

"Usporedba obilježja liječenih bolesnika s glioblastomom velikog mozga različite duljine preživljavanja"

Gvozdanović, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:453564>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Lea Gvozdanović

USPOREDBA OBILJEŽJA LIJEČENIH
BOLESNIKA S GLIOBLASTOMOM
VELIKOG MOZGA RAZLIČITE
DULJINE PREŽIVLJAVANJA

Diplomski rad

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Lea Gvozdanović

USPOREDBA OBILJEŽJA LIJEČENIH
BOLESNIKA S GLIOBLASTOMOM
VELIKOG MOZGA RAZLIČITE
DULJINE PREŽIVLJAVANJA

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren na Klinici za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Ivan Hećimović, dr. med.

Rad ima 41 list, 12 tablica i 5 slika.

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru, prof. prim. dr. sc. Ivanu Hećimoviću, dr. med., na stručnim savjetima, usmjeravanju i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Od srca zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj potpori, razumijevanju i ljubavi.

Osim toga, zahvaljujem svima koji su mi na bilo koji način pomogli za vrijeme studiranja te pri izradi diplomskog rada.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA	III
POPIS TABLICA	IV
POPIS SLIKA	V
1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija	1
1.2. Etiologija	2
1.3. Patohistologija	2
1.3.1. Klasifikacija tumora	3
1.3.2. Primarni i sekundarni GBM	5
1.3.3. Lokalizacija tumora	6
1.4. Klinička slika	7
1.5. Neuroradiološka analiza	7
1.6. Liječenje	7
1.6.1. Metode neurokirurškog liječenja	8
1.6.2. Onkološko liječenje	8
1.6.3. Ciljana terapija	9
1.7. Prognoza	9
2. CILJ	11
3. ISPITANICI I METODE	12
4. REZULTATI	14
4.1. Osnovna obilježja ispitanika	14
4.2. Karakteristike tumora	15
4.3. Vrsta operativnog zahvata i postoperativno onkološko liječenje	16
4.4. Kratkoročno preživljenje s obzirom na kliničke i radiološke pokazatelje	19
4.5. Dugoročno preživljenje s obzirom na kliničke i radiološke pokazatelje	21
5. RASPRAVA	25
5.1. Preživljenje ispitanika ovisno o kliničkim pokazateljima	25
5.1.1. Spol ispitanika	25
5.1.2. Dob ispitanika	26
5.1.3. Prijeoperacijska KPS vrijednost	26
5.1.4. Opseg kirurške resekcije	27
5.1.5. Postoperativno onkološko liječenje	28

5.2.	Preživljenje ispitanika ovisno o radiološkim pokazateljima	29
5.2.1.	Lokalizacija i veličina tumora	29
5.2.2.	Tumorske ciste	30
5.2.3.	Centralna nekroza tumora i intratumoralno krvarenje	30
6.	ZAKLJUČAK	32
7.	SAŽETAK	33
8.	SUMMARY	34
9.	LITERATURA	35
10.	ŽIVOTOPIS	41

POPIS KRATICA

CT	kompjutorizirana tomografija (prema engl. <i>Computed Tomography</i>)
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (prema engl. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DWI	difuzijski mjerena snimka (prema engl. <i>Diffusion-Weighted Image</i>)
FLAIR	metoda snimanja magnetskom rezonancijom kod koje se postiže potiskivanje signala vode (prema engl. <i>fluid-attenuated inversion recovery</i>)
GBM	multiformni glioblastom (prema lat. <i>Glioblastoma multiforme</i>)
IDH1	izocitrat dehidrogenaza 1
KPS	skala procjene kliničko-neurološkog statusa prema Karnofskom (prema engl. <i>Karnofsky Performance Score</i>)
MGMT	O ⁶ -metilgvanin DNA metiltransferaza
MR	magnetska rezonancija
NAA	N-acetil aspartat
PCV	onkološka terapija prokarbazinom, lomustinom i vinkristinom
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (prema engl. <i>World Health Organisation</i>)
SŽS	središnji živčani sustav
TERT	telomerazna reverzna transkriptaza
TMZ	Temozolomid
VEGF	vaskularni endotelni čimbenik rasta (prema engl. <i>vascular endothelial growth factor</i>)

POPIS TABLICA

Tablica 1. Temeljna patohistološka klasifikacija astrocitoma Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine.....	3
Tablica 2. Patohistološka i molekularna klasifikacija astrocitoma Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine.....	4
Tablica 3. Skala procjene kliničko-neurološkog statusa prema Karnofskom	10
Tablica 4. Osnovna obilježja ispitanika	14
Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema karakteristikama tumora.....	16
Tablica 6. Ispitanici u odnosu na operativni zahvat i postoperativnu onkološku terapiju	17
Tablica 7. Ukupno preživljenje u odnosu na dobne skupine.....	19
Tablica 8. Kratkoročno preživljenje prema kliničkim pokazateljima	20
Tablica 9. Kratkoročno preživljenje u odnosu na radiološke pokazatelje.....	21
Tablica 10. Dugoročno preživljenje s obzirom na kliničke pokazatelje	22
Tablica 11. Dugoročno preživljenje s obzirom na radiološke pokazatelje.....	23
Tablica 12. Usporedba ispitanika s obzirom na kratkoročno i dugoročno preživljenje	24

POPIS SLIKA

Slika 1. GBM s izgledom poput leptira	6
Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja.....	15
Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u odnosu na radioterapiju	17
Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u odnosu na kemoterapiju	18
Slika 5. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u odnosu na kemoterapiju Temozolomidom	18

1. UVOD

Multiformni glioblastom (GBM) predstavnik je skupine malignih glioma i najčešći primarni maligni tumor središnjeg živčanog sustava (SŽS) u odraslih. Prognoza je bolesnika loša, s iznimno niskim preživljenjem. Unazad dva desetljeća vrijeme preživljavanja bolesnika nije se značajno promijenilo i u prosjeku ne prelazi 16 mjeseci (1). Mali broj bolesnika, liječenih suvremenom multimodalnom terapijom, preživi dulje od dvije godine, dok je petogodišnje preživljenje iznimno rijetko, iako moguće (2, 3). Razlozi različite duljine preživljenja bolesnika nisu poznati i vrlo je malo podataka o karakteristikama bolesnika s duljim preživljavanjem.

1.1. Epidemiologija

GBM čini približno 80 % svih primarnih malignih tumora mozga u odraslih (4). Incidencija GBM posljednjih godina bilježi porast, a trenutno iznosi 4,27 slučajeva na 100 000 stanovnika u Europi (5).

Učestalost GBM veća je u starijoj životnoj dobi. Srednja dob u vrijeme dijagnoze iznosi 65 godina, a stopa pojavnosti najviša je u dobnoj skupini između 75. i 84. godine (6). Muškarci nešto češće obolijevaju u odnosu na žene, s omjerom 3 : 2 (7). Povećana incidencija tumora uočena je u osoba bijele rase, kao i u osoba nehispanškog podrijetla, za razliku od drugih etniciteta (8).

Prema istraživanju V. Korent u razdoblju od 2001. do 2014. godine u Republici Hrvatskoj dijagnosticirano je 6634 malignih tumora mozga koji čine 2 % svih tumora u oba spola. Najviša prevalencija tumora na 100 000 stanovnika u muškaraca krajem 2014. godine zabilježena je u primorskoj regiji, točnije u Ličko-senjskoj županiji, dok je u žena promjenjiva u različitim geografskim regijama, a najveća u Požeško-slavonskoj županiji. Incidencija tumora kroz navedeno je razdoblje konstantna za oba spola, uz porast stope mortaliteta na 100 000 stanovnika.

U 2014. godini zabilježena je pojava 492 primarna maligna tumora mozga, od toga 267 u muškaraca i 225 u žena. Ukupna stopa incidencije iznosila je 11,7 (u muškaraca 13,07, a žena 10,31) na 100 000 stanovnika.

Uočen je i trend pomaka incidencije tumora mozga i mortaliteta prema starijoj životnoj dobi. Nadalje, u starijoj dobi zabilježen je veći udio tumora mozga, čime je Hrvatska među vodećim zemljama u Europi. Pojavnost tumora u mlađoj i srednjoj dobi nešto je bliža europskom prosjeku (9).

1.2. Etiologija

Predisponirajući faktori za nastanak GBM nedovoljno su poznati. Smatra se da je nastanak povezan s okolišnim i genetskim faktorima.

Značajan okolišni faktor rizika predstavlja izloženost visokim dozama ionizirajućeg zračenja. Davis i suradnici sugeriraju povećanje rizika razvoja glioma u odraslih prilikom kumulativnog zračenja dobivenog tijekom triju ili više kompjutoriziranih tomografija (CT, prema engl. *Computed Tomography*) na području glave i vrata (10).

U protekla dva desetljeća brojna su istraživanja usmjerena na važnost utjecaja neurotropnih virusa u etiologiji glioma. Više studija istraživalo je povezanost humanih herpes virusa, osobito citomegalovirusa (10, 11), Epstein-Barr virusa (13) i humanog herpes virusa 6 (14) u potenciranju procesa onkogeneze moždanih tumora, no njihova izravna uloga nije dokazana. Pretpostavlja se da neurotropni virusi putem onkomodulacije i/ili imunomodulacije potiču proliferaciju, invaziju, angiogenezu i imunosupresiju tumorskih stanica (15).

Genetska je predispozicija utvrđena u manjem broju slučajeva. Rijetke genetske bolesti, kao što su Li Fraumenijev sindrom, neurofibromatoza tip 1 i tip 2 i Turkot sindrom, također su povezane s povećanim rizikom od nastanka malignih glioma (16).

1.3. Patohistologija

Rudolf Virchow prvi je patološki opisao gliom 1865. godine. Njegova podjela glioma na dvije skupine temelj je današnjoj podjeli na gliome niskog i visokog stupnja.

Bailey i Cushing, 1926. godine, predlažu prvi suvremeni patološki opis najmalignijeg tumora mozga, glioblastoma, nazivajući ga multiformnim spongioblastomom. Do 1940. godine pojam „*glioblastoma multiforme*“ bio je široko rasprostranjen, a Scherer je prvi napravio razliku između primarnog i sekundarnog GBM, razlikujući one tumore koji su nastali *de novo* od onih koji su nastali transformacijom iz postojeće lezije nižeg stupnja.

Pojam „*multiforme*“ odnosi se na izuzetno raznolike makroskopske i mikroskopske histološke značajke ovoga tumora. Njihov heterogen izgled kreće se od malih stanica do multinuklearnih orijaških stanica, a spomenute varijacije mogu i koegzistirati unutar istog tumora (17).

1.3.1. Klasifikacija tumora

Trenutni međunarodni standard za nomenklaturu i dijagnozu glioma klasifikacija je Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) prema posljednjoj reviziji iz 2016. godine.

Klasifikacija pruža informacije koje pridonose povećanju dijagnostičke točnosti tumora te preciznijem utvrđivanju prognoze i odgovora na liječenje. Prema istoj, gliomi se razvrstavaju u četiri stupnja na temelju patohistoloških karakteristika (Tablica 1). Gliomi I. stupnja dobro su diferencirani, niskog su proliferativnog potencijala i mogu se izliječiti operativnim zahvatom. Gliomi od II. do IV. stupnja slabo su diferencirani i invazivni. GBM čini IV. stupanj koji, prema SZO, opisuje najviši maligni stupanj tumora mozga (18).

Tablica 1. Temeljna patohistološka klasifikacija astrocitoma Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine (Pribavljeno i prerađeno iz (19) uz dozvolu autora)

STUPANJ		OPIS
I.	Gliomi niskog stupnja	Pilocitični astroцитom Subependimalni astroцитom orijaških stanica
II.		Difuzni astroцитom Pleomorfni ksantoastroцитom
III.	Gliomi visokog stupnja	Anaplastični astroцитom Anaplastični pleomorfni ksantoastroцитom
IV.		Glioblastom

Tijekom posljednja dva desetljeća postalo je jasno da neke molekularne karakteristike bolje koreliraju s biologijom glioma nego histološka obilježja. Nadalje, bolesnici s različitim patohistološkim i molekularnim obrascima imaju različit odgovor na liječenje i preživljavanje. Zbog toga su molekularne značajke integrirane u definiciju više vrsta glioma (Tablica 2).

Tablica 2. Patohistološka i molekularna klasifikacija astrocitoma Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine (Pribavljeno i prerađeno iz (19) uz dozvolu autora)

STUPANJ		OPIS
I.	Gliomi niskog stupnja	Pilocitični astrocitom Subependimalni astrocitom orijaških stanica
		Difuzni astrocitom, <i>IDH-mutant</i> Difuzni astrocitom, <i>IDH-divlji tip</i> Difuzni astrocitom, NOS* Pleomorfni ksantoastrocitom
III.	Gliomi visokog stupnja	Anaplastični astrocitom, <i>IDH-mutant</i> Anaplastični astrocitom, <i>IDH-divlji tip</i> Anaplastični astrocitom, NOS Anaplastični pleomorfni ksantoastrocitom
		Glioblastom, <i>IDH-divlji tip</i> Glioblastom velikih stanica Gliosarkom Epiteloidni glioblastom Glioblastom, <i>IDH-mutant</i> Glioblastom, NOS
IV.		

IDH = izocitrat dehidrogenaza; NOS = nije drugačije definirano (prema engl. *not otherwise specified*)

* skraćena NOS dodaje se nazivu već postojećih tumorskih entiteta, a ukazuje na nedostatak daljnje molekularne klasifikacije

Zbog daljnjeg razvoja i otkrića novih tumorskih entiteta u pripremi je revidirana, 5. po redu, klasifikacija tumora SŽS Svjetske zdravstvene organizacije s novim smjernicama na području glioma (20).

1.3.2. Primarni i sekundarni GBM

Prema nastanku tumora razlikuju se primarni i sekundarni GBM. Primarni GBM nastaje *de novo* i odgovoran je za 90 % slučajeva GBM, a pogađa uglavnom osobe starije životne dobi (iznad 55 godina). Sekundarni oblik GBM nastaje kao rezultat progresije, odnosno transformacije glioma nižeg stupnja tijekom vremena i učestaliji je u mlađih osoba (1).

Poznate su različite molekularno-genetičke osnove za razvoj ovih tumora. Mutacije promotora telomerazne reverzne transkriptaze (TERT) javljaju se u oko 70 % primarnih GBM. TERT je katalitička podjedinica kompleksa telomeraze koja igra ključnu ulogu u staničnom ciklusu i onkogenezi kroz regulaciju duljine telomera deoksiribonukleinske kiseline (DNA, prema engl. *deoxyribonucleic acid*). U podlozi 80 % svih sekundarnih GBM pronalaze se mutacije gena za enzim izocitrat dehidrogenazu 1 (IDH1), dok u primarnim GBM ove mutacije čine svega 2 %. Primarni GBM karakterizira amplifikacija ili mutacija gena za receptor epidermalnog čimbenika rasta, dok su mutacije tumor supresorskih gena obilježja sekundarnog GBM. Ove mutacije rezultiraju povećanom proliferacijom stanica i rezistencijom na apoptozu, čime se potencira proces onkogeneze (21).

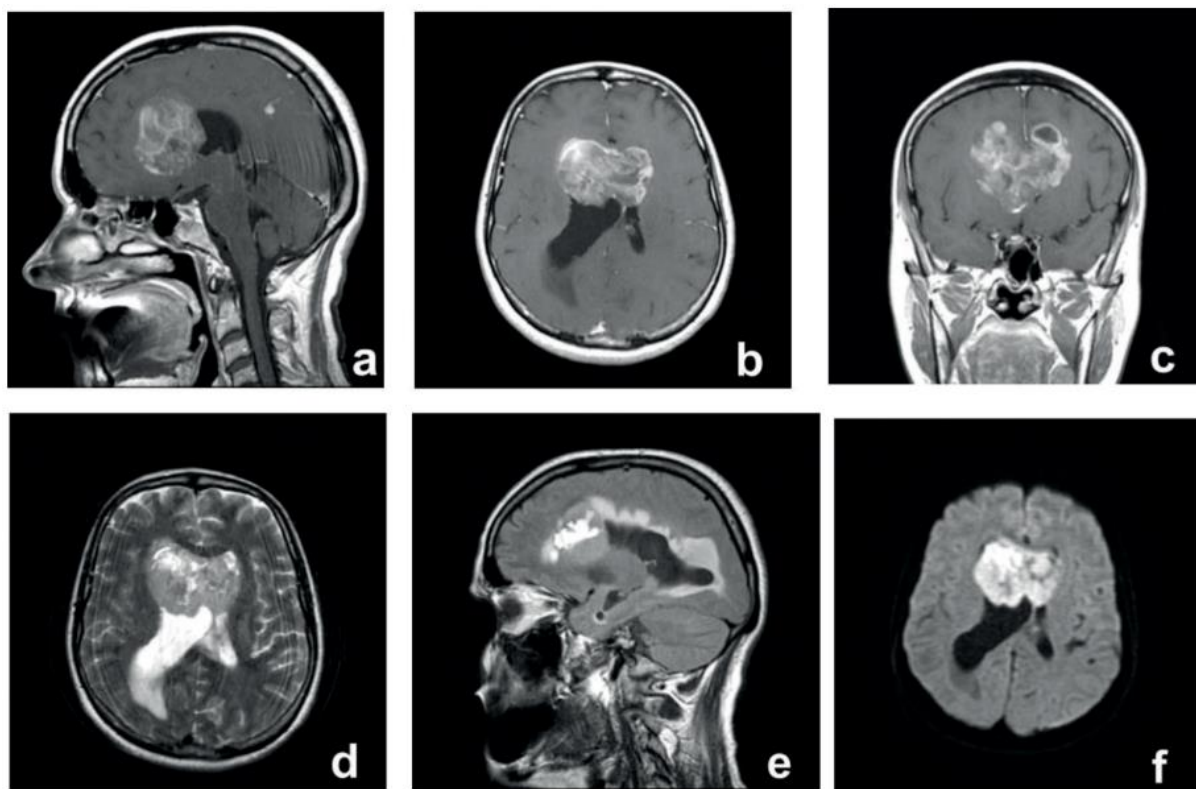
Iako je molekularno-genetička podloga za razvoj primarnog i sekundarnog GBM različita, morfološki i histološki ona dovodi do nastanaka gotovo identičnih tumora. Većina se GBM javlja u obliku solitarnih lezija, no zabilježene su i multiple lezije u 0,5 do 1 % slučajeva. Unatoč invazivnoj naravi GBM, širenje je i dalje ograničeno na SŽS, a ekstrakranijalne metastaze vrlo su rijetke (od 0,4 do 2 %) (7).

Makroskopski se GBM prezentira u obliku mase sa zadebljanim, nepravilnim rubovima i središnjom nekrotičnom jezgrom, nerijetko s hemoragičnom komponentom, cistama i kalcifikatima. Tumor okružuje perifokalni vazogeni edem kojeg infiltriraju tumorske stanice predstavljajući tako izazov kirurškom zbrinjavanju. Pretpostavka je da se perifokalni edem razvija kao odgovor na angiogene i vaskularne čimbenike permeabilnosti povezane s infiltracijom tumora. Proces angiogeneze nastaje pod utjecajem hipoksije zbog brzog rasta tumora u usporedbi s rastom krvnih žila.

Mikroskopski je GBM heterogen s izrazitim celularnim karakterom. Građen je od nisko diferenciranih pleomornih astrocitnih stanica sa značajnom nuklearnom atipijom, izraženom mitotičkom aktivnošću i proliferacijom endotela. Prominentna mikrovaskularna proliferacija uzrokuje stvaranje krvožilnih struktura koje nalikuju bubrežnim glomerulima. Područja nekroze okružena su palisadnim tumorskim stanicama (22).

1.3.3. Lokalizacija tumora

Najčešće su mjesto nastanka GBM moždane hemisfere, gdje 95 % tumora nastaje u supratentorijalnoj regiji (frontalni, temporalni, parijetalni, okcipitalni režanj), a manji broj u stražnjoj lubanjskoj jami (mali mozak i moždano deblo) (18). Lezije obično nastaju u subkortikalnoj bijeloj tvari te nerijetko infiltriraju korteks, duboke jezgre ili putem komisura kontralateralnu hemisferu. Kada se GBM proširi na kontralateralnu hemisferu putem žuljevitog tijela (lat. *corpus callosum*), prednje ili stražnje komisure, poprima karakterističan izgled u obliku leptira (engl. „*butterfly*“ glioma), koji se može uočiti na transverzalnim i koronarnim slikovnim presjecima (Slika 1) (7).



Slika 1. GBM s izgledom poput leptira – MR (bifrontalna lokalizacija); (a) sagitalni presjek u T1-mjerenom vremenu; (b) transverzalni presjek u T1-mjerenom vremenu s kontrastom; (c) koronarni presjek u T1-mjerenom vremenu s kontrastom; (d) transverzalni presjek u T2-mjerenom vremenu; (e) sagitalni presjek u FLAIR sekvenciji; (f) transverzalni presjek u DWI tehnici (Preuzeto iz (7) uz dozvolu autora)

1.4. Klinička slika

Simptomi i znakovi GBM ovise o lokalizaciji i veličini tumora. GBM izuzetno brzo raste, čime uzrokuje kompresivni učinak na okolne moždane strukture i porast intrakranijalnog tlaka. Povišeni intrakranijalni tlak očituje se u obliku glavobolje, mučnine, povraćanja i poremećaja vida kao posljedica efekta mase (23). GBM se može prezentirati i u obliku žarišnih neuroloških deficita poput hemipareze, afazije i oštećenja vidnog polja. Ponekad se kao prvi simptom javljaju konvulzije koje se mogu i naknadno razviti. Nerijetko se javljaju i kognitivni poremećaji i promjene ponašanja.

1.5. Neuroradiološka analiza

Primarna radiološka obrada odnosi se na CT, gdje se GBM prikazuje kao oštro ograničena zona hipodenziteta. Nerijetko je prisutan i okolni edem koji uz tumor narušava normalnu arhitektoniku sulkusa i girusa.

Iako CT pruža inicijalne informacije za dijagnostiku GBM, magnetna je rezonancija (MR) slikovna metoda izbora za potvrdu dijagnoze i praćenje tumora. U T1-mjerenom vremenu tipične lezije imaju izgled nepravilnog prstena koji se imbira nakon primjene kontrastnog sredstva. Središnje područje heterogenog signala ukazuje na prisutnost nekroze, krvarenja ili cistične tvorbe. U T2-mjerenom vremenu i FLAIR sekvenciji vidljiv je hiperintenzivan edem koji se širi oko prstenaste tvorbe duž vlakana bijele tvari (24).

Novija metoda neinvazivne dijagnostike GBM je MR spektroskopija koja omogućava mjerenje moždanih metabolita N-acetil aspartata (NAA), kolina, laktata i lipida. NAA se koristi kao biljeg integriteta neurona. Ukupni kolin smatra se biljegom neoplastične proliferacije. Laktat je krajnji proizvod glikolize, a mjerljivi lipidi, posebno trigliceridi, smatraju se biljegom nekroze. Spektroskopijom GBM registrira se snižena koncentracija NAA te povišena vrijednost kolina, laktata i lipida (25).

1.6. Liječenje

Suvremeno liječenje GBM sastoji se od kirurškog i onkološkog pristupa. Cilj je kirurškog liječenja mehanička citoredukcija tumora, čime se postiže lokalna dekompresija moždanih struktura, smanjenje intrakranijalnog tlaka, poboljšanje neurološkog statusa te povećanje učinkovitosti postoperativne primjene radioterapije i kemoterapije. Unatoč opsežnoj citoredukciji, prisutnost vijabilnih infiltrativnih stanica izvan rubova resekcije zahtijeva da kirurški zahvat bude dio agresivnog multimodalnog terapijskog pristupa. Pomoćne mjere za

kontrolu infiltrativne komponente čine radioterapija i kemoterapija, ali i novi terapijski pristupi, od kojih su pojedini pronašli svoju primjenu i u kliničkoj praksi (26).

Prilikom plana izvođenja terapijskog pristupa posebnu pozornost treba obratiti na dob bolesnika, lokalizaciju i veličinu tumora, neurološki status, značajne komorbiditete te preferencije bolesnika i njegove obitelji (6).

1.6.1. Metode neurokirurškog liječenja

Operativni zahvat započinje u mikrokirurškoj tehnici, čime se teži izvođenju maksimalne sigurne resekcije tumora, odnosno pokušava se ukloniti što je moguće veći dio tumorskog tkiva, a da se pritom ne uzrokuje postoperativno pogoršanje neurološkog statusa. Time se produljuje preživljavanje bolesnika u usporedbi s biopsijom, subtotalnom ili parcijalnom resekcijom (27).

Opseg zahvata i procjena količine rezidualnog tumora utvrđuju se magnetnom rezonancijom unutar 24 – 72 sata nakon operativnog zahvata. Volumen rezidualnog tumora izravno korelira s ishodom operativnog liječenja (28).

U slučaju inoperabilnih tumora preporučena je stereotaktička ili otvorena biopsija na području najveće metaboličke i proliferativne aktivnosti tumora koja se dobije na temelju MR spektroskopije.

1.6.2. Onkološko liječenje

Zbog invazivne prirode GBM, kirurška resekcija ne eliminira sve tumorske stanice, stoga je postoperativno liječenje potrebno kako bi se spriječila daljnja progresija tumora i odgodio nastanak recidiva iz rezidualnih stanica.

Radioterapija primjenjuje se 2 do 4 tjedna nakon kirurškog tretmana GBM. Standardna radioterapija dostavlja se u frakcijama od 1,8 do 2,0 Gy kroz pet dana u tjednu do ukupne doze od 50 do 60 Gy. Doze iznad 60 Gy nisu se pokazale opravdanima (29). Hipofrakcionirana radioterapija s dozom od 40 Gy, koja se dostavlja u 15 frakcija od 2,67 Gy, uspostavljena je kao valjana opcija za starije bolesnike i za bolesnike s lošim općim statusom (28).

Temozolomid (TMZ), peroralni alkilirajući citostatik, u kombinaciji s radioterapijom i poslije u adjuvantnoj primjeni, značajno poboljšava duljinu preživljenja te se danas ova kombinacija smatra zlatnim standardom liječenja GBM (30). TMZ se smatra sigurnim agensom s dobrom sposobnošću prodora kroz krvno-moždanu barijeru. Pojavnost je nuspojava niska, od kojih se najčešće navodi mijelosupresija (31).

Pozitivan učinak TMZ na preživljenje uočen je u skupini bolesnika s hipermetilacijom u promotorskoj regiji O⁶-metilgvanin DNA metiltransferaza (MGMT) (32). MGMT kodira protein popravka DNA koji uzrokuje rezistenciju i lošiji učinak alkilirajućih DNA agensa. Utišan, odnosno hipermetiliran MGMT promotor viđen je u ~ 50 % GBM i povezan je s produljenim intervalom preživljenja bez progresije i ukupnim preživljenjem u bolesnika liječenih alkilirajućim sredstvima (27, 28).

Preparati nitrozoureje, lomustin i karmustin, dio su ostalih kemoterapeutika u liječenju GBM. Izuzetno su citotoksični te uzrokuju nuspojave u vidu leukopenije i trombocitopenije, a njihova primjena dovodi i do ranog razvoja rezistencije. PCV označava kombinaciju kemoterapeutika prokarbazina, lomustina i vinkristina te se koristi kao terapija „drugog reda“ u sklopu liječenja GBM, odnosno rekurentnih oblika GBM (35).

1.6.3. Ciljana terapija

Angiogeneza je ključna značajka preživljavanja mnogih karcinoma zbog njihova oslanjanja na hranjive tvari iz krvožilnog sustava. Bevacizumab je monoklonsko protutijelo koje je usmjereno protiv vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF, prema engl. *vascular endothelial growth factor*). VEGF je široki posrednik neovaskularizacije tumora, a njegova je ekspresija povezana i s nastankom GBM. Bevacizumab je odobren za liječenje nekoliko različitih karcinoma, uključujući i GBM od 2009. godine (36).

Terapiju često ograničavaju ozbiljne nuspojave lijeka. Arterijska hipertenzija najčešća je nuspojava. Ostale rijetke, ali ozbiljne komplikacije, povezane s uporabom bevacizumaba, uključuju leukopeniju, tromboembolijske incidente, sistemnu hemoragiju i kongestivno zatajenje srca (37). Uočeno je da bolesnici s recidivom GBM uz bevacizumab zahtijevaju niže doze kortikosteroida (engl. *steroid sparing effect*) (38).

Unatoč rizicima terapije, bevacizumab kao monoterapija ili u kombinaciji s kemoterapijom povećava duljinu intervala preživljenja bez progresije, no učinak je na produljenje ukupnog preživljenja dvojben (39). Trenutno nije odobren za liječenje GBM u zemljama Europske unije (40).

1.7. Prognoza

Unatoč sinergijskom multimodalnom pristupu i individualizaciji terapije, dostupno liječenje GBM ograničene je korisnosti, a dugotrajne su remisije rijetke. Preživljenje bolesnika i dalje je loše. Samo 1 od 4 bolesnika preživi dvije godine, a petogodišnja stopa preživljavanja

iznosi svega 5 %. Recidiv je neizbježna pojava, čime se dodatno pogoršava prognoza uz vrlo kratko preživljenje bez progresije i ukupno preživljenje (41).

Najduže preživljavanje postiže se u bolesnika koji su bili podvrgnuti maksimalnoj sigurnoj resekciji, praćenoj radioterapijom i kemoterapijom TMZ (42). Istraživanje Johnsona i O'Neilla pokazalo je značajno povećanje ukupnog preživljenja prilikom agresivnog multimodalnog tretmana GBM (43).

Dob i procjena kliničko-neurološkog statusa prema Karnofskom (KPS, prema engl. *Karnofsky performance scale*) (Tablica 3) široko su prepoznati kao prognostički čimbenici, prilikom čega je utvrđeno da mlađa dob i visoka KPS vrijednost pozitivno utječu na duljinu preživljenja (44).

Supratentorijalni tumori velikog mozga, kao i tumori u malom mozgu koji su podložniji kirurškom liječenju, imaju bolju prognozu od tumora u moždanom deblu ili međumozgu (lat. *diencephalon*) (45). Tumori većih dimenzija, bilateralna lokalizacija tumora i prisutnost neuroloških deficita povezani su s negativnim ishodima (46).

Tablica 3. Skala procjene kliničko-neurološkog statusa prema Karnofskom (Pribavljeno i prerađeno iz (47) uz dozvolu autora)

Skor	Kriteriji
100	Normalan neurološki status, nema dokaza bolesti
90	Normalna aktivnost, blaži znakovi ili klinički simptomi
80	Normalna aktivnost uz napor
70	Nemogućnost obavljanja normalnih aktivnosti
60	Bolesnik zahtijeva povremenu pomoć, zbrinjava većinu potreba
50	Bolesnik zahtijeva pomoć i čestu brigu
40	Invalidnost, bolesnik zahtijeva posebnu medicinsku skrb
30	Teška invalidnost, bolesnik hospitaliziran
20	Bolesnik hospitaliziran, potrebna aktivna potporna terapija
10	Bolesnik moribundan
0	Smrt

2. CILJ

Ciljevi su istraživanja:

- procijeniti duljinu preživljenja ispitanika s patohistološki utvrđenim glioblastomom (stupanj IV. prema SZO) velikog mozga, koji su liječeni u Klinici za neurokirurgiju i Zavodu za onkologiju i radioterapiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2017. godine;
- procijeniti učestalost kliničkih (dob i spol ispitanika, prijeoperacijski Karnofsky performance skala skor, opsežnost operativnog zahvata, poslijeoperacijsko onkološko liječenje) i radioloških (lokalizacija tumora, najveći dijametar tumora, intratumoralno krvarenje, tumorske ciste, zona centralne nekroze, imbibicija kontrastnim sredstvom) pokazatelja;
- ispitati postoje li razlike u kratkoročnom (12 mjeseci i manje) ili dugoročnom (više od 12 mjeseci) preživljenju između ispitanika s obzirom na promatrane kliničke i radiološke pokazatelje.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je presječna studija s povijesnim podacima (48).

3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 63 ispitanika s patohistološki verificiranim multiformnim glioblastomom (stupanj IV. prema SZO) velikog mozga, koji su liječeni u Klinici za neurokirurgiju i Zavodu za onkologiju i radioterapiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2017. godine.

3.3. Metode

Podatci o ispitanicima prikupljeni su u arhivi Klinike za neurokirurgiju i Zavoda za onkologiju i radioterapiju KBC-a Osijek. U istraživanje su uključeni svi ispitanici u kojih je obavljena neurokirurška operacija radi liječenja tumora velikog mozga patohistološki verificiranog kao multiformni glioblastom (stupanj IV. prema SZO).

Za obuhvat podataka oblikovan je obrazac za bilježenje kliničkih (dob i spol ispitanika, prijeoperacijska Karnofsky procjena, opseg resekcije tumora, poslijeoperacijsko onkološko liječenje) i radioloških (lokalizacija tumora, najveći dijametar tumora, prisutnost intratumoralnog krvarenja, tumorske ciste, zona centralne nekroze i imbibicija kontrastnim sredstvom) pokazatelja. Detalji o izgledu tumora prikupljeni su putem prijeoperativnih slikovnih metoda (CT ili MR) te pripadajućih radioloških opisa.

Preživljenje je određivano od datuma operativnog zahvata tumora. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na duljinu preživljenja. Skupinu s kratkoročnim preživljenjem čine ispitanici sa smrtnim ishodom unutar 12 mjeseci od operativnog zahvata, dok skupinu s dugoročnim preživljenjem čine ispitanici sa smrtnim ishodom nakon 12 mjeseci od operativnog zahvata.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kaplan-Meierove krivulje preživljenja uspoređivane su log-rang testom. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) i IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. REZULTATI

Ovim istraživanjem analizirana je medicinska dokumentacija 63 bolesnika s patohistološki utvrđenim glioblastomom (stupanj IV. prema SZO) velikog mozga liječenih na Klinici za neurokirurgiju i Zavodu za onkologiju i radioterapiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2017. godine.

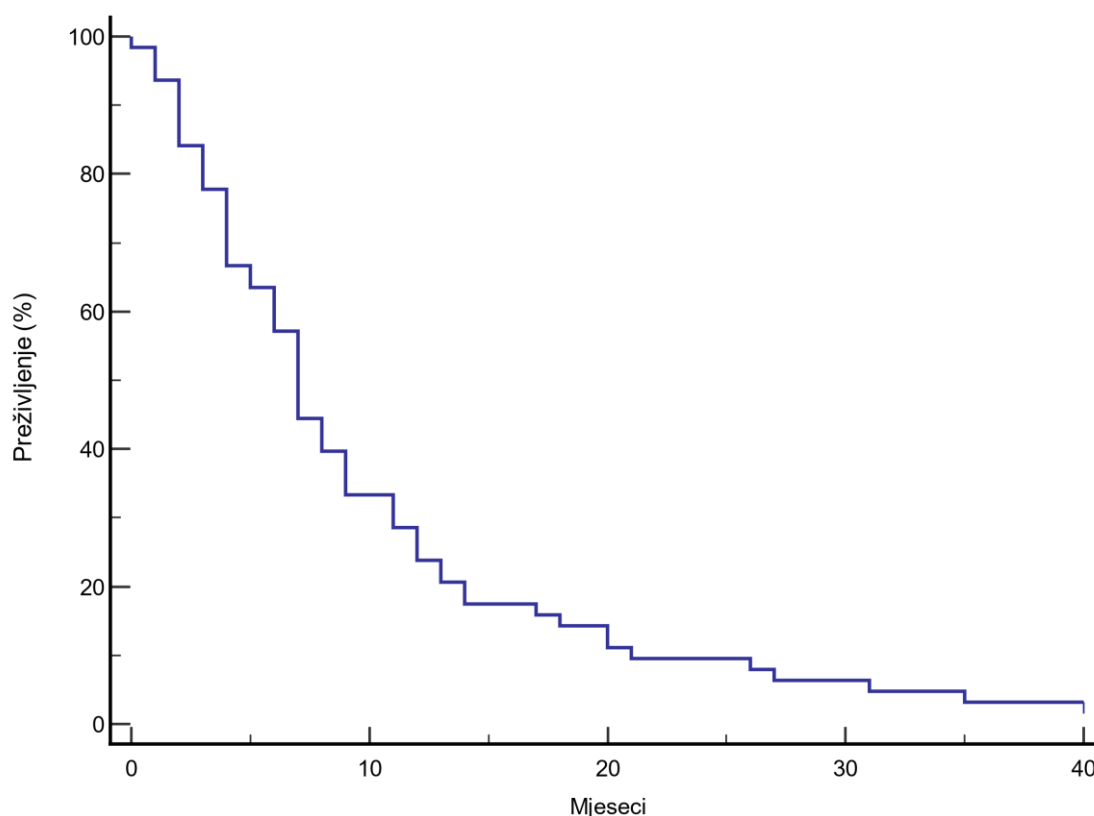
4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Od ukupnog broja ispitanika 36 (57 %) su bili muškarci, a 27 (43 %) žene. Medijan dobi ispitanika iznosio je 62 godine (interkvartilnog raspona od 59 do 70 godina), u rasponu od 38 do 85 godina. Najviše ispitanika, njih 29 (46 %), bilo je u dobi od 61 do 70 godina. Prijeoperacijski je KPS kod 35 (56 %) ispitanika bio iznad 70. Dugoročno preživljenje zabilježeno je u 15 (24 %) ispitanika (Tablica 4).

Tablica 4. Osnovna obilježja ispitanika

Obilježja	
Spol [Broj (%)]	
Muškarci	36 (57)
Žene	27 (43)
Dob (godine) [Medijan (interkvartilni raspon)]	
	62 (59 – 70)
Dobne skupine [Broj (%)]	
≤ 50	3 (5)
51 – 60	19 (30)
61 – 70	29 (46)
> 70	12 (19)
Prijeoperacijska Karnofsky procjena [Medijan (interkvartilni raspon)]	
	80 (70 – 90)
Prijeoperacijska Karnofsky procjena [Broj (%)]	
≤ 70	21 (33)
> 70	35 (56)
<i>Nepoznato</i>	7 (11)
Kratkoročno preživljenje [Broj (%)]	
	48 (76)
Dugoročno preživljenje [Broj (%)]	
	15 (24)

Ukupno je preživljenje medijana 7 mjeseci (95 % raspona pouzdanosti od 6 do 9 mjeseci) (Slika 2).



Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja

4.2. Karakteristike tumora

Najčešća sijela tumora bila su temporoparijetalni režanj kod 13 (21 %) i parijetalni režanj kod 10 (16 %) ispitanika. Bilobarnu infiltraciju tumora imalo je 34 (54 %) ispitanika, dok su 4 (6 %) ispitanika imala trilobarnu.

Medijan najvećeg promjera tumora iznosio je 4,5 cm, u rasponu od najmanje 1,9 cm do 12,6 cm. Tumor s najvećim promjerom većim od 5 cm nalazi se kod 21 (33 %) ispitanika. Unilateralna lokalizacija tumora sa zahvaćanjem žuljevitog tijela nalazi se kod 4 (6 %) ispitanika. Intratumoralno krvarenje prisutno je kod 4 (6 %) ispitanika, a kod 26 (41 %) ispitanika centralna nekroza tumora (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema karakteristikama tumora

Karakteristike tumora	
Režanj [Broj (%)]	
Frontalni	8 (13)
Parijetalni	10 (16)
Temporoparijetalni	13 (21)
Frontoparijetalni	7 (11)
Parijetoockipitalni	8 (13)
Ostalo	16 (25)
Broj zahvaćenih režnjeva [Broj (%)]	
Unilobarno	21 (33)
Bilobarno	34 (54)
Trilobarno	4 (6)
Najveći promjer tumora (cm) [Medijan (interkvartilni raspon)]	4,5 (3,5 – 5,9)
Promjer tumora [Broj (%)]	
≤ 5 cm	35 (56)
> 5 cm	21 (33)
<i>Nepoznato</i>	7 (11)
Unilateralna lokalizacija [Broj (%)]	54 (86)
Unilateralna lokalizacija sa zahvaćanjem žuljevitog tijela [Broj (%)]	4 (6)
Intratumoralno krvarenje [Broj (%)]	4 (6)
Tumorska cista [Broj (%)]	12 (19)
Centralna nekroza tumora [Broj (%)]	26 (41)
Imbibicija tumora kontrastnim sredstvom [Broj (%)]	58 (92)

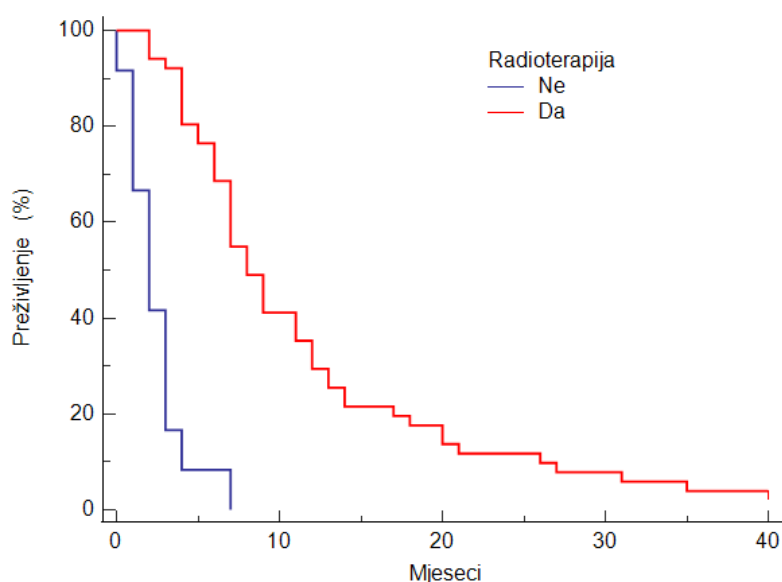
4.3. Vrsta operativnog zahvata i postoperativno onkološko liječenje

Subtotalna resekcija najučestaliji je kirurški zahvat kod 37 (58 %) ispitanika. S obzirom na postoperativnu onkološku terapiju, radioterapiju je primio 51 (81 %) ispitanik, od kojih 36 (57 %) dozu od 60 Gy. Kemoterapiju je primilo 40 (64 %) ispitanika. Najučestalija je kemoterapija *Temozolomidom* kod 36 (57 %) ispitanika. Konkomitantna kemoradioterapija primijenjena je kod 23 (37 %) ispitanika (Tablica 6).

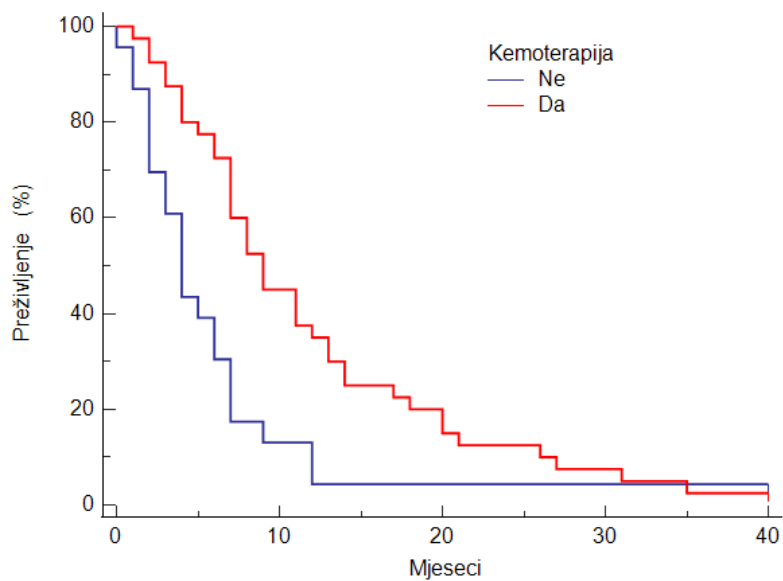
Tablica 6. Ispitanici u odnosu na operativni zahvat i postoperativnu onkološku terapiju

Operativni zahvat	
Vrsta operativnog zahvata (resekcije) [Broj (%)]	
Maksimalna	11 (18)
Subtotalna	37 (58)
Parcijalna	11 (18)
<i>Nepoznato</i>	4 (6)
Postoperativna onkološka terapija	
Radioterapija [Broj (%)]	51 (81)
Doza radioterapije (Gy) [Broj (%)]	
< 60	12 (19)
60	36 (57)
Kemoterapija [Broj (%)]	
<i>Temozolomid</i>	36 (57)
<i>Lomustin ili karmustin</i>	6 (10)
<i>Prokarbazin, lomustin i vinkristin</i>	7 (11)
Konkomitantna kemoradioterapija [Broj (%)]	23 (37)

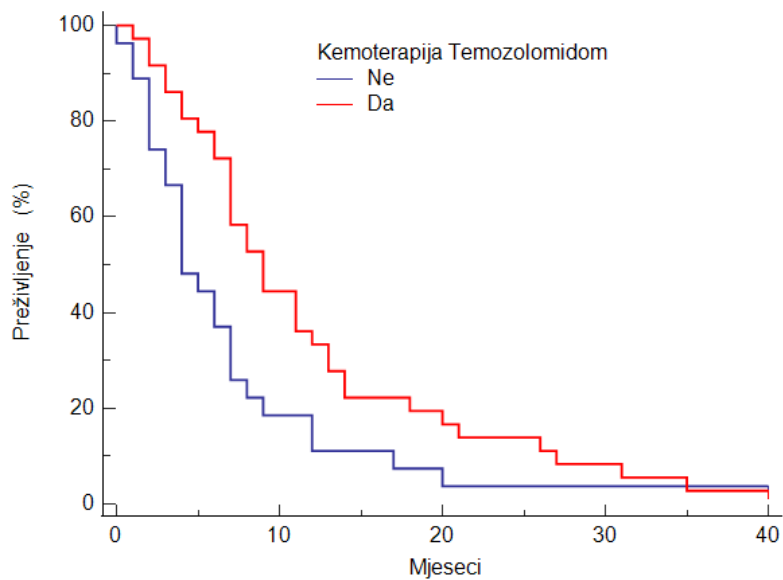
Preživljenje ispitanika s obzirom na primjenu radioterapije i kemoterapije prikazano je Kaplan-Meierovom krivuljom na slici 3 i slici 4. Preživljenje s obzirom na primjenu kemoterapije *Temozolomidom* prikazano je na slici 5.



Slika 3. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u odnosu na radioterapiju



Slika 4. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u odnosu na kemoterapiju



Slika 5. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u odnosu na kemoterapiju Temozolomidom

Nema značajnih razlika u ukupnom preživljenju u odnosu na dobne skupine bolesnika (Tablica 7).

Tablica 7. Ukupno preživljenje u odnosu na dobne skupine

	Medijan (95 % CI) prema dobi				P*
	do 50 godina	51 - 60	61 - 70	71 i više godina	
Ukupno preživljenje (mjeseci)	9 (2 – 14)	7 (5 – 9)	7 (4 – 12)	7 (2 – 13)	0,97

*Log-rang test; 95 % CI – 95 % raspon pouzdanosti

4.4. Kratkoročno preživljenje s obzirom na kliničke i radiološke pokazatelje

Značajno dulje kratkoročno preživljenje imaju ispitanici s prijeoperacijskim KPS većim od 70 (preživljenje 37,1 %; Logrank test $P = 0,006$) te ispitanici koji su primali radioterapiju (preživljenje 29,4 %; Logrank test $P < 0,001$) u odnosu na one koji nisu primali radioterapiju.

Nadalje, značajno dulje kratkoročno preživljenje imaju ispitanici koji su primali kemoterapiju (preživljenje 35 %; Logrank test $P < 0,001$), i to kemoterapiju *Temozolomidom* (preživljenje 33,3 %; Logrank test $P = 0,005$), kemoterapiju *prokarbazinom*, *lomustinom* i *vin kristinom* (preživljenje 71,4 %; Logrank test $P = 0,007$), dok kod ispitanika koji su primali kemoterapiju *lomustinom* ili *karmustinom* nema značajne razlike u kratkoročnom preživljenju.

Ispitanici koji su primali konkomitantno kemoradioterapiju imaju značajno dulje kratkoročno preživljenje (preživljenje 34,8 %; Logrank test $P = 0,01$) u odnosu na one koji nisu imali takav oblik terapije (Tablica 4.5.).

Nema značajnih razlika u kratkoročnom preživljenju u odnosu na radiološke pokazatelje (Tablica 8).

Tablica 8. Kratkoročno preživljenje prema kliničkim pokazateljima

Kratkoročno preživljenje (mjeseci) prema kliničkim pokazateljima		Ukupno preživljenje (%)	Medijan (mjeseci)	95 % interval pouzdanosti	P*
Dobne skupine	≤ 65 godina	20,5	7	5 do 9	0,97
	> 65 godina	26,1	7	4 do 9	
Spol	Muškarci	19,4	7	4 do 9	0,37
	Žene	29,6	8	5 do 12	
Prijeoperacijska Karnofsky procjena	≤ 70	9,5	6	3 do 7	0,006
	> 70	37,1	9	7 do 12	
Operativni zahvat (resekcija)	Maksimalna	27,3	8	4 do 12	0,72
	Subtotalna	27,0	7	5 do 11	
	Parcijalna	18,2	7	2 do 11	
Radioterapija	Ne	0	2	1 do 3	< 0,001
	Da	29,4	8	7 do 11	
Doza radioterapije (Gy)	< 60	16,7	7	4 do 11	0,45
	60	30,6	8	7 do 12	
Kemoterapija	Ne	4,4	4	2 do 6	< 0,001
	Da	35,0	9	7 do 12	
Kemoterapija <i>Temozolomidom</i>	Ne	11,1	4	2 do 6	0,005
	Da	33,3	9	7 do 12	
Kemoterapija <i>lomustinom</i> ili <i>karmustinom</i>	Ne	22,8	7	5 do 9	0,68
	Da	33,3	6	4 do 8	
Kemoterapija <i>prokarbazinom</i> , <i>lomustinom</i> i <i>vinkristinom</i>	Ne	17,9	5	4 do 7	0,007
	Da	71,4	-	-	
Konkomitantna kemoradioterapija	Ne	17,5	5	4 do 7	0,01
	Da	34,8	11	8 do 12	

*Log-rang test

Tablica 9. Kratkoročno preživljenje u odnosu na radiološke pokazatelje

Kratkoročno preživljenje (mjeseci) prema radiološkim pokazateljima		Ukupno preživljenje (%)	Medijan (mjeseci)	95 % interval pouzdanosti	P*
Režanj	Frontalni	0	9	3 do 12	0,40
	Parijetalni	42,9	7	2 do 7	
	Temporoparijetalni	23,1	8	5 do 12	
	Frontoparijetalni	27,3	4	1 do 6	
	Parijetookcipitalni	50,0	11	7 do 11	
	Ostalo	11,1	6	4 do 7	
Broj zahvaćenih režnjeva	Unilobarno	23,1	8	6 do 11	0,71
	Bilobarno	19,2	6	4 do 8	
	Trilobarno	33,3	3	1 do 4	
Unilateralna lokalizacija	Ne	0	4	3 do 7	0,11
	Da	24,1	7	6 do 9	
Unilateralna lokalizacija sa zahvaćanjem žuljevitog tijela	Ne	23,6	7	5 do 9	0,12
	Da	0	4	3 do 7	
Najveći dijametar (cm)	≤ 5	25,7	7	6 do 9	0,42
	> 5	19,1	6	3 do 11	
Intratumoralno krvarenje	Ne	22,2	7	6 do 8	0,88
	Da	25,0	3	3 do 12	
Tumorska cista	Ne	19,6	7	5 do 9	0,41
	Da	33,3	7	2 do 12	
Centralna nekroza tumora	Ne	15,6	7	4 do 8	0,25
	Da	30,8	7	4 do 12	

*Log-rang test

4.5. Dugoročno preživljenje s obzirom na kliničke i radiološke pokazatelje

Značajno dulje dugoročno preživljenje prema kliničkim pokazateljima imaju ispitanici koji su primali radioterapiju (preživljenje 3,9 %; Logrank test $P < 0,001$), u odnosu na one koji nisu primali radioterapiju, te ispitanici koji su primali konkomitantno kemoradioterapiju (preživljenje 4,4 %; Logrank test $P = 0,02$) (Tablica 10).

Nema značajnih razlika u dugoročnom preživljenju u odnosu na radiološke pokazatelje (Tablica 11).

Tablica 10. Dugoročno preživljenje s obzirom na kliničke pokazatelje

Dugoročno preživljenje (mjeseci) prema kliničkim pokazateljima		Ukupno preživljenje (%)	Medijan (mjeseci)	95 % interval pouzdanosti	P*
Dobne skupine	≤ 65 godina	2,5	7	5 do 9	0,87
	> 65 godina	4,4	7	4 do 9	
Spol	Muškarci	0	7	4 do 9	0,30
	Žene	7,4	8	5 do 12	
Prijeoperacijska Karnofsky procjena	≤ 70	9,5	6	3 do 7	0,21
	> 70	0	9	7 do 13	
Operativni zahvat (resekcija)	Maksimalna	0	8	4 do 18	0,47
	Subtotalna	5,4	7	5 do 11	
	Parcijalna	0	7	2 do 11	
Radioterapija	Ne	0	2	1 do 3	< 0,001
	Da	3,9	8	7 do 11	
Doza radioterapije (Gy)	< 60	8,33	7	4 do 11	0,98
	60	0	8	7 do 12	
Kemoterapija	Ne	4,4	4	2 do 6	0,05
	Da	2,5	9	7 do 12	
Kemoterapija <i>Temozolomidom</i>	Ne	2,7	4	3 do 7	0,06
	Da	2,8	9	7 do 12	
Kemoterapija <i>lomustinom ili karmustinom</i>	Ne	3,5	7	5 do 9	0,54
	Da	0	6	4 do 31	
Kemoterapija <i>prokarbazinom, lomustinom i vinkristinom</i>	Ne	3,6	7	4 do 8	0,09
	Da	0	17	7 do 21	
Konkomitantna kemoradioterapija	Ne	2,5	5	4 do 7	0,02
	Da	4,4	11	8 do 13	

*Log-rang test

Tablica 11. Dugoročno preživljenje s obzirom na radiološke pokazatelje

Dugoročno preživljenje (mjeseci) prema radiološkim pokazateljima		Ukupno preživljenje (%)	Medijan (mjeseci)	95 % interval pouzdanosti	P*
Režanj	Frontalni	0	9	3 do 12	0,84
	Parijetalni	0	7	2 do 18	
	Temporoparijetalni	0	8	5 do 12	
	Frontoparijetalni	9,1	4	1 do 20	
	Parijetookcipitalni	0	11	7 do 21	
	Ostalo	0	6	4 do 7	
Broj zahvaćenih režnjeva	Unilobarno	0	8	6 do 11	0,96
	Bilobarno	3,9	6	4 do 8	
	Trilobarno	0	3	1 do 35	
Unilateralna lokalizacija	Ne	0	4	3 do 7	0,11
	Da	1,9	7	6 do 9	
Unilateralna lokalizacija sa zahvaćanjem žuljevitog tijela	Ne	1,8	7	5 do 9	0,12
	Da	0	4	3 do 7	
Najveći dijametar (cm)	≤ 5	2,9	7	6 do 9	0,56
	> 5	0	6	3 do 11	
Intratumoralno krvarenje	Ne	1,9	7	6 do 8	0,49
	Da	0	3	3 do 35	
Tumorske ciste	Ne	2,2	7	5 do 9	0,79
	Da	0	7	2 do 17	
Centralna nekroza tumora	Ne	3,1	7	4 do 8	0,25
	Da	0	7	4 do 12	

*Log-rang test

Ispitanici koji su primali kemoterapiju (Fisherov egzaktni test, $P = 0,006$), i to kemoterapiju *Temozolomidom* (Fisherov egzaktni test, $P = 0,04$) ili *prokarbazinom*, *lomustinom* i *vinkristinom* (Fisherov egzaktni test, $P = 0,007$), značajno su više imali dugoročno preživljenje u odnosu na ostale ispitanike (Tablica 12).

Tablica 12. Usporedba ispitanika s obzirom na kratkoročno i dugoročno preživljenje

		Broj (%) ispitanika			P*
		Dugoročno	Kratkoročno	Ukupno	
Dobne skupine	≤ 65 godina	10 (66,7)	31 (64,6)	41 (65,1)	> 0,99
	> 65 godina	5 (33,3)	17 (35,4)	22 (34,9)	
Spol	Muškarci	7 (46,7)	29 (60,4)	36 (57,1)	0,35
	Žene	8 (53,3)	19 (39,6)	27 (42,9)	
Prijeoperacijska Karnofsky procjena	≤ 70	0 (0)	2 (4,9)	2 (3,6)	> 0,99
	> 70	15 (100)	39 (95,1)	54 (96,4)	
Operativni zahvat (resekcija)	Maksimalna	3 (20)	8 (18,2)	11 (18,6)	0,92
	Subtotalna	10 (66,7)	27 (61,4)	37 (62,7)	
	Parcijalna	2 (13,3)	9 (20,5)	11 (18,6)	
Radioterapija	Ne	0 (0)	8 (18,2)	8 (13,6)	0,10
	Da	15 (100)	36 (81,8)	51 (86,4)	
Doza radioterapije (Gy)	< 60	2 (15,4)	10 (28,6)	12 (25)	0,47
	60	11 (84,6)	25 (71,4)	36 (75)	
Kemoterapija	Ne	1 (6,7)	22 (45,8)	23 (36,5)	0,006
	Da	14 (93,3)	26 (54,2)	40 (63,5)	
Kemoterapija <i>Temozolomidom</i>	Ne	3 (20)	24 (50)	27 (42,9)	0,04
	Da	12 (80)	24 (50)	36 (57,1)	
Kemoterapija <i>lomustinom ili karmustinom</i>	Ne	13 (86,7)	44 (91,7)	57 (90,5)	0,62
	Da	2 (13,3)	4 (8,3)	6 (9,5)	
Kemoterapija <i>prokarbazinom, lomustinom i vinkristinom</i>	Ne	10 (66,7)	46 (95,8)	56 (88,9)	0,007
	Da	5 (33,3)	2 (4,2)	7 (11,1)	
Konkomitantna kemoradioterapija	Ne	7 (46,7)	33 (68,8)	40 (63,5)	0,12
	Da	8 (53,3)	15 (31,3)	23 (36,5)	

*Fisherov egzaktni test

5. RASPRAVA

Glioblastom je najmaligniji i najagresivniji primarni moždani tumor karakteriziran brzim rastom i invazijom okolnog moždanog tkiva. Iako su posljednjih godina provedena brojna istraživanja s ciljem razvoja učinkovitije terapijske strategije za liječenje glioblastoma, značajno poboljšanje u pogledu ukupnog preživljavanja bolesnika nije zadovoljavajuće.

U ovom radu prikazani su rezultati istraživanja ispitanika s patohistološki utvrđenim glioblastomom (stupanj IV. prema SZO) velikog mozga, koji su liječeni u Klinici za neurokirurgiju i Zavodu za onkologiju i radioterapiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2017. godine. Provedeno je istraživanje presječnog tipa, s ciljem ispitivanja razlika u kratkoročnom i dugoročnom preživljavanju ispitanika u odnosu na promatrane kliničke i radiološke pokazatelje.

5.1. Preživljenje ispitanika ovisno o kliničkim pokazateljima

Prognostički su čimbenici koji povoljno utječu na liječenje glioblastoma mlađa životna dob bolesnika, visoka KPS vrijednost, maksimalna resekcija tumora, primjena postoperativne onkološke terapije te metilacija MGMT promotora (49).

5.1.1. Spol ispitanika

U provedenom istraživanju najveći broj ispitanika tvore pripadnici muškog spola. Poznato je da se glioblastom učestalije pojavljuje kod muškaraca, a dobiveni rezultat korelira s rezultatima drugih istraživanja (48 – 50).

S obzirom na spol ispitanika nije utvrđena razlika u odnosu na duljinu preživljavanja. Prema studiji iz 2016., autorice Schiffgens i suradnika, provedenoj u Njemačkoj, zamijećena je povezanost između molekularnih markera GBM i spola ispitanika. Značajno dulje preživljenje zabilježeno je u ispitanika ženskog spola koje su imale metilirani MGMT promotor, ali ne i u skupini muškog spola. Suprotno, mutacija IDH1 značajno je povezana s duljim preživljavanjem u muškaraca, ali ne i žena (34). Više studija pokazalo je povezanost ženskog spola s boljim izgledima za dugoročno preživljavanje (51 – 53). Pretpostavlja se da tumor supresorski geni na X-kromosomu također mogu biti povezani s duljim preživljavanjem u žena (56).

5.1.2. Dob ispitanika

S obzirom na vrijeme pojavnosti glioblastoma, karakteristična je pojava u starijoj životnoj dobi, kao i specifična dobna raspodjela. U prikazanom istraživanju medijan dobi ispitanika iznosio je 62 godine. Najviše ispitanika bilo je u dobnoj skupini od 61 do 70 godina.

Prema studiji iz 2018., autora Li i suradnika, koja je provedena u SAD-u, najviše ispitanika s GBM bilo je u dobi iznad 65 godina, s vrhuncem pojavnosti između 75. i 79. godine (52). Istraživanjima u Indiji i Singapuru utvrđena je učestalija pojava GBM kod ispitanika u šestom desetljeću života (48, 49). U Republici Hrvatskoj, prema istraživanju V. Korent, u razdoblju od 2001. do 2014., vrh pojavnosti malignih glioma u muškaraca bio je u dobnoj skupini od 75 do 79 godina, a žena u dobi iznad 85 godina (8).

Više studija prepoznalo je pozitivan učinak mlađe životne dobi na duljinu preživljavanja bolesnika s glioblastomom (31, 43, 52). Sukladno dosadašnjim studijama, zabilježeno je dulje preživljenje ispitanika u dobnoj skupini do 50 godina, no nije utvrđena značajna povezanost. Ovaj podatak govori u prilog manjem komorbiditetu od kroničnih bolesti ove skupine ispitanika, ali i o mogućnosti primjene agresivnije multimodalne terapije.

5.1.3. Prijeoperacijska KPS vrijednost

Skala procjene kliničko-neurološkog statusa prema Karnofskom široko je korištena metoda za procjenu funkcionalnog statusa bolesnika. U uporabu je uvedena zahvaljujući Davidu A. Karnofskom i Josephu H. Burchenalu 1949. godine. KPS opisuje funkcionalni status bolesnika kao sveobuhvatnu ljestvicu od 11 stupnjeva koja se odnosi na vrijednosti u obliku postotka u rasponu od 100 % (nema dokaza o bolesti, nema simptoma) do 0 % (smrt) (47).

KPS je široko prepoznat i kao jedan od determinirajućih faktora preživljenja. Visoke KPS vrijednosti povezane su s duljim preživljavanjem (33). Međutim, vrsta kirurške resekcije može imati dramatičan učinak na funkcionalni status bolesnika, što naknadno mijenja KPS vrijednost. Operativni zahvat tumora mozga indiciran je u bolesnika s vrijednostima KPS > 70.

Najveći dio ispitanika u provedenom istraživanju imao je KPS > 70. S obzirom na to da je povoljan KPS indikacija za operativni zahvat tumora, time se objašnjava i veći broj ispitanika u ovoj skupini. Istraživanjem je utvrđena značajnost prijeoperacijskog KPS > 70 kod kratkoročnog preživljenja, što je u skladu s rezultatima istraživanja koje su proveli Lacroix i suradnici (58). U prilog povoljnog učinka visokih KPS vrijednosti na preživljenje govori i zapažanje da su svi ispitanici u skupini s dugoročnim preživljenjem imali KPS vrijednost iznad 70, ali dobiveni rezultat nije bio značajan. Mogući razlog je malen broj ispitanika u promatranoj skupini.

Chambless i suradnici proveli su retrospektivno istraživanje koje je uključivalo 163 ispitanika. Medijan prijeoperativnog KPS bio je 70, u rasponu od 20 do 100, te nije uočena povezanost s preživljenjem. Suprotno navedenim rezultatima, istraživanjem su pokazali da je visoka vrijednost postoperativnog KPS pouzdan prediktor ukupnog preživljenja. Jedno je od objašnjenja ovog nalaza da je skupina ispitanika doživjela značajne pomake u kliničko-neurološkom statusu između prijeoperativnog i ranog postoperativnog razdoblja (59).

Ghosh i suradnici proveli su studiju koja je uključivala 61 ispitanika s GBM. S obzirom na ispitivani KPS nije uočena razlika u preživljenju, no nije točno definirano radi li se o prijeoperativnom ili postoperativnom statusu ispitanika (50).

5.1.4. Opseg kirurške resekcije

Iako je citoreduktivna kirurgija osnova terapije glioblastoma, nema konsenzusa u pogledu optimalnog opsega resekcije tumora potrebnog za poboljšanje duljine preživljavanja. Glioblastom je difuzno infiltrirajuća i raširena maligna novotvorina koja, čak i u vrijeme dijagnoze, obično zahvaća više režnjeva. Jedinstvena anatomija moždanih struktura i mogućnost ozljeda elokventnih regija mozga s posljedicama smanjenja kvalitete života često čine prepreku prilikom izvođenja agresivne resekcije tumora. Također, valja imati i na umu da nisu svi bolesnici kandidati za agresivnu resekciju (60). Opseg kirurške resekcije i postoperativni funkcionalni status bolesnika parirajući su prognostički čimbenici s obzirom na to da je resekcija tumora često ograničena očekivanim postoperativnim deficitom.

U provedenom istraživanju subtotalna resekcija najučestaliji je opseg kirurške resekcije tumora. Ovaj tip resekcije utvrđen je postoperativno na temelju manje aktivne rezidualne tumorske tvorbe putem kontrastnih radioloških prikaza (CT ili MR). Maksimalna resekcija tumora provedena je kod manjeg broja ispitanika. Preživljenje ispitanika ujedno je i najdulje kod ovakvog opsega resekcije, no dobiveni rezultat nije pokazao značajnu implikaciju na ukupno preživljenje.

Ahmadipour i suradnici proveli su studiju u Njemačkoj koja je obuhvaćala 565 ispitanika s ciljem utvrđivanja povezanosti opsega kirurške resekcije i funkcionalnog statusa s ukupnim preživljenjem u bolesnika s GBM. Rezultati su pokazali najveću duljinu preživljenja u skupini od 234 (41 %) ispitanika koji su bili podvrgnuti maksimalnoj resekciji, a iznosilo je 17 mjeseci (27). Sukladne rezultate dobili su Li i suradnici čije je istraživanje obuhvaćalo 1229 ispitanika, od kojih je 876 (71 %) ispitanika bilo podvrgnuto maksimalnoj resekciji tumora (61). Međutim, studija provedena u San Francisku utvrdila je da subtotalna resekcija od samo 78 % tumorske mase značajno pridonosi duljini preživljavanja (62).

5.1.5. Postoperativno onkološko liječenje

S obzirom na postoperativno onkološko liječenje, velik je broj ispitanika podvrgnut radioterapiji i kemoterapiji. Očekivano, primjena standardne poslijeoperativne radioterapije i kemoterapije pokazala je značajnost u prilog duljine preživljenja, što govori o neophodnom postoperativnom onkološkom liječenju neovisno o kojoj je vrsti terapije riječ.

TMZ se ordinira u bolesnika s dobrim općim stanjem (KPS > 60), a primjena se sastoji od 6 ciklusa u dnevnoj dozi od 150 do 200 mg/m². Po završetku liječenja ne postoji daljnji prihvaćeni protokol nastavka liječenja, što može doprinijeti nastanku recidiva glioblastoma i posljedično smanjenju duljine preživljavanja. Istraživanjem je dobiven značajan učinak TMZ na kratkoročno preživljenje ispitanika, ali ne i na dugoročno preživljenje. Pozitivan učinak primjene TMZ moguće je objasniti hipermetilacijom MGMT promotora u promatranoj skupini ispitanika, no to nije moguće utvrditi jer u Republici Hrvatskoj trenutno ne postoji mogućnost dokazivanja metilacije. Dostupnost ove pretrage omogućila bi primjereniji probir bolesnika prilikom primjene ciljane onkološke terapije.

Metilacija MGMT promotora važan je prognostički biomarker prilikom predviđanja odgovora na liječenje TMZ i ukupnog preživljenja. Kim i suradnici ispitali su preživljenje ispitanika koji su liječeni TMZ ovisno o metilaciji MGMT promotora. Utvrdili su da je ukupno preživljenje u ispitanika s metiliranim GBM 9 mjeseci dulje u usporedbi s 20 mjeseci kod ispitanika s nemetiliranim GBM (63). Johannessen i suradnici proveli su studiju koja je uključivala 48 ispitanika s ciljem usporedbe duljine preživljenja na temelju postotka metilacije MGMT promotora. Procjena metilacije MGMT promotora provedena je putem metilacija -specifične lančane reakcije polimeraze (engl. *Methylation-specific Polymerase Chain Reaction*) i pirosekvencioniranja. Granična vrijednost metilacije koja je najbolje korelirala s prognostičkim ishodom bila je 7 %. Medijan preživljenja ispitanika u toj skupini bio je 7,8 mjeseci dulji u usporedbi s onim ispitanicima koji su imali vrijednost metilacije manju od 7 %. Dvogodišnje ukupno preživljenje za dvije skupine iznosilo je 42 %, odnosno 7,4 % (64). Suh i suradnici istraživali su povezanost metilacije MGMT promotora s morfološkim karakteristikama GBM vidljivih na MR slikovnim prikazima. Primijetili su da je metilirani glioblastom pokazivao manje agresivne značajke od nemetiranog oblika. Time su došli do zaključka da se putem MR slikovnih prikaza bolesnika s novodijagnosticiranim glioblastomom može neinvazivno predvidjeti metilacija MGMT promotora (65).

S obzirom na primjenu konkomitantne kemoradioterapije, istraživanjem je dobivena značajna povezanost s kratkoročnim i dugoročnim preživljenjem ispitanika. Od objave studije Stuppa i suradnika 2005. godine brojna su klinička ispitivanja pokazala da ovakva strategija

značajno poboljšava postoperativnu učinkovitost liječenja (1). U spomenutoj studiji Stuppa i suradnika konkomitantna primjena TMZ i radioterapije povezana je s 2,5 mjeseci duljim preživljenjem kod svih ispitanika u usporedbi s ispitanicima koji su liječeni samo radioterapijom (30).

PCV je kemoterapeutik koji se koristi kao druga linija liječenja bolesnika s glioblastomom, a njegova primjena ovisi o kliničkom statusu bolesnika koji se postavlja na temelju onkološkog pregleda. U izloženom istraživanju PCV ima značajan utjecaj na kratkoročno preživljenje ispitanika. Dobiveni rezultat može se objasniti time što je PCV primijenjen nakon početne kemoterapije TMZ, čime je potvrđen pozitivan učinak njegove standardne primjene. Nije uočen značajan učinak na dugoročno preživljenje ispitanika. Potrebno je napomenuti da je PCV, kao kemoterapeutik drugog reda, primijenjen kod samo sedam ispitanika (11 %), što tvori izuzetno mali statistički uzorak za daljnju usporedbu te se može smatrati manje relevantnim.

5.2. Preživljenje ispitanika ovisno o radiološkim pokazateljima

Radiološki su pokazatelji glioblastoma koji utječu na duljinu preživljenja veličina i lokalizacija te histološka obilježja tumora koja uključuju centralnu nekrozu, cistične tvorbe i intratumoralna krvarenja. Tumori veći od 5 cm, kao i tumori koji prelaze središnju moždanu liniju te tumori u dubokim jezgrama mozga i moždanom deblu, imaju negativan prognostički učinak (49).

5.2.1. Lokalizacija i veličina tumora

U prilog agresivnoj naravi GBM govori podatak da se najviše ispitanika prezentiralo bilobarnom infiltracijom tumora kao rezultat ekspanzije tumora duž bijele tvari. Sukladno tome govori i podatak da je najčešće sijelo tumora bio temporoparijetalni režanj, no nije utvrđena značajna implikacija na preživljenje. U studiji koju su proveli Nizamutdinov i suradnici utvrdili su da su se primarna tumorska mjesta, značajno povezana s duljim preživljavanjem, nalazila u temporalnom, okcipitalnom i parijetalnom režnju, za razliku od tumora u dubokim regijama mozga i moždanom deblu (51).

Dulje preživljenje zabilježeno je u skupini ispitanika s unilobarnom infiltracijom tumora, za razliku od trilobarne infiltracije, gdje je preživljenje bilo najkraće. Također, dulje preživljenje zabilježeno je i kod ispitanika s unilateralnom lokalizacijom tumora, za razliku od ispitanika kod kojih se tumor proširio na žuljevito tijelo. Ovo zapažanje može se objasniti time da su tumori pravovremeno dijagnosticirani, uz lokalizaciju koja omogućava povoljan kirurški

pristup i opseg postoperativnog zračenja. Međutim, spomenuti rezultati nisu značajno povezani s duljinom preživljavanja ispitanika.

Broj je studija o resekciji GBM unutar žuljevito tijela oskudan. U prilog spomenutim rezultatima govori retrospektivno istraživanje koje su pružili Steltzer i suradnici, pokazujući da se preživljenje ispitanika smanjilo sa 105 na 57 tjedana u slučajevima u kojima glioblastom zahvaća žuljevito tijelo (66). Istraživanje autorice Forster i suradnika, provedeno 2020. godine u Njemačkoj, pokazalo je da kirurška resekcija rezultira povoljno na duljinu preživljenja kod velikih glioblastoma koji invadiraju žuljevito tijelo (67).

S obzirom na veličinu tumora, dobiveni rezultat nije pokazao značajnu implikaciju na ukupno preživljenje, što je u skladu s istraživanjima provedenima u Japanu i Belgiji (59, 67). Nomura i suradnici utvrdili su da je veličina tumora izravno povezana s prognozom u slučaju dobro diferenciranih astrocitoma, no u malignih astrocitoma veličina tumora manje je relevantan prognostički čimbenik (69).

5.2.2. Tumorske ciste

U prikazanom istraživanju mali se broj ispitanika prezentirao s cističnom komponentom glioblastoma, prilikom čega nije utvrđena povezanost s duljinom preživljenja.

Studija provedena u Japanu ispitivala je utjecaj cistične komponente tumora na duljinu preživljenja kod 37 ispitanika. Na temelju prijeoperativne MR pretrage, tumori su klasificirani kao cistični ako je više od 50 % njihova volumena tekuće. Zadovoljavajuća cistična komponenta zabilježena je u pet ispitanika. Kod tih ispitanika medijan preživljenja nakon operativnog zahvata iznosio je 19,8 mjeseci, a dvogodišnja stopa preživljavanja 50 %. Ispitanici s necističnim glioblastomom imali su medijan preživljenja 12,8 mjeseci i dvogodišnju stopu preživljavanja od samo 17 %. Na temelju ovih rezultata došli su do zaključka da je prognoza za cistični GBM bila znatno bolja od one za necistični glioblastom, vjerojatno zato što cistični glioblastom pokazuje relativno malu infiltraciju peritumoralnog moždanog parenhima (70).

5.2.3. Centralna nekroza tumora i intratumoralno krvarenje

Mali je broj studija proveden s obzirom na prisutnost nekroze i krvarenja glioblastoma te se relativno malo zna jesu li ova obilježja povezana s prognozom. Prikazanim istraživanjem nije dobivena značajna povezanost spomenutih histoloških obilježja GBM i duljine preživljenja ispitanika.

Lacroix i suradnici sugeriraju da prisutnost nekroze značajno utječe na duljinu preživljenja. Ispitanici s GBM u kojem nije zabilježena prisutnost nekroze imali su medijan

preživljenja 19,9 mjeseci, za razliku od 10,5 mjeseci kod ispitanika gdje je GBM opisan različitim stupnjem nekroze (58).

Intratumoralno krvarenje rijedak je, ali signifikantan fenomen. Wakai i suradnici opisali su nalaz hemoragije u 10 od 129 slučajeva glioblastoma (71). Retrospektivnim istraživanjem u Kanadi opisano je 264 slučajeva intratumoralnog krvarenja, a uključivalo je 905 ispitanika s GBM. Kod 17 je slučajeva bilo prisutno makroskopsko, a kod 34 mikroskopsko krvarenje. Također, ovom studijom nije utvrđeno da su hipertenzija i uporaba antikoagulanasa povezani s većim rizikom od krvarenja iz tumora (72). Hemoragijska komponenta može se objasniti rupturom neorganizirane i tortuozne vaskulature unutar tkiva glioblastoma. Krvarenje iz GBM obično je veće i uočljivije u usporedbi s astrocitomima nižeg stupnja. Velika krvarenja često mogu predstavljati dilemu prilikom procesa postavljanja dijagnoze (73).

Ovim istraživanjem ispitivana je povezanost između kliničkih i radioloških čimbenika koji bi mogli utjecati na duljinu preživljenja kod bolesnika s glioblastomom velikog mozga. Od iznimne je važnosti daljnja evaluacija čimbenika i strategija budućih istraživanja, osobito zato što se u posljednjih nekoliko godina nisu dogodili značajniji pomaci u algoritmu i ishodu liječenja glioblastoma.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju dobivenih rezultata provedenog istraživanja može se zaključiti:

- Medijan ukupnog preživljenja ispitanika s patohistološki utvrđenim glioblastomom (stupanj IV. prema SZO) velikog mozga, koji su liječeni u Klinici za neurokirurgiju i Zavodu za onkologiju i radioterapiju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2017. godine, iznosio je 7 mjeseci (s 95 % raspona pouzdanosti od 6 do 9 mjeseci).
- Veća duljina preživljenja ispitanika povezana je s povoljnim prijeoperativnim KPS vrijednostima i primjenom postoperativne kemoterapije i radioterapije.
- Nije utvrđena povezanost između radioloških pokazatelja i duljine preživljenja ispitanika.
- Nisu utvrđeni specifični pokazatelji koji bi pomogli pri raspoznavanju bolesnika s glioblastomom kod kojih se očekuje dugoročno preživljenje.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Procijeniti duljinu preživljenja ispitanika s patohistološki utvrđenim glioblastomom velikog mozga te ispitati razlike u pojavnosti kliničkih i radioloških pokazatelja i razlike u kratkoročnom (≤ 12 mjeseci) i dugoročnom (> 12 mjeseci) preživljenju između ispitanika s obzirom na promatrane pokazatelje.

Nacrt studije: Presječna studija s povijesnim podacima

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 63 ispitanika s glioblastomom velikog mozga (stupanj IV. prema SZO). Podatci za istraživanje preuzeti su iz povijesti bolesti. Bilježeni su klinički i radiološki pokazatelji. Preživljenje bolesnika određivano je od datuma operativnog zahvata. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine s obzirom na kratkoročno (≤ 12 mjeseci) ili dugoročno (> 12 mjeseci) preživljenje.

Rezultati: Ukupno je preživljenje ispitanika medijana 7 mjeseci (95 % raspona pouzdanosti od 6 do 9 mjeseci). Kratkoročno preživljenje povezano je s prijeoperacijskim KPS ($P = 0,006$), radioterapijom ($P < 0,001$), kemoterapijom ($P < 0,001$), i to kemoterapijom TMZ ($P = 0,005$) i PCV ($P = 0,007$), te konkomitantnom primjenom kemoradioterapije ($P = 0,01$). Dugoročno preživljenje povezano je s primjenom radioterapije ($P < 0,001$) i konkomitantne kemoradioterapije ($P = 0,02$). Nije dobivena značajna povezanost između radioloških pokazatelja i kratkoročnog, odnosno dugoročnog preživljenja.

Zaključak: Povoljna prijeoperacijska KPS vrijednost, kao i primjena postoperativne radioterapije i kemoterapije, značajno utječe na duljinu preživljenja bolesnika s glioblastomom. Istraživanjem nisu utvrđeni specifični pokazatelji koji bi pomogli pri raspoznavanju bolesnika s glioblastomom kod kojih se očekuje dugoročno preživljenje.

Ključne riječi: glioblastom; multimodalna terapija; preživljenje

8. SUMMARY

COMPARISON OF CHARACTERISTICS AMONG GLIOBLASTOMA MULTIFORME PATIENTS WITH DIFFERENT LENGTH OF SURVIVAL

Objective: to evaluate duration of overall survival of subjects with pathohistologically diagnosed cerebral glioblastoma, to examine differences in incidence of clinical and radiological parameters and differences in short-term (≤ 12 months) and long-term (> 12 months) survival between subjects considering the observed parameters.

Study design: Cross-sectional study with historical data

Participants and Methods: the study included patients with pathohistologically verified glioblastoma multiforme (WHO grade IV). The data was collected from patients' medical history. Clinical and radiological parameters were recorded. Patient survival rate was calculated from the date of the surgery. Respondents were divided depending on short-term (≤ 12 months) and long-term (> 12 months) survival.

Results: Median overall survival was 7 months (95 % confidence range of 6 to 9 months). Short-term survival was significantly related to preoperative KPS ($P = 0.006$), radiotherapy ($P < 0.001$), chemotherapy ($P < 0.001$), namely TMZ ($P = 0.005$) and PCV chemotherapy ($P = 0.007$), as well as concomitant chemoradiotherapy ($P = 0.01$). Long-term survival was significantly related to radiotherapy ($P < 0.001$) and concomitant chemoradiotherapy ($P = 0.02$). No significant relationship was found between radiological parameters and both short-term and long-term survival.

Conclusion: favorable preoperative KPS value as well as application of postoperative radiotherapy and chemotherapy significantly affects the survival length of glioblastoma patients. This research found no particular parameters which could help in determining patients' prospect for long-term survival.

Key words: glioblastoma; multimodal therapy; survival

9. LITERATURA

1. Lakomy R, Kazda T, Selingerova I, Poprach A, Pospisil P, Belanova R, i sur. Real-World Evidence in Glioblastoma: Stupp's Regimen After a Decade. *Front Oncol.* 2020;10:1-11.
2. Witthayanuwat S, Pesee M, Supaadirek C, Supakalin N, Thamrongnantasakul K, Krusun S. Survival analysis of Glioblastoma Multiforme. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2018;19(9):2613-7.
3. Tykocki T, Eltayeb M. Ten-year survival in glioblastoma. A systematic review. *J Clin Neurosci.* 2018;54:7-13.
4. Oberheim Bush NA, Hervey-Jumper SL, Berger MS. Management of Glioblastoma, Present and Future. *World Neurosurg.* 2019;131:328-38.
5. De Robles P, Fiest KM, Frolikis AD, Pringsheim T, Atta C, St. Germaine-Smith C, i sur. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2015;17(6):776-83.
6. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):299-312.
7. Tataranu LG, Ciubotaru V, Cazac TL, Alexandru O, Purcaru OS, Tache DE, i sur. Current Trends in Glioblastoma Treatment. *Brain Tumors - An Updat.* 2018;3-34.
8. Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Adult glioma incidence and survival by race or ethnicity in the United States from 2000 to 2014. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1254-62.
9. Korent V. Regionalne razlike u incidenciji, mortalitetu i prevalenciji tumora mozga u Republici Hrvatskoj [diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016. 38 str.
10. Davis F, Il'Yasova D, Rankin K, McCarthy B, Bigner DD. Medical diagnostic radiation exposures and risk of Gliomas. *Radiat Res.* 2011;175(6):790-6.
11. Bhattacharjee B, Renzette N, Kowalik TF. Genetic Analysis of Cytomegalovirus in Malignant Gliomas. *J Virol.* 2012;86(12):6815-24.
12. Rahman M, Dastmalchi F, Karachi A, Mitchell D. The role of CMV in glioblastoma and implications for immunotherapeutic strategies. *Oncoimmunology.* 2019;8(1):1-8.
13. Akhtar S, Vranic S, Cyprian FS, Moustafa AE Al. Epstein-barr virus in gliomas: Cause, association, or artifact? *Front Oncol.* 2018;8:1-10.

14. Cuomo L, Trivedi P, Cardillo MR, Gagliardi FM, Vecchione A, Caruso R, i sur. Human herpesvirus 6 infection in neoplastic and normal brain tissue. *J Med Virol.* 2001;63(1):45-51.
15. Athanasiou E, Gargalionis AN, Boufidou F, Tsakris A. The association of human herpesviruses with malignant brain tumor pathology and therapy: Two sides of a coin. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):1-18.
16. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. *Methods Mol Biol.* 2009;472:323-42.
17. De Angelis LM, Mellinghoff IK. Virchow 2011 or how to ID(H) human glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4473-4.
18. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2017;18(1):3-9.
19. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, i sur. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
20. Weller M, Reifenberger G. Beyond the World Health Organization classification of central nervous system tumors 2016: what are the new developments for gliomas from a clinician's perspective? *Curr Opin Neurol.* 2020;33(6):701-6.
21. Le Rhun E, Preusser M, Roth P, Reardon DA, van den Bent M, Wen P, i sur. Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer Treat Rev.* 2019;80:101896.
22. Damjanov I, Jukić S, Ur. *Specijalna patologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
23. Nayak L, Reardon DA. High-grade Gliomas. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2017;23(6):1548-63.
24. Bešenski N, Janković S, Buča A. *Klinička neuroradiologija mozga.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
25. Chiang GC, Kovanlikaya I, Choi C, Ramakrishna R, Magge R, Shungu DC. Magnetic resonance spectroscopy, positron emission tomography and radiogenomics-Relevance to glioma. *Front Neurol.* 2018;9:1-10.
26. Mallick S, Gandhi AK, Rath GK. Therapeutic approach beyond conventional temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: Review of the present evidence and future direction. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2015;36(4):229-37.
27. Ahmadipour Y, Kaur M, Pierscianek D, Gembruch O, Oppong MD, Mueller O, i sur. Association of Surgical Resection, Disability, and Survival in Patients with Glioblastoma. *J Neurol Surgery, Part A Cent Eur Neurosurg.* 2019;80(4):262-8.

28. Weller M, Le Rhun E, Preusser M, Tonn JC, Roth P. How we treat glioblastoma. *ESMO Open*. 2019;4:1-4.
29. Şuşman S, Leucuţa DC, Kacso G, Florian ŞI. High dose vs low dose irradiation of the subventricular zone in patients with glioblastoma—A systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:6741-53.
30. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, i sur. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-96.
31. Chang L, Su J, Jia X, Ren H. Treating malignant glioma in Chinese patients: Update on temozolomide. *Onco Targets Ther*. 2014;7:235-44.
32. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(11):1062-71.
33. Krex D, Klink B, Hartmann C, Von Deimling A, Pietsch T, Simon M, i sur. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain*. 2007;130(10):2596-606.
34. Schiffgens S, Wilkens L, Brandes AA, Meier T, Franceschi E, Ermani M, i sur. Sex-specific clinicopathological significance of novel (Frizzled-7) and established (MGMT, IDH1) biomarkers in glioblastoma. *Oncotarget*. 2016;7(34):55169-80.
35. Jungk C, Chatziaslanidou D, Ahmadi R, Capper D, Bermejo JL, Exner J, i sur. Chemotherapy with BCNU in recurrent glioma: Analysis of clinical outcome and side effects in chemotherapy-naïve patients. *BMC Cancer*. 2016;16(1):1-11.
36. Shergalis A, Bankhead A, Luesakul U, Muangsin N, Neamati N. Current challenges and opportunities in treating glioblastomas. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):412-45.
37. Diaz RJ, Ali S, Qadir MG, De La Fuente MI, Ivan ME, Komotar RJ. The role of bevacizumab in the treatment of glioblastoma. *J Neurooncol*. 2017;133(3):455-67.
38. Vredenburgh JJ, Cloughesy T, Samant M, Prados M, Wen PY, Mikkelsen T, i sur. Corticosteroid Use in Patients with Glioblastoma at First or Second Relapse Treated with Bevacizumab in the BRAIN Study. *Oncologist*. 2010;15(12):1329-34.
39. Morisse MC, Etienne-Selloum N, Bello-Roufai D, Blonski M, Taillandier L, Lorgis V, i sur. Long-term survival in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab: a multicentric retrospective study. *J Neurooncol*. 2019;144(2):419-26.
40. Balañá C, Etxaniz O, Bugés C, Martínez A. Approval denied by the European Medicines Agency (EMA) for bevacizumab in the treatment of high-grade glioma recurrence: A good idea or a grave error? *Clin Transl Oncol*. 2011;13(3):209-10.
41. Burri SH, Gondi V, Brown PD, Mehta MP. The Evolving Role of Tumor Treating

- Fields in Managing Glioblastoma: Guide for Oncologists. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2018;41(2):191-6.
42. Wolbers JG. Novel strategies in glioblastoma surgery aim at safe, super-maximum resection in conjunction with local therapies. *Chin J Cancer*. 2014;33(1):8-15.
43. Johnson DR, O'Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol*. 2012;107(2):359-64.
44. Stathis A. Treatment overview. *Handb Lymphoma*. 2016;20(5):33-44.
45. Walid M. Prognostic Factors for Long-Term Survival after Glioblastoma. *Perm J*. 2008;12(4):45-8.
46. Ellor S V., Pagano-Young TA, Avgeropoulos NG. Glioblastoma: Background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. *J Law, Med Ethics*. 2014;42(2):171-82.
47. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13(1):1.
48. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
49. Sharma A, Graber JJ. Overview of prognostic factors in adult gliomas. *Ann Palliat Med*. 2021;10(1):863-74.
50. Ghosh M, Shubham S, Mandal K, Trivedi V, Chauhan R, Naseera S. Survival and prognostic factors for glioblastoma multiforme: Retrospective single-institutional study. *Indian J Cancer*. 2017;54(1):362-7.
51. Nizamutdinov D, Stock EM, Dandashi JA, Vasquez EA, Mao Y, Dayawansa S, i sur. Prognostication of Survival Outcomes in Patients Diagnosed with Glioblastoma. *World Neurosurg*. 2018;109:67-74.
52. Li K, Lu D, Guo Y, Wang C, Liu X, Liu Y, i sur. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States, 1973-2014. *Cancer Med*. 2018;7(10):5281-90.
53. Shinojima N, Kochi M, Hamada JI, Nakamura H, Yano S, Makino K, i sur. The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 2004;101(2):219-26.
54. Cantrell JN, Waddle MR, Rotman M, Peterson JL, Ruiz-Garcia H, Heckman MG, i sur. Progress Toward Long-Term Survivors of Glioblastoma. *Mayo Clin Proc*.

- 2019;94(7):1278-86.
55. Finneran M, Marotta DA, Altenburger D, Nardone E. Long-term Survival in a Patient with Butterfly Glioblastoma: A Case Report. *Cureus*. 2020;12(2).
 56. Seki Y, Ann Suico M, Uto A, Hisatsune A, Shuto T, Isohama Y, i sur. The ETS transcription factor MEF is a candidate tumor suppressor gene on the X chromosome. *Cancer Res*. 2002;62(22):6579-86.
 57. Cheo STT, Lim GH, Lim KHC. Glioblastoma multiforme outcomes of 107 patients treated in two Singapore institutions. *Singapore Med J*. 2017;58(1):41-5.
 58. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, i sur. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2):190-8.
 59. Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2015;121(2):359-64.
 60. Shinoda J, Sakai N, Murase S, Yano H, Matsuhisa T, Funakoshi T. Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neurooncol*. 2001;52(2):161-71.
 61. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg*. 2016;124(4):977-88.
 62. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3-8.
 63. Kim YS, Kim SH, Cho J, Kim JW, Chang JH, Kim DS, i sur. MGMT gene promoter methylation as a potent prognostic factor in glioblastoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy: A single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(3):661-7.
 64. Johannessen LE, Brandal P, Myklebust TÅ, Heim S, Micci F, Panagopoulos I. MGMT gene promoter methylation status – Assessment of two pyrosequencing kits and three methylation-specific PCR methods for their predictive capacity in glioblastomas. *Cancer Genomics and Proteomics*. 2018;15(6):437-46.
 65. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. Clinically relevant imaging features for MGMT promoter methylation in multiple glioblastoma studies: A systematic review

- and meta-analysis. *Am J Neuroradiol.* 2018;39(8):1439-45.
66. Stelzer KJ, Sauv  KI, Spence AM, Griffin TW, Berger MS. Corpus callosum involvement as a prognostic factor for patients with high-grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(1):27-30.
 67. Forster MT, Behrens M, Lortz I, Conradi N, Senft C, Voss M, i sur. Benefits of glioma resection in the corpus callosum. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-10.
 68. Alimohammadi E, Bagheri SR, Sadeghsalehi A, Rizevandi P, Rezaie Z, Abdi A. Prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme: focus on the pathologic variants. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(6):1341-50.
 69. Nomura K, Yamaguchi N, Watanabe S. The Statistical Analysis of Prognostic Factors for Brain Tumors. *Brain Tumor Res Ther.* 1st ed. 1996;29-38.
 70. Utsuki S, Oka H, Suzuki S, Shimizu S, Tanizaki Y, Kondo K, i sur. Pathological and clinical features of cystic and noncystic glioblastomas. *Brain Tumor Pathol.* 2006;23(1):29-34.
 71. Wakai S, Yamakawa K, Manaka S, Takakura K. Spontaneous Intracranial Hemorrhage Caused by Brain Tumor: Its Incidence and Clinical Significance. *Neurosurgery.* 1982;10(4):437-444.
 72. Kondziolka D, Bernstein M, Resch L, Tator CH, Fleming JFR, Vanderlinden RG, i sur. Significance of hemorrhage into brain tumors: Clinicopathological study. *J Neurosurg.* 1987;67(6):852-7.
 73. Liebelt B, Boghani Z, Takei H, Fung S, Britz G. Epithelioid glioblastoma presenting as massive intracerebral hemorrhage: Case report and review of the literature. *Surg Neurol Int.* 2015;6(3):97-100.

10. ŽIVOTOPIS

Lea Gvozdanović

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet, Osijek

Ulica Josipa Huttlera 4, Osijek

lgvozdanovic@mefos.hr

Nadnevak i mjesto rođenja:

6. lipnja 1995., Našice

Adresa: Zagrebačka 21, Našice

Kontakt: + 385 98 1747 149

gvozdanovic.lea@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2015. – 2021. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine
- 2010. – 2014. Srednja škola Isidora Kršnjavoga – Prirodoslovno-matematička gimnazija, Našice
- 2002. – 2010. Osnovna škola Dore Pejačević, Našice

AKTIVNOSTI:

- 1. mjesto na Natjecanju u kliničkim vještinama u Osijeku (20. – 29. svibnja 2021.)
- Demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost (2017. – 2019.)
- Sudjelovanje na 1. OSCON-u (Osijek Student Congress), Međunarodnom kongresu translacijske medicine studenata i mladih liječnika, "Neuroznanost i njeni klinički aspekti", Osijek (7. i 8. veljače 2019.)
- Sudjelovanje na 4. međunarodnom simpoziju Palijativne skrbi u Našicama (12. i 13. rujna 2019.)
- Sudjelovanje na 83. Danima dijabetologa u Osijeku (23. – 25. studenoga 2018.)