

DANAŠNJI PRITUP LIJEČENJU MOŽDANIH GLIOMA NA KLINICI ZA NEUROKIRURGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Ćefo, Aldo

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:957719>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Aldo Ćefo

DANAŠNJI PRISTUP LIJEČENJU MOŽDANIH GLIOMA NA KLINICI
ZA NEUROKIRURGIJU KBC RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Aldo Ćefo

DANAŠNJI PRISTUP LIJEČENJU MOŽDANIH GLIOMA NA KLINICI
ZA NEUROKIRURGIJU KBC RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: Prof. dr.sc. Darko Ledić, dr. med.

Komentor rada: Dr.sc. Hrvoje Šimić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 29.06.2020. na Klinici za neurokirurgiju, KBC-a Rijeka, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Dean Giroto, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)
2. Doc.dr.sc. Karlo Houra, dr. med.
3. Prof.dr.sc. Olivio Perković, dr. med.

Rad sadrži 25 stranica, 9 slika, 0 tablica, 24 literaturna navoda.

Zahvala

Ovim putem želio bih se zahvaliti svom mentoru, prof. dr.sc. Darku Lediću. Hvala Vam na vodstvu, strpljenju, korisnim sugestijama i ukazanom povjerenju. Zahvaljujem se i svome komentoru, dr.sc. Hrvoju Šimiću. Hvala Vam što ste pratili moj napredak i bili na raspolaganju za sva moja pitanja i nedoumice. Veliko hvala i mojoj obitelji koja mi je pružala bezuvjetnu podršku, ne samo za vrijeme studija, nego i tijekom cijelog mog života. I za kraj, želio bih se zahvaliti svim kolegama i prijateljima zahvaljujući kojima će mi studentski dani zauvijek ostati u lijepom sjećanju.

Sadržaj

1	Uvod	1
1.1	Epidemiologija	1
1.2	Kirurško liječenje	2
1.3	Patohistologija	3
1.4	Radioterapija.....	4
1.5	Kemoterapija	4
1.6	Ciljana terapija glioma	5
1.7	Imunoterapija	6
1.8	Kvaliteta života	7
2	Svrha rada	8
3	Materijali i postupci	9
3.1	Ispitanici.....	9
3.2	Pretraga baze podataka.....	9
3.3	Obrada podataka	9
4	Rezultati	10
4.1	Distribucija po dobi.....	10
4.2	Distribucija po spolu	11
4.3	Distribucija po vrsti tumora	12
4.4	Distribucija terapijskih pristupa.....	13

4.5	Udio reoperacija	16
5	Rasprava.....	17
6	Zaključak.....	19
7	Sažetak	20
8	Summary	21
9	Literatura.....	22
10	Životopis	25

Popis skraćenica i akronima

ATRX - alpha thalassemia/mental retardation syndrome x-linked

BIS – Bolnički informacijski sustav

DTI–FT - diffusion tensor imaging fiber tracking

EGFR - epidermal growth factor receptor

fMRI – functional magnetic resonance imaging

GBM – glioblastoma multiforme

IDH 1/2 - isocitrate dehydrogenase 1 and 2

KBC – Klinički Bolnički Centar

MEG - magnetoencephalography

MGMT - O-6-methylguanine-DNA methyltransferase

nTMS - navigated transcranial magnetic stimulation

PTEN - phosphatase and tensin homolog

TAA - tumor-associated antigens

TERT - telomerase reverse transcriptase

TMZ – temozolomid

TP53 - tumor protein P53

TSA - tumor-specific antigens

VEGF - vascular endothelial growth factor

1 Uvod

Gliomi su jedna od najčešćih vrsta primarnih moždanih tumora te kao skupina obuhvaćaju astrocitome, oligodendrogliome i ependimome. Maligni su gliomi prema SZO klasificirani kao tumori gradusa III/IV (npr. anaplastični astrocitom, anaplastični oligodendrogliom, anaplastični oligoastrocitom te anaplastični ependimom) ili kao tumori gradusa IV/IV (glioblastoma multiforme). 2016. godine Svjetska Zdravstvena Organizacija izdaje nadopunu četvrtog izdanja "Klasifikacije tumora središnjeg živčanog sustava" iz 2007. godine te, osim patohistološkog nalaza, u obzir uzima i molekularne karakteristike tumora.(1) GBM je najčešći maligni primarni tumor mozga. Srednja dob pojavnosti je 64 godine, a incidencija je veća kod muškaraca nego kod žena.(2) Trenutnim pristupom liječenju koji se sastoji od maksimalne sigurne kirurške resekcije tumora, adjuvantne radioterapije i kemoterapije temozolamidom (TMZ), te kemoterapije održavanja, medijan preživljenja pacijenata sa novo dijagnosticiranim GBM je samo 12-18 mjeseci.(3)

1.1 Epidemiologija

Jedini, trenutno poznati čimbenik rizika za razvoj malignog glioma je izlaganje ionizirajućem zračenju. Ni za jedan drugi okolišni čimbenik, uključujući korištenje mobilnih uređaja, infekcije ili traumu, nije dokazana povezanost.(4)

Pojavnost GBM nešto je češća u muškaraca naspram žena sa omjerom 3:2. Mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi, ali dominantno se javljaju u odrasloj s vrhom incidencije između 45-70 godina.(5)

1.2 Kirurško liječenje

Multidisciplinarni pristup pokazao se kao najbolji pristup liječenju moždanih tumora. Važan aspekt ovakvog liječenja svakako bi trebala biti i kvaliteta života, kako samog bolesnika, tako i osoba koje o njemu skrbe. Multidisciplinarni tim uključuje specijaliste neurokirurgije, radiologije, patologije, radijacijske onkologije i neuro-onkologije.(6)

Liječenju glioma visokog stupnja maligniteta već se nekoliko desetljeća pristupa slijedeći tri osnovne sekvence: maksimalna kirurška resekcija, radioterapija i kemoterapija. Inicijalna terapija je kirurška. Višestruke retrospektivne analize pokazuju važnost resekcije kontrastom prikazanog tumora, pri čemu pacijenti sa većim područjem resekcije ostvaruju dulje preživljenje.(7) Da bi resekcija bila sigurna i uspješna bitne su preoperativne slikovne metode. Danas je u upotrebi nekoliko različitih slikovnih tehnika, uključujući funkcionalnu magnetnu rezonancu (fMRI), magnetoencefalografiju (MEG), navigiranu transkranijalnu magnetnu stimulaciju (nTMS) te difuzijsku traktografiju mozga (DTI-FT). fMRI detektira razinu oksigenacije krvi u mozgu, što je jedan od parametara koji ukazuju na neuronalnu aktivnost. Stoga pomoću fMRI možemo prikazati aktivnost funkcionalnih puteva zaduženih za motoriku ili govor. (8) MEG je funkcionalna slikovna metoda koja detektira kortikalnu aktivnost koristeći se magnetnim poljima koja nastaju kao posljedica električnog izbijanja kortikalnih neurona.(6) nTMS je tehnika koja pomoću magnetskog polja nastalog u elektromagnetskoj zavojnici inducira električnu aktivnost moždanog korteksa unutar prilagođenog navigacijskog sustava. Ovo omogućava prikaz stimulacije i inhibicije TMS-om, kao i induciran ili inhibiran funkcionalan odgovor te je tako u mogućnosti razlikovati esencijalni od neesencijalnog dijela korteksa zaduženog za određenu radnju.(9) Za razliku od fMRI, MEG-a i nTMS-a, DTI-FT je u mogućnosti prikazati subkortikalne puteve unutar bijele tvari, što je osnova u procjenjivanju resektabilnosti glioma uz istodobno očuvanje neurološke funkcije.

Međutim, DTI-FT je čisto anatomski te ne uključuje funkcionalne podatke. Obično se koristi da bi se mapirao kortikospinalni put u odnosu na tumor.(10) Postoje i novije intraoperativne metode kojima se proširuje područje resekcije, a koriste se fluorescentnim markerom, 5-aminolevulinolnom kiselinom, pri operaciji pod plavim svjetlom. Tumorske stanice apsorbiraju fluorescentnu boju, pod posebnim osvjetljenjem olakšava vizualizaciju tumora te tako pridonosi postizanju maksimalne resekcije tumora.(11) Primjenjuje se oralno, 2 do 3 sata prije operacije, a maksimalna fluorescencija unutar tumorskih stanica postiže se nakon 6 sati. Stupanj fluorescencije korelira s histološkim gradusom tumora, a strukture poput krvnih žila, normalnog moždanog tkiva, olfaktornog trakta i dure ne fluoresciraju. Međutim, horioidni plexus, ventrikularne ependimalne stanice te pia mater preuzimaju fluorescentni marker, što otežava određivanje granica ventrikularnih tumora te posljedično predstavlja ograničenje pri upotrebi ove tehnike.(12)

1.3 Patohistologija

Jednom kada je tumor resekiran, materijal se koristi za patohistološku identifikaciju, molekularnu karakterizaciju, prognozu te kao vodilja za daljnje terapijske postupke. Glioblastomi su tradicionalno podijeljeni u primarne ili de novo, bez poznatog kliničkog prekursora, i sekundarne, koji su rezultat progresije glioma nižeg stupnja malignosti. Novija istraživanja ovoj podjeli pridodaju i molekularne značajke. Glavna obilježja primarnog GBM uključuju amplifikaciju proto-onkogeno za EGFR (*epidermal growth factor receptor*) kao i mutacije u TERT (*telomerase reverse transcriptase*) promotoru i PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) tumor supresorskom genu. Sekundarni GBM karakteriziran je mutacijama IDH1/2 (*isocitrate dehydrogenase 1 and 2*), TP53 (*tumor protein P53*) i ATRX (*alpha thalassemia/mental retardation syndrome x-linked*). Za diferencijaciju primarnog od sekundarnog GBM najvažnija je IDH1/2 mutacija. Ova mutacija nađena je u preko 70%

anaplastičnih oligodendroglioma i anaplastičnih astrocitoma (gradus III), te je prediktor bolje prognoze.(13)

Metilacija MGMT (*O-6-methylguanine-DNA methyltransferase*) promotora kod pacijenata liječenih radioterapijom i temozolomidom pridonosi duljem preživljenju. Metilacija ovog promotora dovodi do smanjene ekspresije istoimenog enzima što potencijalno rezultira većom osjetljivošću tumorskih stanica na alkilirajuće agense. Prisutna je u oko 40% pacijenata sa primarnim GBM.(14)

Gliomi nižeg stupnja malignosti povijesno su, također, bili klasificirani na temelju njihova izgleda pod svjetlosnim mikroskopom kao hipercelularne lezije sa nuklearnom atipijom, ali sa rijetkom mitotskom aktivnošću i Ki-67 indeksom nižim od 10%. Nadalje su klasificirani na osnovu stanične morfologije i imunohistokemijskog bojanja u astrocitome, oligodendrocitome ili oligoastrocitome. Međutim, danas je molekularna karakterizacija postala standard za klasifikaciju. (15)

1.4 Radioterapija

Frakcionirano lokalizirano zračenje glavna je potporna terapija za sve GBM. Standardna doza zračenja je 60 Gy dostavlja se kroz 30-33 frakcije od po 1.8-2 Gy kroz šest tjedana. Osim tumorom zahvaćenog područja, zrači se i 1-3 cm okolnog tkiva kako bi se obuhvatila i infiltrirajuća komponenta tumora. Kod starijih pacijenata, sa lošijim statusom, može se koristiti hipofrakcionirana radioterapija (pr. 40 Gy u 15 frakcija). Glavni izazov kako za kirurgiju, tako i za radioterapiju jest definiranje granica tumora.(16)

1.5 Kemoterapija

Trenutni standard u liječenju glioma visokog stupnja malignosti uključuje primjenu temozolomida, oralnog citotoksičnog DNA-alkilirajućeg kemoterapeutika. Primjena

temozolomida sa konkomitantnom radioterapijom, praćena adjuvantnom primjenom temozolomida kroz šest mjeseci rezultira dužim medijanom preživljenja u usporedbi sa izoliranom radioterapijom (14.6 mjeseci u usporedbi sa 12.1 mjeseci).(17)

O standardu liječenja glioma nižeg stupnja malignosti još se raspravlja. Sastoji od radioterapije i kemoterapije, ali vremenski period u kojem se oni primjenjuju još nije usuglašen. U novijim RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) istraživanjima, pacijenti su na temelju rizika razvrstani u 2 skupine (skupina niskog i skupina visokog rizika), pri čemu su visokorizičnoj skupini pridruženi pacijenti s rezidualnom bolešću ili stariji od 40 godina. Nakon resekcije tumora, skupina pacijenata niskog rizika bila je opservirana. Skupina visokorizičnih pacijenata nasumično je podijeljena u 2 podskupine jednu koja je primala samo radioterapiju i drugu koja je primala radioterapiju u kombinaciji s PCV (procarbazine, CCNU, vincristine) kemoterapijom. Dulje preživljenje primijećeno je u skupini koja je liječena radioterapijom u kombinaciji sa PCV kemoterapijom (13.3 godina u odnosu na 7.8 godina kod pacijenata liječenih samo radioterapijom).(18)

I dalje ostaju mnoga ograničenja u primjeni današnjih kemoterapeutika u liječenju glioma. Sistemsom primjenom lijekovi obično ne dosegnu velike koncentracije u središnjem živčanom sustavu, na mjestu tumora, a nerijetko dovode do značajnih sistemskih nuspojava, kao što je mijelosupresija. Stoga se danas istražuju novi načini primjenje kemoterapeutika koji bi omogućili distribuciju lijeka direktno u tumorsko tkivo, a jedna od ideja je upotreba nanočestica.(19)

1.6 Ciljana terapija glioma

Istraživanja moguće genske terapije, kao i razumijevanje molekularnog signalnog puta koji se aktivira u gliomima, put su ka boljem liječenju istih. Putevi uključeni u tumorski

rast, apoptozu, invaziju i angiogenezu predstavljaju razumne mete u liječenju glioma. Cilj je individualizirati liječenje baziranjem na specifične molekularne abnormalnosti u određenom tumoru.(6)

Trenutna istraživanja usredotočena na čimbenike rasta koriste monoklonalna protutijela kojima blokiraju receptore za čimbenike rasta te na taj način sprječavaju aktivaciju susljednog signalnog puta. Osim inhibicije receptora, istražuju se i mogućnost inhibicije enzima uključenih u signalni put te mogućnost upotrebe genske terapije u svrhu modulacije genske transkripcije stimulirane faktorima rasta. (20)

Antiangiogenetska strategija usmjerena na blokiranje VEGF (*vascular endothelial growth factor*) pod opsežnim je ispitivanjem kao potencijalna metoda liječenja glioma. VEGF je ključni faktor za vaskularizaciju tumora. Njegovim blokiranjem postiže se inhibicija neovaskularizacije tumora te dezintegracija i endotelialna apoptoza novostvorenih tumorskih krvnih žila. Dodatno, dovodi do normalizacije ostatne vaskulature, što bi moglo pridonijeti boljoj distribuciji kemoterapeutika.(21)

1.7 Imunoterapija

Glavno obilježje tumora jest supresija imunskog sustava pa su i moždani tumori okarakterizirani kao imunosupresivni. Trenutno se istražuju razne imunoterapijske strategije, uključujući staničnu, vakcinalijsku te imunomodulatornu terapiju. Stanične terapije uključuju prijenos adoptivnih T limfocita koji imaju visoku avidnost prema tumorskim antigenima, s ciljem stimulacije imunskog sustava prema tumoru.(22) Vakcinalijska strategija zasniva se na činjenici da se cijepljenjem određenim antigenom imunski sustav senzibilizira na taj antigen. Neke od ciljnih točaka cijepljenja su TAA (tumor-associated antigens) i TSA (tumor-specific antigens). TAA su selektivno eksprimirani na tumorskim stanicama, ali se mogu naći i na

normalnim stanicama, zbog čega izazivaju relativno slab imunski odgovor. Prednost ovih antigena leži u njihovoj širokoj dostupnosti te niskom riziku za bijeg od imunskog nadzora. Alternativno, postoje cjepiva protiv TSA, specifično za EGFRvIII, koji je izražen samo u nekim podtipovima glioblastoma. Prednost ovog antigena je izazivanje opsežnog i specifičnog imunskog odgovora. Međutim, budući da nije eksprimiran na svim tumorskim stanicama, postoji veća mogućnost bijega od imunskog nadzora.(23)

1.8 Kvaliteta života

Još jedan važan aspekt u liječenju pacijenata sa GBM je razumijevanje i unaprjeđenje kvalitete života pacijenata. Ona uključuje nekoliko domena: funkcionalni i psihički status te emocionalno i socijalno blagostanje. Tradicionalno se evaluacija terapije temeljila na preživljenju i duljini života, tumorskom odgovoru te toksičnosti. Međutim, kvaliteta života se sve više uzima kao bitan čimbenik onkoloških bolesnika. Poboljšanje kvalitete života ovih bolesnika može utjecati na njihovo preživljenje. Neuro-onkološkim bolesnicima kvaliteta života često je značajno narušena. Ne samo da pate od općih simptoma bolesti kao što su iscrpljenost, nesanica, anoreksija, anksioznost i depresija, a koji su posljedica onkološke bolesti, nego i od specifičnih neuroloških komplikacija kao što su glavobolja, epileptički napadaji, promjena osobnosti, kognitivni deficit te fokalni neurološki deficiti motorne funkcije, govora i vida. Briga za postizanjem i očuvanjem kvalitete života, kako samih pacijenata tako i njihovih njegovatelja, sastavni je dio strategije liječenja bolesnika s gliomima.(24)

2 Svrha rada

Kao što je prikazano u uvodu, zadnjih godina mnogo se napredovalo po pitanju klasifikacije, dijagnostike i terapije glioma. Unatoč tome, opće preživljenje, pogotovo pacijenata oboljelih od glioblastoma, još uvijek je kratko. Cilj ovoga rada je istražiti u kojoj mjeri liječenje pacijenata oboljelih od glioma u KBC-u Rijeka prati današnje terapijske standarde te analizirati ishode samog liječenja.

3 Materijali i postupci

3.1 Ispitanici

Analiza je provedena na Klinici za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka. Analizirana su 124 pacijenta u dobi od 10 mjeseci do 87 godina, koji su zbog nekog oblika glioma bili liječeni na Klinici za neurokirurgiju. Medicinska dokumentacija analizirana u ovom radu je iz razdoblja od 01. siječnja 2014. do 15. ožujka 2020. godine.

3.2 Pretraga baze podataka

Osobni podaci pacijenata (ime, prezime, datum rođenja) preuzeti su iz baze podataka Kliničkog zavoda za patologiju i citologiju. Uvršteni su svi pacijenti čiji su patohistološki materijali, poslani sa Klinike za neurokirurgiju, obrađeni na tom zavodu u gore navedenom vremenskom okviru. Ti podaci su kasnije bili iskorišteni pri pretrazi bolničkog informacijskog sustava (BIS-a) KBC-a, na Klinici za neurokirurgiju.

Iz BIS-a su preuzete informacije o datumu prijema na Kliniku, dijagnozi, lokalizaciji i veličini novotvorine te o tome da li je i kada provedeno kirurško, radioterapijsko odnosno kemoterapijsko liječenje.

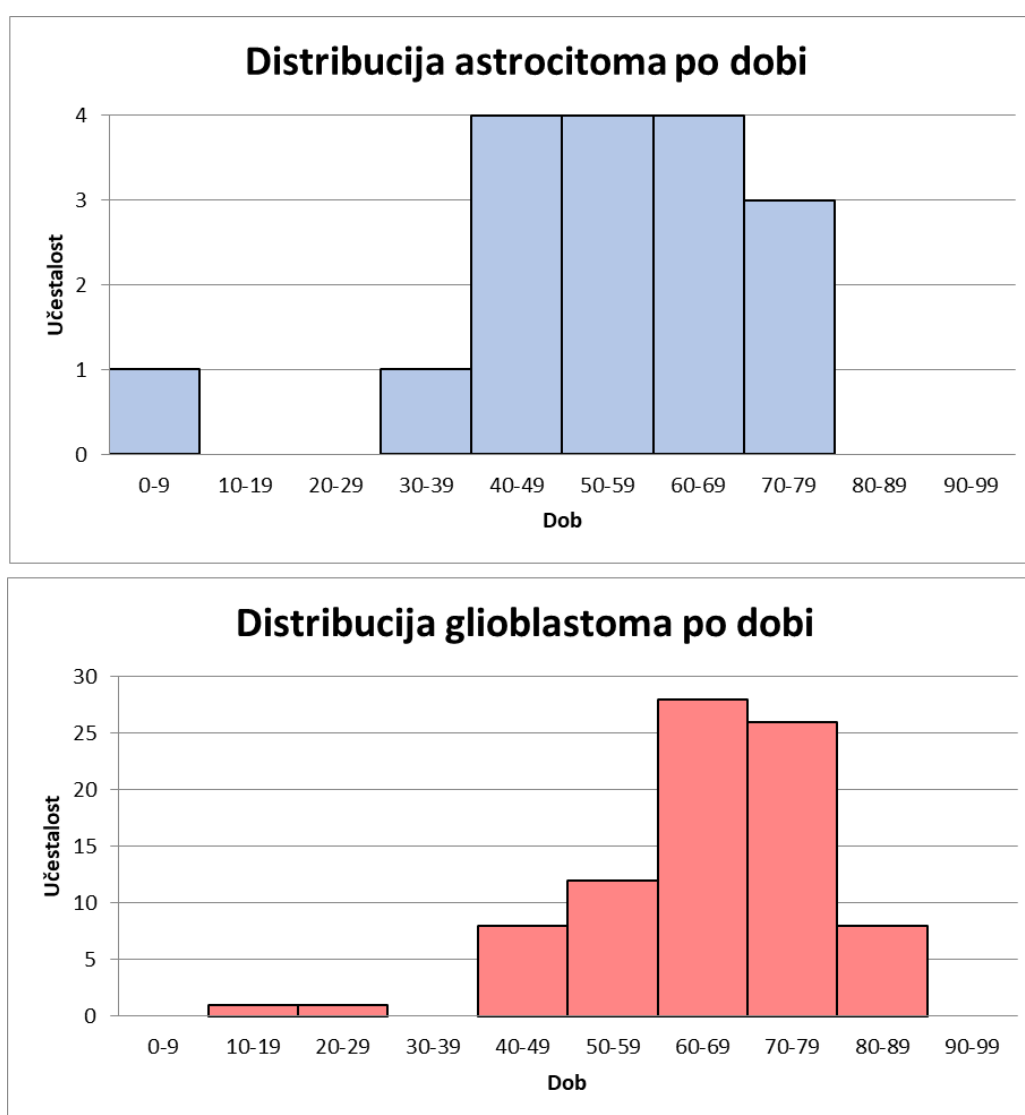
3.3 Obrada podataka

Podaci preuzeti iz BIS-a i matice umrlih organizirani su i obrađeni u Microsoft Excell® programu. Izvedena je distribucija po dobi, spolu, vrsti tumora i primijenjenoj terapiji te je izračunat postotak reoperacija.

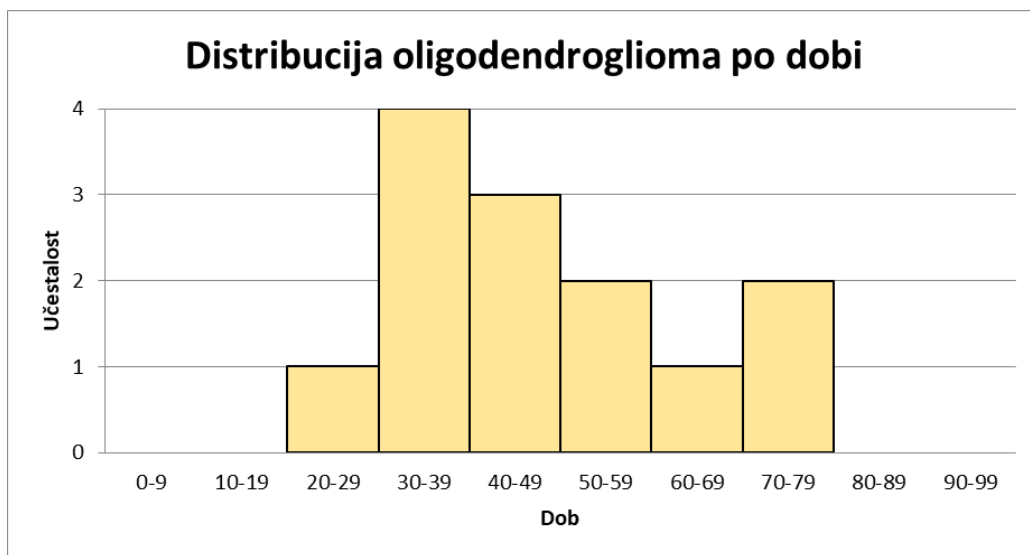
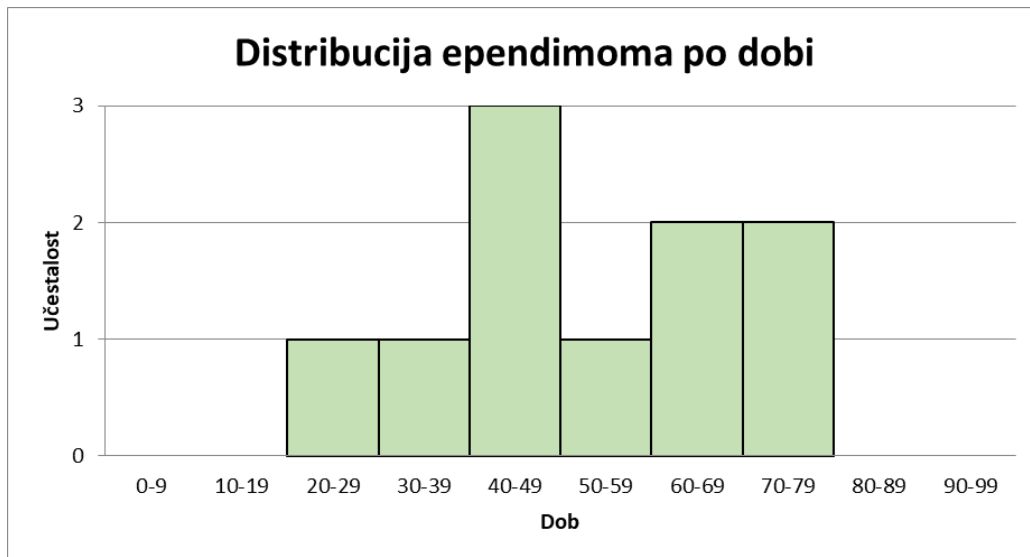
4 Rezultati

4.1 Distribucija po dobi

U analizu su uključena 124 pacijenta sa nekom od dijagnoza glioma u razdoblju od 01. siječnja 2014. do 01. ožujka 2020. godine. Prosječna dob bila je $60,41 \pm 1,40$ godina. Najmlađi pacijent star je samo 10 mjeseci (pilocitični astrocitom), a najstariji pacijent ima 87 godina. Distribucija glioma po dobi prikazana je na slikama 1 i 2.



Slika 1 Distribucija astrocitoma i glioblastoma po dobi na KBC Rijeka



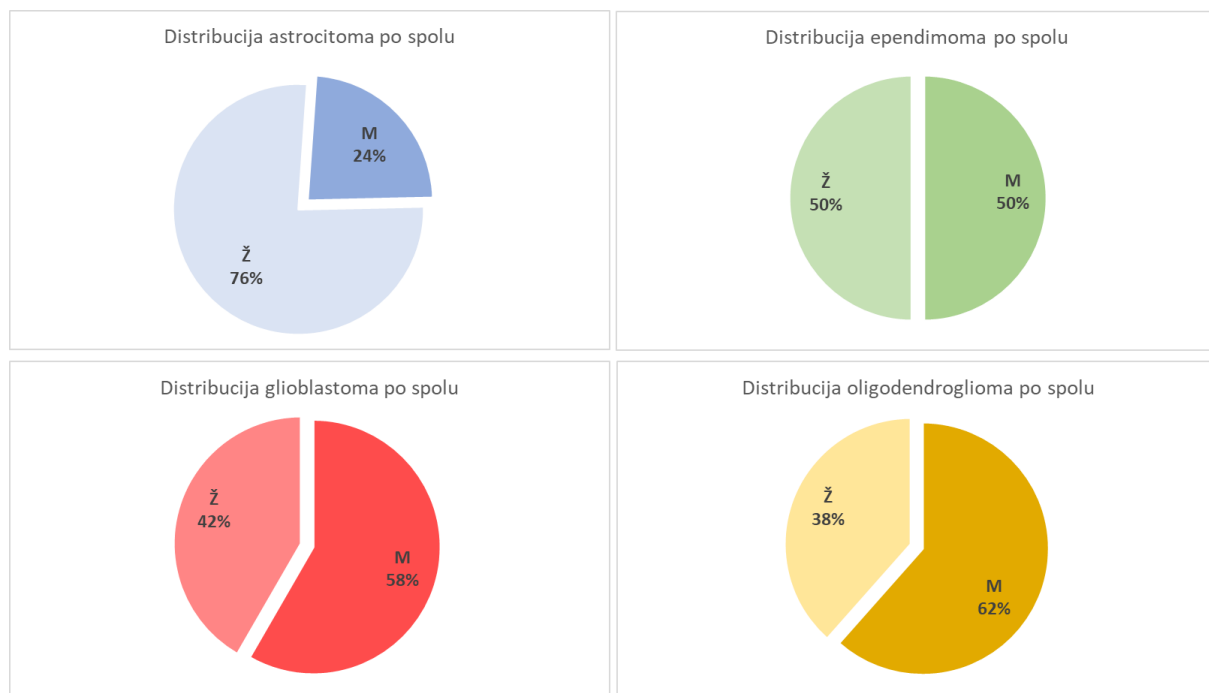
Slika 2 Distribucija ependimoma i oligodendroglioma po dobi na KBC Rijeka

4.2 Distribucija po spolu

Od ukupnog broja pacijenata 53% jesu muškarci, a 47% žene. Među pacijentima sa gliomima nižeg stupnja malignosti:

- astrocitomi: muškarci = 24%; žene = 76%
- ependimomi: muškarci = 50%; žene = 50%
- oligodendrogliomi: muškarci = 62%; žene = 38%

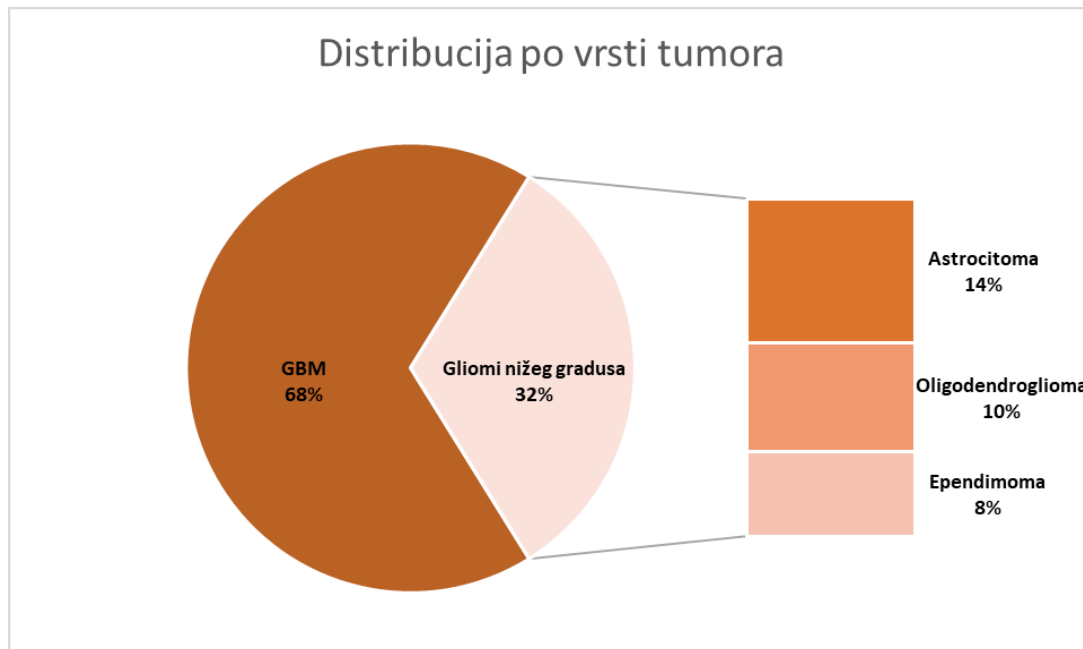
Među pacijentima sa GBM muškaraca je 58%, a žena 42%. Slika 3 daje grafički prikaz distribucije pacijenata po spolu za svaki podtip glioma.



Slika 3 Distribucija pojedinih tumora po spolu na KBC Rijeka

4.3 Distribucija po vrsti tumora

Među 124 analizirana pacijenta prevladavaju pacijenti oboljeli od GBM sa udjelom od 68%. Preostalih 32% čine pacijenti oboljeli od glioma nižeg stupnja malignosti, to jest 14% pacijenti sa astrocitomom, 10% sa oligodendrogliomom i 8% pacijenti sa ependimomom. Grafički prikaz navedenih statističkih podataka nalazi se na slici 4.

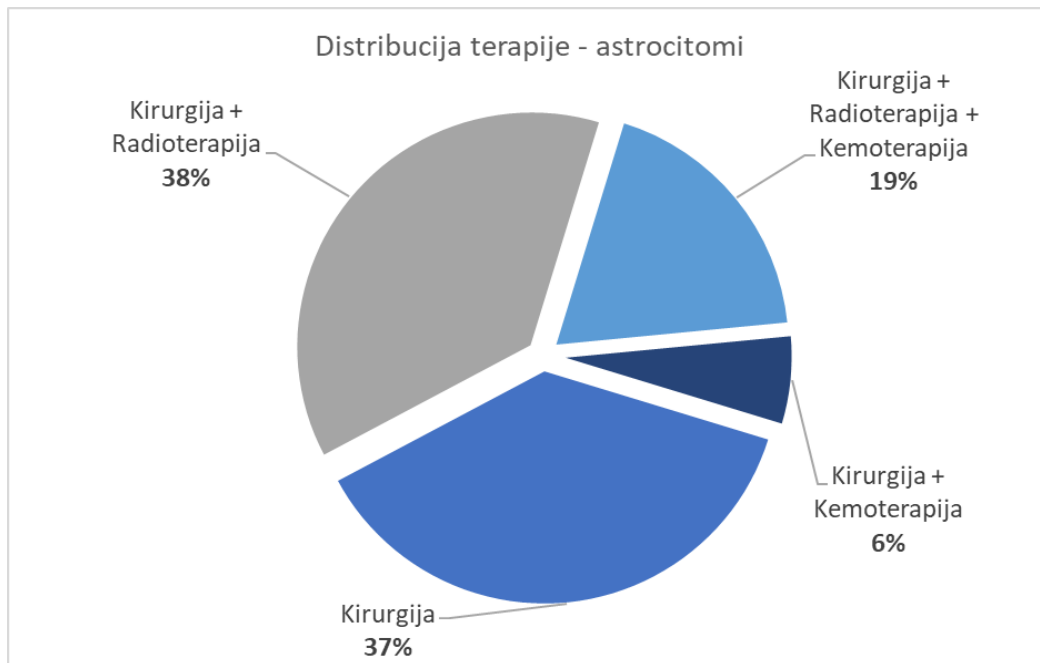


Slika 4 Distribucija pacijenata po vrsti tumora na KBC Rijeka

4.4 Distribucija terapijskih pristupa

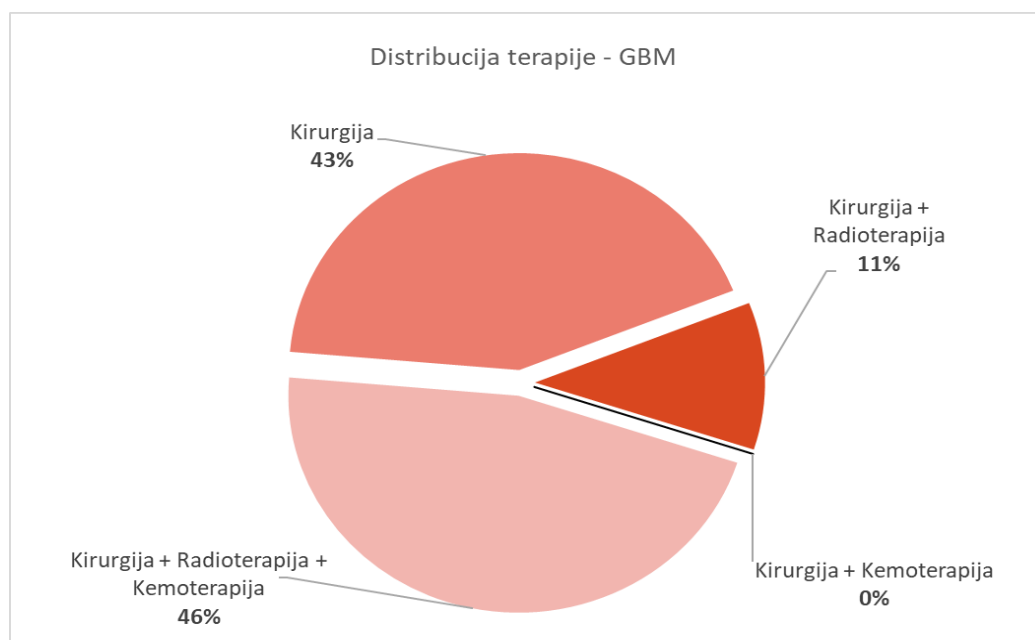
Svi pacijenti bili su podvrgnuti kirurškoj resekciji tumora. Ovisno o tumoru koji je liječen, udio ostalih terapijskih postupaka varira. U skupini pacijenata sa astrocitomima nižeg stupnja malignosti samo kirurškom resekcijom liječeno je njih 37%, kombinacijom kirurgije i radioterapije 38%, kombinacijom kirurgije i kemoterapije 6%, a sva tri terapijska modaliteta (kirurška resekcija, radioterapija i kemoterapija) primijenjena su u njih 19%. To prikazuje slika

5.



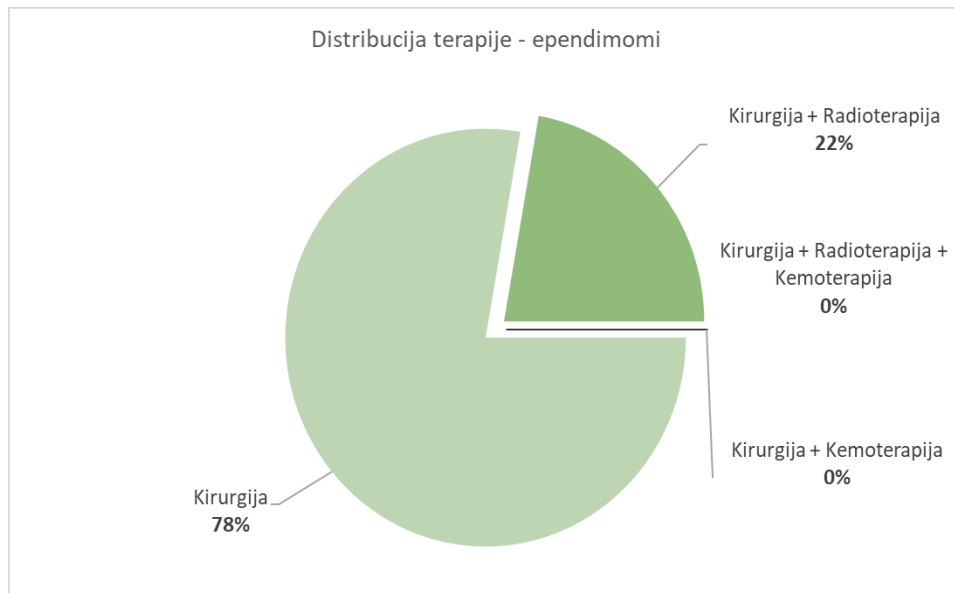
Slika 5 Terapijski pristupi pacijentima sa astrocitomima nižeg stupnja malignosti na KBC Rijeka

U skupini pacijenata sa GBM sva tri terapijska modaliteta primijenjena su u njih 46%, samo kirurškom resekcijom liječeno je njih 43%, kombinacijom kirurgije i radioterapije 11%, a kombinacijom kirurgije i kemoterapije, bez radioterapije nije bio liječen niti jedan pacijent. Grafički prikaz navedenih podataka nalazi se na slici 6.



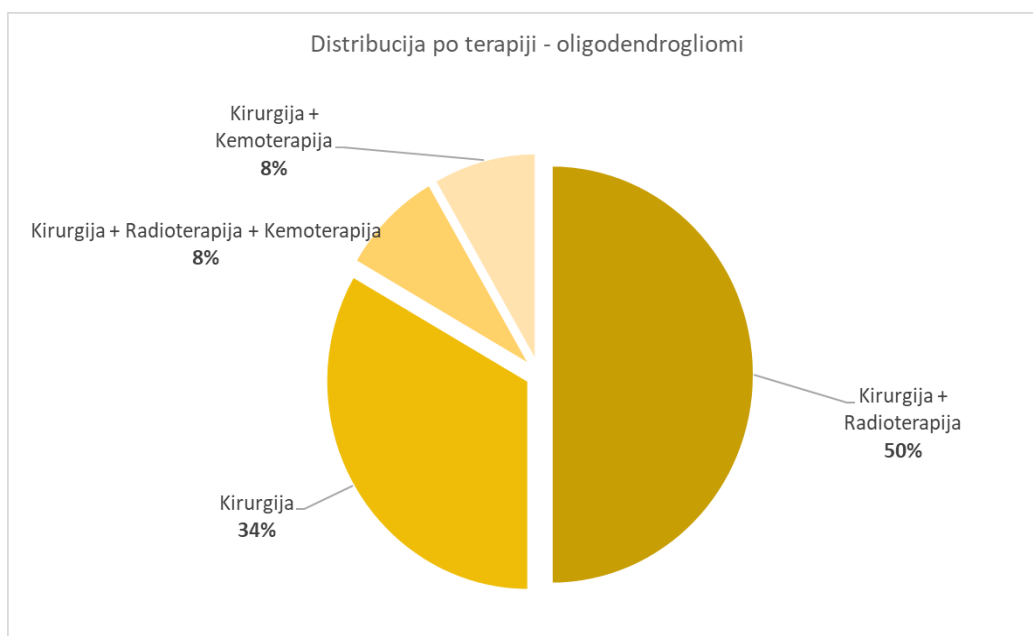
Slika 6 Terapijski pristupi pacijentima sa GBM na KBC Rijeka

U skupini pacijenata sa ependimomima samo kirurškom resekcijom liječeno je njih 78%, kombinacijom kirurgije i radioterapije 22%, dok kombinacijom kirurgije i kemoterapije, kao i kombinacijom sva tri terapijska modaliteta nije bio liječen niti jedan pacijent. To je vidljivo na slici 7.



Slika 7 Terapijski pristupi pacijentima sa ependimomima na KBC Rijeka

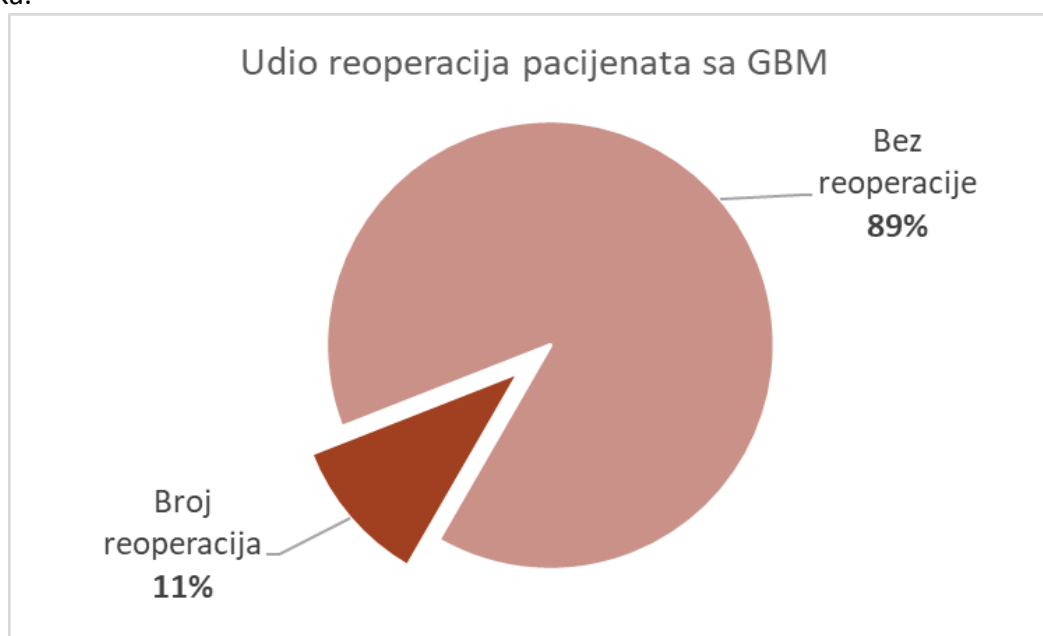
U skupini pacijenata sa oligodendrogliomima samo kirurškom resekcijom liječeno je njih 34%, kombinacijom kirurgije i radioterapije 50%, kombinacijom kirurgije i kemoterapije 8%, a sva tri terapijska modaliteta (kirurška resekcija, radioterapija i kemoterapija) primijenjena su u njih 8%. To prikazuje slika 8.



Slika 8 Terapijski pristupi pacijentima sa oligodendrogliomima na KBC Rijeka

4.5 Udio reoperacija

Od ukupno 84 pacijenta s dijagnosticiranim GBM koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu u analiziranom razdoblju, njih 9 je imalo reoperaciju što daje postotak od 11%. Slika 9 to grafički prikazuje. Reoperacije na pacijentima sa gliomima nižeg stupnja malignosti nisu uvrštene u analizu zbog malog broja takvih slučajeva liječenih na Klinici za neurokirurgiju KBC-a Rijeka.



Slika 9 Udio reoperacija pacijenata sa GBM liječenih na KBC Rijeka

5 Rasprava

Iz rezultata je vidljivo da je veći postotak muškaraca oboljelih od glioblastoma u odnosu na žene ($\approx 3:2$), što je u skladu sa epidemiološkom slikom i u drugim dijelovima svijeta. Najviša stopa pojavnosti GBM je između petog i sedmog desetljeća života što se također poklapa sa ostatkom svijeta.

Najčešće dijagnosticirani gliom na Klinici za neurokirurgiju KBC-a Rijeka, u razdoblju od 01. siječnja 2014. do 01. ožujka 2020. godine, je upravo GBM sa udjelom od 68%. To odgovara njegovoj prevalenciji među gliomima, opisanoj i u drugoj literaturi.

Prevladavajući terapijski pristup pacijentima sa GBM na KBC-u Rijeka jest maksimalna kirurška resekcija, uz očuvanje neurološke funkcije pacijenta, u kombinaciji sa adjuvantnom kemoradioterapijom. Od kemoterapeutika se koristi temozolomid. To je u skladu sa dosadašnjim standardima u liječenju ove maligne bolesti. Međutim, zadnjih godina se, u svijetu, sve više istražuje i primjenjuje personalizirani pristup u ovisnosti o molekularnim karakteristikama samog tumora, što bi moglo dovesti do produljenja života ovih pacijenata. Osim kombinacije sva tri modaliteta liječenja, pacijente se liječilo i samo kirurškim pristupom, odnosno kombinacijom kirurgije i adjuvantne radioterapije ili adjuvantne kemoterapije, ovisno o duljini postoperacijskog preživljenja pacijenata i njihovom općem stanju.

Ovo je prvo analitičko istraživanje na ovu temu provedeno na Klinici za neurokirurgiju KBC-a Rijeka te se kao takvo nije moglo uspoređivati.

Podatci za ovaj diplomski rad prikupljeni su u doba pandemije novim sojem corona virusa COVID-19. 13. ožujka 2020. godine donesena je „Odluka o proglašenju epidemije bolesti COVID-19“ na području čitave Republike Hrvatske. Obustavljena je nastava u školama i na

fakultetima u cijeloj Hrvatskoj. To je otežalo prikupljanje podataka te onemogućilo dobivanje podataka o smrti pacijenata koji bi potom bili iskorišteni za izračun duljine preživljenja ovisno o primijenjenoj terapiji.

Za buduća provedena istraživanja na ovu temu prijedlog bi bio pokušati doći do podataka o preživljenju pacijenata sa gliomima liječenih u KBC-u Rijeka te napraviti distribuciju preživljenja u ovisnosti o primijenjenoj terapiji. Također, pošto su se krajem 2018. godine GBM na KBC-u Rijeka počeli klasificirati na temelju postojanja IDH mutacije, bi bilo korisno u doglednom periodu napraviti analizu preživljenja pacijenata ovisno o postojanju navedene mutacije i primijenjenom terapijskom postupku.

6 Zaključak

Osnovni terapijski pristup u liječenju pacijenata s nekom vrstom glioma u KBC-u Rijeka uključuje maksimalnu sigurnu kiruršku resekciju u kombinaciji s adjuvantnom kemoradioterapijom i kemoterapijom održavanja. Najčešće korišteni kemoterapeutik je oralni alkilirajući agens temozolamid.

Pri izvođenju samog kirurškog zahvata velik naglasak stavljen je na očuvanje neuroloških funkcija sa željom osiguranja maksimalne kvalitete života, kako samog pacijenta, tako i njegovih njegovatelja.

Iako zbog pandemije novim sojem corona virusa, COVID-19 nisam bio u mogućnosti doći do podataka o preživljenju pacijenata liječenih u KBC-u Rijeka, prema podacima iz svjetske literature vidimo da je medijan preživljenja pacijenata oboljelih od GBM, a liječenih ovakvim terapijskim modelom poprilično kratak, u prosjeku svega 12-18 mjeseci, te da mjesta za poboljšanje svakako ima.

Iako KBC Rijeka prati dosadašnje standarde u liječenju glioma, dodatni naponi trebali bi se usmjeriti u istraživanje i uvođenje novih modaliteta liječenja koji uključuju individualiziranu gensku i imunoterapiju.

7 Sažetak

Cilj: Cilj je bio analizirati terapijski pristup pacijentima oboljelima od glioma na Klinici za neurokirurgiju KBC-a Rijeka te usporediti dobivene podatke sa današnjim standardima na tom području.

Materijali i metode: Retrospektivno je pretražena i analizirana medicinska dokumentacija pohranjena na BIS-u. U analizu su uvrštena 124 pacijenta dobi od 10 mjeseci do 84 godine koji su liječeni na Klinici za neurokirurgiju KBC-a Rijeka u periodu od 01. siječnja 2014. do 15. ožujka 2020. godine. Iz dobivenih podataka izvedene su distribucija po dobi, spolu, dijagnozi, vrsti primijenjene terapije te postotak reoperacija.

Rezultati: Utvrđeno je da je među dijagnosticiranim gliomima najučestalija dijagnoza bio GBM sa udjelom od 68%, dok su preostalih 32% činili gliomi nižeg stupnja malignosti, i to 14% astrocitomi, 10% oligodendrogliomi te 8% ependimomi. Pacijenti oboljeli od GBM najčešće su bili liječeni kombinacijom maksimalne kirurške resekcije i adjuvantne kemoradioterapije. Postotak reoperacija kod tih pacijenata je bio 11%.

Zaključak: Pacijentima oboljelima od neke vrste glioma koji se liječe u KBC-u Rijeka osiguran je terapijski pristup koji je u skladu sa današnjim svjetskim standardima. Ovo je prva analiza na ovu temu provedena na Klinici za neurokirurgiju KBC-a Rijeka. Kao takva, mogla bi biti korisna za usporedbu sa budućim istraživanjima novijih terapijskih pristupa ovim pacijentima.

Ključne riječi: Gliom, Glioblastom, KBC Rijeka, Liječenje

8 Summary

Aim: The aim of this study was to analyze the approach to the patients suffering from some subtype of glioma in Neurosurgical clinic of Clinical Hospital Center of Rijeka and to compare the findings with the literature.

Patients and methods: This study was a retrospective analysis of medical documentation stored on BIS (Hospital Informational System). The analysis covered one hundred twenty-four patients aged between ten months and eighty-four years, who were treated at the Neurosurgical clinic of the Clinical Hospital Center of Rijeka in the period between January 1st, 2014, and March 15th, 2020. Gender, age, diagnosis and therapy approach distribution along with the percentage of reoperations were conducted from the obtained data.

Results: It was found that the most common diagnosis among all of the glioma diagnoses, was GBM with the share of 68% and the remaining 32% were lower malignancy gliomas, including astrocytoma (14%), oligodendroglioma (10%) and ependymoma (8%). Patients suffering from GBM were most commonly treated with the combination of surgical resection and adjuvant chemotherapy. The reoperation percentage in those patients was 11%.

Conclusion: Patients treated at the Clinical Hospital Center of Rijeka suffering from some type of glioma are offered the therapeutic approach which is consistent with today's world standards. As the first analysis of this topic at the Neurosurgical clinic of the Clinical Hospital Center of Rijeka, it could be useful for comparison with the future studies of newer therapeutic approaches to these patients.

Key words: Glioma, GBM, Clinical Hospital Center of Rijeka, Treatment

9 Literatura

1. Louis D, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Springer-Verlag. 2016.
2. Ostrom Q, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan J. Epidemiology of Gliomas. *Cancer Treatment and Research*. 2014;:1-14.
3. Wen P, Kesari S. Malignant Gliomas in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(5):492-507.
4. Butowski N. Epidemiology and Diagnosis of Brain Tumors. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2015;21:301-313.
5. Chi A, Wen P. Inhibiting kinases in malignant gliomas. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2007;11(4):473-496.
6. Bush N, Chang S, Berger M. Current and future strategies for treatment of glioma. *Neurosurgical Review*. 2016;40(1):1-14.
7. Sanai N, Polley M, McDermott M, Parsa A, Berger M. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *Journal of Neurosurgery*. 2011;115(1):3-8.
8. Krings T, Schreckenberger M, Rohde V, Spetzger U, Sabri O, Reinges M et al. Functional MRI and 18F FDG-Positron Emission Tomography for Presurgical Planning: Comparison with Electrical Cortical Stimulation. *Acta Neurochirurgica*. 2002;144(9):889-899.
9. Ottenhausen M, Krieg S, Meyer B, Ringel F. Functional preoperative and intraoperative mapping and monitoring: increasing safety and efficacy in glioma surgery. *Neurosurgical Focus*. 2015;38(1):E3.

10. Berman J, Berger M, Mukherjee P, Henry R. Diffusion-tensor imaging—guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. *Journal of Neurosurgery*. 2004;101(1):66-72.
11. de Boer E, Harlaar N, Taruttis A, Nagengast W, Rosenthal E, Ntziachristos V et al. Optical innovations in surgery. *British Journal of Surgery*. 2015;102(2):e56-e72.
12. Leroy H, Vermandel M, Lejeune J, Mordon S, Reyns N. Fluorescence guided resection and glioblastoma in 2015: A review. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2015;47(5):441-451.
13. Parsons D, Jones S, Zhang X, Lin J, Leary R, Angenendt P et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science*. 2008;321(5897):1807-1812.
14. Hegi M, Diserens A, Gorlia T, Hamou M, de Tribolet N, Weller M et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):997-1003.
15. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(26):2481-2498.
16. Zhang H, Wang R, Yu Y, Liu J, Luo T, Fan F. Glioblastoma Treatment Modalities besides Surgery. *Journal of Cancer*. 2019;10(20):4793-4806.
17. Stupp R, Mason W, van den Bent M, Weller M, Fisher B, Taphoorn M et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):987-996.
18. Buckner J, Pugh S, Shaw E, Gilbert M, Barger G, Coons S et al. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in

- low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15_suppl):2000-2000.
19. Ung N, Yang I. Nanotechnology to augment immunotherapy for the treatment of glioblastoma multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*. 2015;123(3):473-481.
20. Alifieris C, Trafalis D. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015;152:63-82.
21. Batchelor T, Reardon D, de Groot J, Wick W, Weller M. Antiangiogenic Therapy for Glioblastoma: Current Status and Future Prospects. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(22):5612-5619.
22. Reardon D, Freeman G, Wu C, Chiocca E, Wucherpfennig K, Wen P et al. Immunotherapy advances for glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2014;16(11):1441-1458.
23. Phuphanich S, Wheeler C, Rudnick J, Mazer M, Wang H, Nuño M et al. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2012;62(1):125-135.
24. Heimans J, Taphoorn M. Impact of brain tumour treatment on quality of life. *Journal of Neurology*. 2002;249(8):955-960.

10 Životopis

Aldo Ćefo rođen je 28.07.1995. godine u Livnu, u Bosni i Hercegovini. 2002. godine upisuje Osnovnu školu „Ivan Goran Kovačić“ u Livnu. Za vrijeme osnovnoškolskog obrazovanja završava i Osnovnu glazbenu školu „Franjo S. Vilhar“ u Livnu, smjer glasovir. Nakon završene osnovne škole, 2010. godine upisuje opću gimnaziju „Gimnazija Livno“, također u Livnu. Po završetku srednje škole polaže državnu maturu i 2014. godine upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina u Rijeci. Od akademske godine 2015./16. pa sve do završetka studija obnaša dužnost demonstratora na Zavodu za anatomiju.