumorů. Tyto korelace jasně ukazují na vhodnost MR spektroskopie při výběru cíle stereobiopsie, zejména u velkých, na strukturální MR heterogenních tumorů, kde přesný výběr cíle může být na základě strukturální MR problematický. Woodworth et al. [98] publikovali sestavu 21 pacientů s gliovým tumorem, ve které dosáhli přesné histologické diagnózy na základě stereobiopsie v porovnání s následným vyšetřením resekátu tumoru v 76% (16 pacientů). Na druhé straně u tumorů s objemem nad 50 ml byla diagnostická přesnost 9x nižší než u tumorů s objemem pod 50 ml. Ve studii Chernova et al. [99] byla MR spektroskopicky navigovaná biopsie a následná resekce provedena u osmnácti pacientů. Kompletní shoda, nebo jen drobné rozdíly v histologických nálezech, byla nalezena u 12 (67%) pacientů. V pěti případech (28%) byla významná diskrepance způsobena podhodnocením stupně tumoru stupně III. V naší studii jsme vysokostupňový tumor diagnostikovali na základě biopsie v deseti případech z celkových 14-ti vysokostupňových

tumorů dle histologického vyšetření resekátu, nízkostupňový tumor byl dle biopsie správně diagnostikován ve všech 26-ti případech. Dospíváme tedy k diagnostické přesnosti MR spektroskopicky cílené biopsie 90% ve shodě s dalšími autory [100].

Kombinace MR spektroskopického vyšetření se strukturální MR přináší senzitivitu 93% a specifitu 88% v porovnání s vyšetřením resekátu tumoru. Tyto hodnoty dobře odpovídají hodnotám publikovaným ve studii Lawa et al. [101] provedené na 160 pacientech s gliovými tumory. Strukturální MR dosahovala senzitivity 72.5% a specifity 65.0%. V kombinaci s metabolickými poměry Cho/Cr, Cho/NAA a relativním mozkovým objemem krve (rCBV) senzitivita vzrostla na 93.3% při jen mírném poklesu specifity na 60.0%.

V této studii byly použity 2D CSI měřící sekvence pro získání MR spekter při pokrytí celého objemu tumoru 1-4 paralelními řezy. 3D CSI přístup má oproti 2D CSI výhodu v lepší lokalizaci spekter. Nicméně hlavní limitací použití 3D CSI přístupu se ukazuje být signifikantně delší akviziční čas, který je, při současných možnostech v rámci MR protokolu, neakceptovatelný.

2.3.7. Závěry

- Byly zjištěny silné korelace mezi jednotlivými spektroskopickými poměry.
- Byly zjištěny silné korelace mezi histologickými parametry biopsických vzorků odebraných z míst maxima poměru Cho/Cr a histologickými parametry vyšetřených resekátů.
- Diagnostická přesnost MR spektroskopické biopsie byla 90%
- Senzitivita a specifita kombinace MR spektroskopického a strukturálního vyšetření dosahuje 93% a 88%.

3. Souhrnné závěry

- Byla ověřena bezrámová stereobiopsie systémem Varioguide jako bezpečná metoda odběru tkáňového vzorku při mozkové biopsii.
- Diagnostický výtěžek dosažený touto metodou je 80.4%, resp. 93.1%.
- Jediným identifikovaným prediktorem výtěžnosti biopsie je objem ložiska nad 1 cm³.
- Procento symptomatických krvácivých komplikací při užití systému Varioguide je přijatelné, v publikovaných mezích.
- Srovnání přesnosti bezrámové stereotaxe systémem Varioguide a klasické rámové stereotaxe přináší podobnou přesnost umístění bioptické jehly i diagnostický výtěžek.
- Bezrámová stereotaxe je lépe přijímána pacienty.
- MR spektroskopické vyšetření bylo prokázáno jako vhodné u plánování stereotaktické biopsie z mozkových gliomů.
- Byly zjištěny silné korelace mezi jednotlivými spektroskopickými poměry.
- Byly zjištěny silné korelace mezi histologickými parametry bioptických vzorků odebraných z míst maxima poměru Cho/Cr a histologickými parametry vyšetřených vzorků resektovaných tumorů.
- Dosažená diagnostická přesnost MR spektroskopické biopsie byla 90% v porovnání s histologickými vzorky resektovaných tumorů.
- Byly stanoveny optimální hraniční hodnoty pro poměry koncentrací metabolitů pomocí ROC analýzy.
- Senzitivita a specifita kombinace MR spektroskopického a strukturálního vyšetření dosahovala 93% a 88%.

4. Literatura

1. Geppert, M., et al., *Glucocorticoid therapy obscures the diagnosis of cerebral lymphoma*. Acta Neuropathol, 1990. **80**(6): p. 629-34.
2. Herrlinger, U., et al., *Primary central nervous system lymphoma: from clinical presentation to diagnosis*. J Neurooncol, 1999. **43**(3): p. 219-26.
3. Baraniskin, A., et al., *Current strategies in the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system*. Br J Haematol, 2012. **156**(4): p. 421-32.
4. Chrastina, J., et al., *[The Impact of Corticotherapy on the Diagnostic Yield of Stereotactic Biopsy in Patients with Brain Lymphoma]*. Klin Onkol, 2017. **30**(6): p. 437-442.
5. Manoj, N., et al., *Central nervous system lymphoma: patterns of incidence in Indian population and effect of steroids on stereotactic biopsy yield*. Neurol India, 2014. **62**(1): p. 19-25.
6. Lobao, C.A., et al., *Cerebral biopsy: comparison between frame-based stereotaxy and neuronavigation in an oncology center*. Arq Neuropsiquiatr, 2009. **67**(3B): p. 876-81.
7. Amin, D.V., et al., *Image-guided frameless stereotactic needle biopsy in awake patients without the use of rigid head fixation*. J Neurosurg, 2011. **114**(5): p. 1414-20.
8. Bekelis, K., et al., *Frameless robotically targeted stereotactic brain biopsy: feasibility, diagnostic yield, and safety*. J Neurosurg, 2012. **116**(5): p. 1002-6.
9. Sutherland, G.R., et al., *The evolution of neuroArm*. Neurosurgery, 2013. **72** Suppl 1: p. 27-32.
10. Mohyeldin, A. and J.B. Elder, *Stereotactic Biopsy Platforms with Intraoperative Imaging Guidance*. Neurosurg Clin N Am, 2017. **28**(4): p. 465-475.
11. Manjila, S., et al., *Real-Time Ultrasound-Guided Catheter Navigation for Approaching Deep-Seated Brain Lesions: Role of Intraoperative Neurosonography with and without Fusion with Magnetic Resonance Imaging*. Pediatr Neurosurg, 2017. **52**(2): p. 80-86.
12. Verburg, N., et al., *In Vivo Accuracy of a Frameless Stereotactic Drilling Technique for Diagnostic Biopsies and Stereoelectroencephalography Depth Electrodes*. World Neurosurg, 2016. **87**: p. 392-8.
13. Verploegh, I.S., et al., *Contemporary frameless intracranial biopsy techniques: Might variation in safety and efficacy be expected?* Acta Neurochir (Wien), 2015. **157**(11): p. 2011-6; discussion 2016.
14. Patil, A.A., *A modified stereotactic frame as an instrument holder for frameless stereotaxis: Technical note*. Surg Neurol Int, 2010. **1**: p. 62.
15. Fukaya, C., et al., *Nexframe frameless stereotaxy with multitract microrecording: accuracy evaluated by frame-based stereotactic X-ray*. Stereotact Funct Neurosurg, 2010. **88**(3): p. 163-8.
16. Ringel, F., et al., *VarioGuide: a new frameless image-guided stereotactic system--accuracy study and clinical assessment*. Neurosurgery, 2009. **64**(5 Suppl 2): p. 365-71; discussion 371-3.
17. Woodworth, G.F., et al., *Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique*. J Neurosurg, 2006. **104**(2): p. 233-7.
18. Dammers, R., et al., *Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques*. Acta Neurochir (Wien), 2008. **150**(1): p. 23-9.
19. Bradac, O., et al., *Accuracy of VarioGuide frameless stereotactic system against Frame based stereotaxy: Prospective randomized single-centre study*. World Neurosurg, 2017.
20. Khatab, S., W. Spliet, and P.A. Woerdeman, *Frameless image-guided stereotactic brain biopsies: emphasis on diagnostic yield*. Acta Neurochir (Wien), 2014. **156**(8): p. 1441-50.
21. Louis, D.N. and A. von Deimling, *Grading of diffuse astrocytic gliomas: Broders, Kernohan, Zulch, the WHO... and Shakespeare*. Acta Neuropathol, 2017. **134**(4): p. 517-520.
22. Lym, R.L., et al., *Completeness and concordancy of WHO grade assignment for brain and central nervous system tumors in the United States, 2004-2011*. J Neurooncol, 2015. **123**(1): p. 43-51.
23. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol, 2016. **131**(6): p. 803-20.

24. Kramar, F., et al., *Genetické a epigenetické faktory podmiňující vznik a prognózu mozkových gliomů – souhrn současných poznatků*. Cesk Slov Neurol N, 2016. **79**(4): p. 400-405.
25. Kramar, F., et al., *IDH1/2 Mutation and MGMT Promoter Methylation - the Relevant Survival Predictors in Czech Patients with Brain Gliomas*. Folia Biol (Praha), 2016. **62**(5): p. 194-202.
26. Quick-Weller, J., et al., *"Two is not enough" - Impact of the number of tissue samples obtained from stereotactic brain biopsies in suspected glioblastoma*. J Clin Neurosci, 2018. **47**: p. 311-314.
27. DeWitt, J.C., et al., *Cost-effectiveness of IDH testing in diffuse gliomas according to the 2016 WHO classification of tumors of the central nervous system recommendations*. Neuro Oncol, 2017. **19**(12): p. 1640-1650.
28. Zoeller, G.K., et al., *Outcomes and management strategies after nondiagnostic stereotactic biopsies of brain lesions*. Stereotact Funct Neurosurg, 2009. **87**(3): p. 174-81.
29. Frati, A., et al., *Frameless stereotactic cerebral biopsy: our experience in 296 cases*. Stereotact Funct Neurosurg, 2011. **89**(4): p. 234-45.
30. Shooman, D., A. Belli, and P.L. Grundy, *Image-guided frameless stereotactic biopsy without intraoperative neuropathological examination*. J Neurosurg, 2010. **113**(2): p. 170-8.
31. Schulder, M. and D. Spiro, *Intraoperative MRI for stereotactic biopsy*. Acta Neurochir Suppl, 2011. **109**: p. 81-7.
32. Tanaka, S., et al., *Increased frameless stereotactic accuracy with high-field intraoperative magnetic resonance imaging*. Neurosurgery, 2012. **71**(2 Suppl Operative): p. ons321-7; discussion ons327-8.
33. Bradac, O., et al., *Recognition of anaplastic foci within low-grade gliomas using MR spectroscopy*. Br J Neurosurg, 2014. **28**(5): p. 631-6.
34. Gempt, J., et al., *Frameless image-guided stereotaxy with real-time visual feedback for brain biopsy*. Acta Neurochir (Wien), 2012. **154**(9): p. 1663-7.
35. Widhalm, G., et al., *Strong 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence is a novel intraoperative marker for representative tissue samples in stereotactic brain tumor biopsies*. Neurosurg Rev, 2012. **35**(3): p. 381-91; discussion 391.
36. Thien, A., et al., *Investigation of the usefulness of fluorescein sodium fluorescence in stereotactic brain biopsy*. Acta Neurochir (Wien), 2018. **160**(2): p. 317-324.
37. Grimm, F., et al., *Blurring the boundaries between frame-based and frameless stereotaxy: feasibility study for brain biopsies performed with the use of a head-mounted robot*. J Neurosurg, 2015. **123**(3): p. 737-42.
38. Marcus, H.J., et al., *Robot-assisted stereotactic brain biopsy: systematic review and bibliometric analysis*. Childs Nerv Syst, 2018.
39. Dlaka, D., et al., *Brain biopsy performed with the RONNA G3 system: a case study on using a novel robotic navigation device for stereotactic neurosurgery*. Int J Med Robot, 2018. **14**(1).
40. Fomenko, A. and D. Serletis, *Robotic Stereotaxy in Cranial Neurosurgery: A Qualitative Systematic Review*. Neurosurgery, 2017.
41. Maddahi, Y., et al., *Treatment of Glioma Using neuroArm Surgical System*. Biomed Res Int, 2016. **2016**: p. 9734512.
42. Kronreif, G., et al., *Evaluation of robotic assistance in neurosurgical applications*. J Robot Surg, 2012. **6**(1): p. 33-9.
43. Li, G., et al., *Robotic system for MRI-guided stereotactic neurosurgery*. IEEE Trans Biomed Eng, 2015. **62**(4): p. 1077-88.
44. Mert, A., et al., *Introduction of a standardized multimodality image protocol for navigation-guided surgery of suspected low-grade gliomas*. Neurosurg Focus, 2015. **38**(1): p. E4.
45. Wang, W., et al., *Evaluation of the diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in brain tumors: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e112577.
46. Guzman-De-Villoria, J.A., et al., *Added value of advanced over conventional magnetic resonance imaging in grading gliomas and other primary brain tumors*. Cancer Imaging, 2014. **14**: p. 35.
47. Rao, P.J., et al., *Preoperative magnetic resonance spectroscopy improves diagnostic accuracy in a series of neurosurgical dilemmas*. Br J Neurosurg, 2013. **27**(5): p. 646-53.

48. Bulik, M., et al., *Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading*. Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(2): p. 146-53.
49. Callot, V., et al., *(1)H MR spectroscopy of human brain tumours: a practical approach*. Eur J Radiol, 2008. **67**(2): p. 268-74.
50. Galanaud, D., et al., *Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma*. J Neurosurg, 2003. **98**(2): p. 269-76.
51. Horska, A. and P.B. Barker, *Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging*. Neuroimaging Clin N Am, 2010. **20**(3): p. 293-310.
52. Lai, P.H., et al., *Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(8): p. 1369-77.
53. Zhang, H., et al., *Role of magnetic resonance spectroscopy for the differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Radiol, 2014. **83**(12): p. 2181-9.
54. Karim, A.B., et al., *Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. **52**(2): p. 316-24.
55. Stupp, R., et al., *High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. v190-3.
56. Venkatesh, S.K., et al., *Spectroscopic increase in choline signal is a nonspecific marker for differentiation of infective/inflammatory from neoplastic lesions of the brain*. J Magn Reson Imaging, 2001. **14**(1): p. 8-15.
57. Moller-Hartmann, W., et al., *Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions*. Neuroradiology, 2002. **44**(5): p. 371-81.
58. Yamasaki, F., et al., *Detection and differentiation of lactate and lipids by single-voxel proton MR spectroscopy*. Neurosurg Rev, 2005. **28**(4): p. 267-77.
59. McKnight, T.R., et al., *Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within Grades II and III gliomas*. J Neurosurg, 2007. **106**(4): p. 660-6.
60. Meyerand, M.E., et al., *Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(1): p. 117-23.
61. Stadlbauer, A., et al., *Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging*. Radiology, 2006. **238**(3): p. 958-69.
62. Giese, H., et al., *Precision of navigated stereotactic probe implantation into the brainstem*. J Neurosurg Pediatr, 2010. **5**(4): p. 350-9.
63. Bjartmarz, H. and S. Rehncrona, *Comparison of accuracy and precision between frame-based and frameless stereotactic navigation for deep brain stimulation electrode implantation*. Stereotact Funct Neurosurg, 2007. **85**(5): p. 235-42.
64. Kelman, C., et al., *Analysis of stereotactic accuracy of the cosman-robert-wells frame and nexframe frameless systems in deep brain stimulation surgery*. Stereotact Funct Neurosurg, 2010. **88**(5): p. 288-95.
65. Konrad, P.E., et al., *Customized, miniature rapid-prototype stereotactic frames for use in deep brain stimulator surgery: initial clinical methodology and experience from 263 patients from 2002 to 2008*. Stereotact Funct Neurosurg, 2011. **89**(1): p. 34-41.
66. Walton, L., et al., *Stereotactic localization with magnetic resonance imaging: a phantom study to compare the accuracy obtained using two-dimensional and three-dimensional data acquisitions*. Neurosurgery, 1997. **41**(1): p. 131-7; discussion 137-9.
67. Walton, L., et al., *Accuracy of stereotactic localisation using magnetic resonance imaging: a comparison between two- and three-dimensional studies*. Stereotact Funct Neurosurg, 1996. **66 Suppl 1**: p. 49-56.
68. Quinones-Hinojosa, A., et al., *Assessment of image guided accuracy in a skull model: comparison of frameless stereotaxy techniques vs. frame-based localization*. J Neurooncol, 2006. **76**(1): p. 65-70.

69. Maciunas, R.J., R.L. Galloway, Jr., and J.W. Latimer, *The application accuracy of stereotactic frames*. Neurosurgery, 1994. **35**(4): p. 682-94; discussion 694-5.
70. Galloway, R.L., Jr., R.J. Maciunas, and J.W. Latimer, *The accuracies of four stereotactic frame systems: an independent assessment*. Biomed Instrum Technol, 1991. **25**(6): p. 457-60.
71. Dorward, N.L., et al., *Accuracy of true frameless stereotaxy: in vivo measurement and laboratory phantom studies. Technical note*. J Neurosurg, 1999. **90**(1): p. 160-8.
72. Henderson, J.M., *Frameless localization for functional neurosurgical procedures: a preliminary accuracy study*. Stereotact Funct Neurosurg, 2004. **82**(4): p. 135-41.
73. Paraskevopoulos, D., et al., *Comparative study of application accuracy of two frameless neuronavigation systems: experimental error assessment quantifying registration methods and clinically influencing factors*. Neurosurg Rev, 2010. **34**(2): p. 217-28.
74. Steinmeier, R., et al., *Factors influencing the application accuracy of neuronavigation systems*. Stereotact Funct Neurosurg, 2000. **75**(4): p. 188-202.
75. Hoelper, B.M., et al., *Enhancing accuracy of magnetic resonance image fusion by defining a volume of interest*. Neuroradiology, 2003. **45**(11): p. 804-9.
76. Mirzadeh, Z., et al., *Validation of CT-MRI fusion for intraoperative assessment of stereotactic accuracy in DBS surgery*. Mov Disord, 2014. **29**(14): p. 1788-95.
77. Coenen, V.A., et al., *Minimizing brain shift during functional neurosurgical procedures - a simple burr hole technique that can decrease CSF loss and intracranial air*. Cent Eur Neurosurg, 2011. **72**(4): p. 181-5.
78. De Momi, E., et al., *A method for the assessment of time-varying brain shift during navigated epilepsy surgery*. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2016. **11**(3): p. 473-81.
79. Allouch, H., et al., *Real-time ultrasound monitoring during intracranial needle biopsies: operative results and detection of complications in 100 cases*. World Neurosurg, 2014. **82**(1-2): p. 202-6.
80. Grossman, R., et al., *Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies*. Acta Neurochir (Wien), 2005. **147**(6): p. 627-31; discussion 631.
81. Dorward, N.L., et al., *The advantages of frameless stereotactic biopsy over frame-based biopsy*. Br J Neurosurg, 2002. **16**(2): p. 110-8.
82. Barnett, G.H., D.W. Miller, and J. Weisenberger, *Frameless stereotaxy with scalp-applied fiducial markers for brain biopsy procedures: experience in 218 cases*. J Neurosurg, 1999. **91**(4): p. 569-76.
83. Waters, J.D., et al., *Diagnostic yield of stereotactic needle-biopsies of sub-cubic centimeter intracranial lesions*. Surg Neurol Int, 2013. **4**(Suppl 3): p. S176-81.
84. Chrastina, J., et al., *Úloha stereotaktické biopsie v diagnostice tumoru mozku*. Onkologie, 2011. **5**(1): p. 49-52.
85. Gralla, J., et al., *Frameless stereotactic brain biopsy procedures using the Stealth Station: indications, accuracy and results*. Zentralbl Neurochir, 2003. **64**(4): p. 166-70.
86. Ali, Z., et al., *A review of perioperative complications during frameless stereotactic surgery: our institutional experience*. J Anesth, 2009. **23**(3): p. 358-62.
87. Niemi, T. and E. Armstrong, *Thromboprophylactic management in the neurosurgical patient with high risk for both thrombosis and intracranial bleeding*. Curr Opin Anaesthesiol, 2010. **23**(5): p. 558-63.
88. Niemi, T., et al., *The Janus face of thromboprophylaxis in patients with high risk for both thrombosis and bleeding during intracranial surgery: report of five exemplary cases*. Acta Neurochir (Wien), 2009. **151**(10): p. 1289-94.
89. Salmaggi, A., et al., *Perioperative thromboprophylaxis in patients with craniotomy for brain tumours: a systematic review*. J Neurooncol, 2013. **113**(2): p. 293-303.
90. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Acta Neuropathol, 2007. **114**(2): p. 97-109.
91. Provencher, S.W., *Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra*. Magn Reson Med, 1993. **30**(6): p. 672-9.

92. Howe, F.A., et al., *Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy*. Magn Reson Med, 2003. **49**(2): p. 223-32.
93. Pamir, M.N., et al., *Intraoperative magnetic resonance spectroscopy for identification of residual tumor during low-grade glioma surgery*. J Neurosurg, 2013.
94. Hattingen, E., et al., *(1)H MRSI and progression-free survival in patients with WHO grades II and III gliomas*. Neurol Res, 2010. **32**(6): p. 593-602.
95. Wang, Q., et al., *The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis*. Eur Radiol, 2015.
96. Nafe, R., et al., *Preoperative proton-MR spectroscopy of gliomas--correlation with quantitative nuclear morphology in surgical specimen*. J Neurooncol, 2003. **63**(3): p. 233-45.
97. Yang, D., et al., *Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI*. Neuroradiology, 2002. **44**(8): p. 656-66.
98. Woodworth, G., et al., *Accuracy of frameless and frame-based image-guided stereotactic brain biopsy in the diagnosis of glioma: comparison of biopsy and open resection specimen*. Neurol Res, 2005. **27**(4): p. 358-62.
99. Chernov, M.F., et al., *Spectroscopy-supported frame-based image-guided stereotactic biopsy of parenchymal brain lesions: comparative evaluation of diagnostic yield and diagnostic accuracy*. Clin Neurol Neurosurg, 2009. **111**(6): p. 527-35.
100. Yao, C., et al., *The clinical utility of multimodal MR image-guided needle biopsy in cerebral gliomas*. Int J Neurosci, 2015.
101. Law, M., et al., *Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging*. AJNR Am J Neuroradiol, 2003. **24**(10): p. 1989-98.

5. Přehled literatury autora k tématu

BRADÁČ, Ondřej; ŠTEKLÁČOVÁ, Anna; NEBŘENSKÁ, Katerřina; et al. : Accuracy of VarioGuide Frameless Stereotactic System Against Frame-Based Stereotaxy: Prospective, Randomized, Single-Center Study. WORLD NEUROSURGERY , Volume: 104, Pages: 831-840, Published: AUG 2017, ISSN: 1878-8750, IF 2.592,

BRADÁČ, Ondřej; VRÁNA, Jiří; JÍRŮ, Filip; et al. : Recognition of anaplastic foci within low-grade gliomas using MR spectroscopy. BRITISH JOURNAL OF NEUROSURGERY, Volume: 28, Issue: 5, Pages: 631-636, Published: OCT 2014, ISSN: 0268-8697, IF 1.051,

BRADÁČ, Ondřej; ŠTEKLÁČOVÁ, Anna; KRAMÁŘ, Filip; et al.: Stereotactic Brain Biopsies Using Varioguide System-101 Cases Experience. CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE , Volume: 79, Issue: 5, Pages: 579-584, Published: 2016, ISSN: 1210-7859, IF 0.368

BRADÁČ, Ondřej; ŠTEKLÁČOVÁ, Anna; KRAMÁŘ, Filip; et al.: Brain biopsy in 10 key points - what can a neurologist expect from the neurosurgeon and the neuropathologist?. CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE Volume: 81 Issue: 2 Pages: 229-234 Published: 2018, ISSN: 1210-7859, IF 0.368

KRAMÁŘ, Filip; MINAŘÍK, M.; BENEŠOVÁ, L.; HALKOVÁ, T.; NETUKA, David; BRADÁČ, Ondřej; BENEŠ, Vladimír: IDH1/2 Mutation and MGMT Promoter Methylation - the Relevant Survival Predictors in Czech Patients with Brain Gliomas. FOLIA BIOLOGICA, Volume: 62 , Issue: 5, Pages: 194-202, Published: 2016, ISSN: 0015-5500, IF 0.939

KRAMÁŘ, Filip; MINAŘÍK, M.; BELŠÁNOVÁ, B.; HALKOVÁ, T.; BRADÁČ, Ondřej; NETUKA, David; BENEŠ, Vladimír: Genetic and Epigenetic Factors Affecting Development and Prognosis of Brain Gliomas - a Review of Current Knowledge. CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE , Volume: 79, Issue: 4, Pages: 400-405, Published: 2016, ISSN: 1210-7859, IF 0.368