

# Utjecaj temozolomida na preživljenje bolesnika oboljelih od glioblastoma

---

**Bašić, Ante**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:685761>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-18**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ante Bašić**

**UTJECAJ TEMOZOLOMIDA NA PREŽIVLJENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD  
GLIOBLASTOMA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2015/2016**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Marijo Boban, dr. med.**

**U Splitu, srpanj 2016.**

## Sadržaj

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD .....                                    | 1  |
| 1.1. Epidemiologija.....                         | 2  |
| 1.2. Čimbenici rizika.....                       | 3  |
| 1.2.1. Genetski čimbenici.....                   | 3  |
| 1.2.2. Okolišni čimbenici.....                   | 3  |
| 1.2.3. Atopija i maligni tumori mozga.....       | 4  |
| 1.3. Patohistologija.....                        | 4  |
| 1.4. Klinička slika.....                         | 6  |
| 1.5. Dijagnostika.....                           | 7  |
| 1.6. Krvno - moždana barijera.....               | 8  |
| 1.7. Liječenje glioblastoma.....                 | 9  |
| 1.7.1. Operacijsko liječenje.....                | 9  |
| 1.7.1.2. Operacijsko liječenje glioblastoma..... | 9  |
| 1.7.2. Radioterapija.....                        | 10 |
| 1.7.3. Kemoterapija prve linije.....             | 10 |
| 1.7.4. Kemoterapija druge linije.....            | 11 |
| 1.7.5. Potporna terapija.....                    | 11 |
| 1.7.5.1. Glukokortikoidi.....                    | 11 |
| 1.7.5.2. Lijekovi za epilepsiju.....             | 12 |
| 1.7.5.3. Ostala potporna terapija.....           | 12 |
| 1.8. Nuspojave.....                              | 13 |
| 1.8.1. Mijelosupresija.....                      | 13 |
| 1.8.2. Povraćanje.....                           | 13 |

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| 1.8.3. Nuspojave kortikosteroida.....                       | 14 |
| 1.9. Prognoza.....                                          | 14 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....                                   | 15 |
| 3. MATERIJALI I METODE.....                                 | 17 |
| 3.1. Ustroj i protokol istraživanja.....                    | 18 |
| 3.2. Subjekti istraživanja.....                             | 19 |
| 3.3. Intervencije.....                                      | 19 |
| 3.3.1. Radioterapija glioblastoma.....                      | 19 |
| 3.3.2. Kemoterapijski protokoli.....                        | 20 |
| 3.3.3. Načini liječenja nakon progresije.....               | 20 |
| 3.3.4. Statistička analiza.....                             | 21 |
| 4. REZULTATI.....                                           | 22 |
| 4.1. Epidemiologija primarnih tumora mozga u KBC Split..... | 23 |
| 4.1.1. Epidemiologija glioblastoma u KBC Split.....         | 23 |
| 4.2. Opći podatci.....                                      | 24 |
| 4.3. Liječenje.....                                         | 27 |
| 4.3.1. Liječenje - prva linija.....                         | 27 |
| 4.3.2. Toksičnost kemoterapije.....                         | 29 |
| 4.3.3. Liječenje nakon progresije ili povratka bolesti..... | 32 |
| 4.4. Ishod liječenja i preživljenje.....                    | 33 |
| 5. RASPRAVA.....                                            | 39 |
| 6. ZAKLJUČAK.....                                           | 45 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....                           | 47 |
| 8. SAŽETAK.....                                             | 57 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| 9. SUMMARY.....    | 59 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 61 |

*Najiskrenije zahvaljujem mom mentoru doc. Dr. sc. Mariju Bobanu, dr. med. na iznimnoj susretljivosti i stručnoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala fizičaru Dariu Hrepiću i gospodinu Nikici Vučenoviću na pomoći pri statističkoj obradi podataka te svima drugima koji su na bilo koji način pomogli u osmišljavanju i realizaciji ovoga rada.*

*Zahvaljujem svim svojim prijateljima, posebice Matei Dragun, koji su svojom podrškom olakšali moje studiranje.*

*Na kraju posebno zahvaljujem Nikolini Vučenović te svojim roditeljima na bezuvjetnoj podršci, razumijevanju i ljubavi kroz moje studentske dane.*

## **1.UVOD**

## 1.1. Epidemiologija

Na zloćudne tumore mozga otpada 1.8% svih zloćudnih bolesti (1). Stopa incidencije primarnih malignih tumora mozga u 2012. godini na svjetskoj razini bila je 3.4/100 000 stanovnika (muškarci 3.9/100 000 stanovnika, žene 3.0/100 000 stanovnika). Stopa incidencije veća je u razvijenim zemljama (5.1/100 000 stanovnika) nego u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju (3.0/100 000 stanovnika) (2). Postoji povećana učestalost pojave glioblastoma kod bijele rase i osoba nehispanškog podrijetla (3). Stopa incidencije primarnih malignih tumora mozga u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) iznosi 7.23/100 000 stanovnika, 55% oboljelih su osobe muškog spola.

Glioblastom (GBM) je najčešći primarni maligni tumor mozga u odraslih, koji u SAD predstavlja skoro polovicu (46,1%) svih oboljelih (4). Spada u skupinu glioma, čiji je najčešći (54%) i najagresivniji (gradus 4) predstavnik. Medijan preživljenja je oko 15 mjeseci, a petogodišnje preživljenje manje je od 5% . Prosječna incidencija glioblastoma u SAD je 3.2/100 000 stanovnika, a prosječna životna dob pri dijagnozi je 64 godine. U svijetu je primjećen porast incidencije GBM, a smanjena je učestalost ne GBM tumora (3% smanjenje u incidenciji između 1992. do 1995. i 2004. do 2007. godine). Ne zna se stvarni razlog porasta učestalosti GBM, ali se smatra da barem dijelom otpada na promjene u patohistološkoj (PH) klasifikaciji (5).

U Hrvatskoj je 2013. godine 419 osoba oboljelo od primarnog zloćudnog tumora mozga, 220 (2% ukupno od svih tumora) muškaraca i 199 (2% ukupno od svih tumora) žena. U Splitsko - dalmatinskoj županiji oboljelo je 20 muškarca i 22 žene. Nije poznata podjela tumora po gradusima. Većina zloćudnih primarnih tumora mozga javlja se u dobi od 45. do 79. godine s vrhom incidencije oko 65. godine za muškarce i žene. Ukupna stopa incidencije je bila 9.8/100 000 stanovnika, u muškaraca 10.6/100 000, u žena 9/100 000 stanovnika. Najveća stopa incidencije na 100 000 stanovnika bila je u Zadarskoj županiji (13.5/100 000), u Splitsko - dalmatinskoj županiji iznosila je 9.1/100 000 stanovnika (6).

## **1.2. Čimbenici rizika**

### **1.2.1. Genetski čimbenici**

Mnogi okolišni i genetski čimbenici su bili proučavani, ali nije pronađen niti jedan važniji čimbenik rizika. Smatra se da primarni tumori mozga nastaju nakupljanjem mutacija u genima zaduženim za normalnu regulaciju staničnog ciklusa i na taj način mutirane stanice izbjegnu destrukciju od strane imunološkog sustava. U 5% do 40% GBM-a i anaplastičnih astrocitoma (astrocitom gradus 3) nalazi se mutacija EGFR gena, amplifikacija CDK4, MDM2 delecija ili mutacija TP53, RB ili PTEN (7). Postojanje mutacije u genu TP53 predstavlja povoljni prognostički čimbenik za GBM (8,9). Postoje određene delecije na kromosomima 19q, 22q i 10q koje su povezane s nastankom GBM. Osobito je važan gubitak heterozigotnosti 10q (LOH) jer osim što je ta mutacija specifičnija za primarni GBM (prisutna u 88% primarnih GBM) isto tako, osobe čiji su tumori imali ovu deleciju živjele su kraće i imali agresivniji tip bolesti (10,11). Somatska mutacija enzima izocitrat dehidrogenaza 1 (IDH1) važan je čimbenik u ranom razvoju tumora mozga (prisutna u 12% GBM). Pacijenti sa IDH1 mutacijom su mlađe životne dobi i imaju bolju prognozu (12).

### **1.2.2. Okolišni čimbenici**

Velike doze zračenja predstavljaju važan rizični čimbenik za razvoj glioma, ali još se ne zna povećavaju li male ili srednje doze zračenja rizik od oboljevanja. Studije su potvrdile povećanje učestalosti razvoja tumora u odraslih osoba radi kumulirajućeg zračenja uslijed dijagnostičkih pretraga. Primjerice, doza zračenja koja se dobije pri 3 pretrage kompjutoriziranom tomografijom (CT) dovoljna je za povećanje rizika (13). Rezultati istraživanja koja su proučavala povezanost korištenja mobitela s nastankom tumora središnjeg živčanog sustava (SŽS) su kontroverzni. Velika studija iz SAD-a proučavala je incidenciju tumora mozga u periodu od 1973. do 2006. godine i primjetili su pad incidencije od 1992. do 2006. godine. U isto vrijeme kada se dogodio pad incidencije povećalo se korištenje mobitela (14). Jedna Skandinavska studija primjetila je porast u broju tumora mozga u periodu od 1974. do 2004. godine, ali taj porast je bio manje izražen u usporedbi s porastom korištenja mobilnih uređaja pa su zaključili da ne postoji snažna povezanost (15). Nekoliko istraživanja je ispitivalo povezanost virusa s nastankom tumora mozga također bez jasnog zaključka. Primjerice, studija na Njemačkoj populaciji pokazala je da su djeca cijepljenja cjepivom za polio kontaminiranim SV40 imali donekle povećanu učestalost razvoja GBM. Slična studija u SAD-u nije uočila

povezanost (7). Pošto se smatra da su primarni tumori mozga produkt nagomilavanja mutacija u stanicama mozga važan čimbenik rizika je starija dob bolesnika.

### **1.2.3. Atopija i maligni tumori mozga**

Broj ljudi koji boluju od atopijskih bolesti je u porastu u zapadnom svijetu. Iz, za sada, nepoznatog razloga, uočena je smanjena incidencija GBM u osoba koje boluju od atopijske bolesti. Brojne epidemiološke studije pokazuju slične rezultate. Jedna od teorija je da hiperreaktivno stanje povećava „pažnju“ imunološkog sustava na maligno promjenjene stanice. Druga teorija tvrdi da postoji metodološka sustavna pogreška i da ne postoji nikakva povezanost između smanjenja incidencije i atopije (16). Jedna studija je pokazala da je rizik oboljenja od glioma smanjen za 31% do 45% ovisno o broju atopijskih bolesti od koje osoba boluje s tim da je veći broj atopijskih bolesti povezan s većom redukcijom rizika (17).

### **1.3. Patohistologija**

Postoje razne klasifikacije astrocitoma, najčešće se koristi klasifikacija po World Health Organization (WHO), koja se razvila iz St. Anne-Mayo klasifikacije (18). Zadnja WHO klasifikacija objavljena je u lipnju 2016. godine (19). Donedavno je bila aktualna WHO klasifikacija iz 2007. godine (20). Po WHO klasifikaciji stupnjevanje primarnih tumora mozga se temelji na četiri ključne histo-morfološke karakteristike: nuklearna atipija, mitotički indeks, mikrovaskularna proliferacija i nekroza (18). Pojednostavljeno, tumori mozga s tri do četiri prethodno navedena kriterija se gradiraju kao tumor gradusa IV (GBM), oni tumori s dva kriterija su tumori gradus III (anaplastični astrocitom), te oni s jednim kriterijem su tumori gradusa II (difuzni astrocitom). Pilocitični astrocitom (gradus I) se dijagnosticira odsutvom navedenih kriterija. Nova istraživanja pokazuju da važan faktor u prognozi ovako heterogene skupine tumora nije samo prisustvo pojedinog kriterija već u kolikom postotku je izražen svaki prisutan kriterij. Po WHO klasifikaciji iz 2007. godine imamo tri varijante GBM (klasični GBM, gliosarkom i GBM velikih stanica) (20). Nova WHO klasifikacija iz 2016. godine je dodala još jednu novu varijantu GBM (epiteloidni GBM).

**Tablica 1.** Patohistološka klasifikacija astrocitoma (21)

| WHO GRADUS                          | WHO OPIS                | OPIS<br>STADIJA | HISTOLOŠKI KRITERIJI                                          |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|
| <i>St. Anne - Mayo</i>              |                         |                 |                                                               |
| I                                   | Pilocitični astrocitom  |                 |                                                               |
| II                                  | Difuzni astrocitom      | Gradus 2        | 1. kriterij: najčešće nuklearna atipija                       |
| III                                 | Anaplastični astrocitom | Gradus 3        | 2. kriterija: najčešće nuklearna atipija i mitoze             |
| IV                                  | Glioblastom             | Gradus 4        | 3. kriterija: nuklearna atipija, mitoze, MVP<br>i/ili nekorza |
| <b>Kratice:</b>                     |                         |                 |                                                               |
| WHO - World Health Organization,    |                         |                 |                                                               |
| MVP - mikrovaskularna proliferacija |                         |                 |                                                               |

Tumori gradusa I i II smatraju se tumorima niskog malignog potencijala i češći su u osoba mlađe životne dobi. Astrocitomi „visokog“ gradusa (III i IV) češći su u osoba starije životne dobi i povezani su s lošijom prognozom. Najčešća sijela GBM-a su frontalni (23.3%) i temporalni režanj (17.2%), ali se može pojaviti bilo gdje u SŽS i u bilo kojoj životnoj dobi (4). Neki glioblastomi nastaju malignom transformacijom glioma nižeg stupnja (sekundarni glioblastom), ali je mnogo češće „de novo“ nastajanje (primarni glioblastom). Mikroskopski, GBM pokazuje veliku celularnost, staničnu i jezgrenu anaplaziju i nekrozu. GBM je jedan od najvaskularnijih solidnih tumora. Angiogeneneza je složena, glavni stimulator je hipoksija koja nastaje zbog bržeg rasta tumora od krvnih žila. Nove krvne žile nemaju krvno-moždanu barijeru i zbog toga je često izražen edem kod ovog tumora (22).

#### 1.4. Klinička slika

Svi tumori mozga, dobroćudni i zloćudni, imaju sličnu simptomatologiju. Rast tumora i edem okolnog zdravog tkiva dovode do žarišnih neuroloških ispada, povećanja intrakranijalnog tlaka (ICP), a ponekad i do nastanka hidrocefalusa (12). Vrsta žarišnog ispada prvenstveno ovisi o lokalizaciji tumora (ispad motorike – stražnja regija frontalnog režnja, osjeta - parijetalni režanj, poremećaj pamćenja - temporalni i frontalni režanj, epilepsija – temporalni režanj, povraćanje...). Manje od 6% bolesnika dožive svoj prvi epileptički napad zbog tumora mozga, iako polovica pacijenata sa supratentorijalnim tumorom imaju česte epileptične napade. Prvi epileptički napad u odrasloj dobi bez objektivnog uzroka je dobar indikator neoplazme u mozgu te se preporuča magnetska rezonanca (MR) ili CT glave. U slučaju multiplih neuroloških ispada trebamo posumnjati na metastaze uzduž SŽS-a, bilo infiltracije u parenhim ili diseminacije cerebrospinalnim likvorom (CSL). Kod tumora s izraženim perifokalmim edemom poput glioblastoma često se pojavljuju simptomi povišenog intrakranijalnoga tlaka. Glavobolja, kao čest simptom, nastaje zbog povišenja intrakranijalnog tlaka, iritacije dure, prekida toka cerebralnih krvnih žila, edema ili opstrukcija u toku CSL. Tipična glavobolja, koja budi pacijenta iz sna pojavljuje se ujutro jer ležanje i hipoventilacija tijekom sna uzrokuju porast ICP-a. Brzina rasta tumora ima važan utjecaj u nastanku glavobolje. Tumori koji rastu sporo mogu imati jako velike dimenzije, a da ne izazovu glavobolju, dok se agresivniji tumori ranije prezentiraju s ovim simptomom. Ponekad je jedini simptom promjena u psihomotornom ponašanju, gubitak pamćenja ili nagle promjene raspoloženja. Ove promjene u ponašanju bolesnika se često zabunom interpretiraju kao depresija ili neki drugi psihijatrijski poremećaj, pogotovo u starijih bolesnika (23).

## 1.5. Dijagnostika

Dijagnoza se postavlja na temelju neuroradiološke obrade i patohistološkog nalaza iz uzorka tumora dobivenog biopsijom ili operacijom. Postoje izuzetni slučajevi kada nije moguće dobiti uzorak tkiva pa se tada dijagnoza postavi suvremenom neuroradiološkom metodom. MR je metoda izbora za dijagnozu i praćenje malignih tumora mozga jer prikazuje anatomske i patološke procese bolje od CT-a (24). CT se koristi kada osoba ne može napraviti MR iz različitih razloga: nedostupnost pretrage, pacemaker, geleri, klipse, klaustrofobija. Kontrast omogućuje bolje razlikovanje tumora od nekih drugih netumorskih promjena (ciste) i daje bolji uvid u veličinu i proširenost tumora.

Novija metoda neinvazivne dijagnoze malignih glioma je spektroskopija magnetskom rezonancom (MRS). Najbitniji metaboliti koje koristimo su N-acetilaspartat, kolin, kreatin, mio-inositol, laktat i lipidi. Veći gradusi glioma imaju smanjenju koncentraciju N-acetilaspartata, mio-inositola dok je povećana razina kolina. Laktati i lipidi su najčešće prisutni u GBM, dok se rijetko nalaze u anaplastičnom astrocitomu (25).

Patohistološki nalaz mora sadržavati sljedeće podatke: veličina primljenog materijala, vrsta zloćudno promijenjenih stanica, gradus tumora, vaskularna proliferacija, nekroza, proliferacijski indeks i ako je moguće granica prema okolnom zdravom tkivu.

Hipermetilacija u promotorskoj regiji O-6-metilgvanin-DNA metiltransferaza (MGMT) gena za popravak DNA je jedan od najvažnijih prognostičkih čimbenika kod pacijenata s GBM. Utvrđivanje MGMT statusa preporučeno je u rutinskoj dijagnostici jer predstavlja važan prediktivni čimbenik za učinkovitost alkilirajuće kemoterapije kao što je temozolomid (8).

## **1.6. Krvno - moždana barijera**

Najveći problem u dostavi lijekova u mozak predstavlja krvno-moždana barijera (KMB). To je fiziološka i funkcionalna barijera sa specifičnom građom krvnih žila, posebne nefenestrirane kapilare rezultiraju visokom selektivnošću za prolaz različitih tvari. Određeni tumori mozga uzrokuju disrupciju u građi KMB što povećava njenu propusnost. Gliomi niskog gradusa pri radiološkim pretragama ne uzrokuju imbibiciju tumora kontrastom pošto u većini slučajeva ne remete funkciju barijere. Tumori visokog gradusa kao što je GBM uzrokuju značajno oštećenje dijela barijere uz koju prilježu. Novonastale tumorske krvne žile većinom su loše kvalitete, slabog protoka i postoji velika udaljenost između pojedinačnih tumorskih stanica i njegovih krvnih žila što rezultira činjenicom da je većinski dio tumora smješten u parenhimu mozga u kojemu je očuvana funkcija KMB. Posljedično, samo se dio tumora imbibira kontrastom. Sve navedeno predstavlja veliki izazov u pronalasku učinkovitog načina za dostavu citostatika u adekvatnoj koncentraciji u tumorsko tkivo. Brojna istraživanja pokušavaju pronaći alternativne putove dostave lijeka, za sada neuspješno (23,26).

## **1.7. Liječenje glioblastoma**

### **1.7.1. Operacijsko liječenje**

Operacija je u većini slučajeva prvi korak u liječenju tumora mozga. Cilj operacije je ukloniti maksimalnu moguću količinu tumorskoga tkiva, smanjiti količinu edema koje tumor uzrokuje, smanjiti ICP i dobiti kvalitetan uzorak za patohistološku analizu.

#### **1.7.1.2. Operacijsko liječenje glioblastoma**

Za neke tumore mozga, operacija je i kurativna terapija (totalna resekcija - ablacija tumora), ali kod glioblastoma to nije slučaj. GBM kao i neki drugi maligni tumori mozga su već difuzno infiltrirali mozak ili proizveli mikro-metastaze (metastaze u SŽS nevidljive slikovnom dijagnostikom) i tako onemogućili potpunu resekciju i konačno izlječenje ovim načinom liječenja (27). Istraživanja su pokazala da je veća resekcija tumorskog tkiva povezana s kasnijom progresijom bolesti, dužim preživljenjem i boljom kvalitetom života (28,29). Opseg operacije ovisi o sijelu tumora i izravno utječe na preživljenje, no redukcija tumora ne smije izazvati veći neurološki deficit nego što je postojao prije operacije (30).

Uporabom fluorescentnog mikroskopa tijekom operacije uz 5-aminolevulinsku kiselinu (5-ALA) 65% bolesnika imalo je kompletnu resekciju naspram samo 36% bolesnika korištenjem standardnog mikroskopa s bijelim svjetlom ( $P < 0,0001$ ). Statistički značajna razlika ostvarena je i u šestomjesečnom preživljenju bez progresije bolesti (PFS6); 41% naspram 21%,  $P < 0,0003$  (31).

Noviji dodatak operacijskom liječenju je lokalno postavljanje citostatika karmustina (BCNU) pomoću biorazgradivog polimera u intraoperacijsku šupljinu. Dokazano je statistički značajno produljenje preživljenja kod bolesnika u kojih se ova metoda koristila kao inicijalna terapija kao i kod onih bolesnika gdje se koristila tijekom reoperacije (32,33).

Za inoperabilne tumore i kod bolesnika vrlo lošeg općeg stanja preporučena je biopsija tumorske tvorbe uz neuroradiološku obradu.

### 1.7.2. Radioterapija

Radioterapija se danas najčešće primjenjuje kao konkomitantna terapija zajedno s kemoterapijom (temozolomid). U nekih bolesnika lošeg općega stanja radioterapija se može ordinirati samostalno. Najčešća tumorska doza je 60 Gy u dnevnim frakcijama od 1.8-2.0 Gy uz (ako je moguće) redukciju volumena u zadnjoj fazi zračenja, nakon ordiniranih 50 Gy (engl. „boost“). U starijih bolesnika se nekad upotrebljava hipofrakcionirani model zračenja, tipičnih doza od 34 Gy u 10 frakcija ili 42,5 Gy u 18 frakcija. Povećanje doze iznad 60 Gy zasada se nije pokazalo opravdanim (34,35).

### 1.7.3. Kemoterapija prve linije

Temozolomid (TMZ) je alkilirajući citostatik, druga generacija imidazotetazinskog predliješka, uzima se oralno, sa skoro 100% bioraspoložljivošću i zlatni je standard za GBM od 2005. godine. Ima veliki antitumorski spektar i relativno malu toksičnost. Zbog svoje lipofilnosti prolazi krvo - moždanu barijeru i tada se spontano pretvara u svoj aktivni oblik. Zbog veće prokrvljenosti tumora TMZ se nakuplja u tumorskom tkivu u većoj koncentraciji nego u okolnom zdravom tkivu.

Incijalno je bio odobren za recidivirajući GBM, temeljem studije faze 2 Yunga i suradnika koji su pokazali da pacijenti sa recidivirajućim GBM liječeni temozolomidom imaju PFS6 21% naspram samo 8% u pacijenata liječenih prokarbazinom (PCB) ( $HR = 1.54$ ,  $P = 0.008$ ) (36).

TMZ se počinje koristiti kao terapija za novodijagnosticirane GBM nakon ključnog istraživanja Stuppa i suradnika na 573 randomizirana pacijenta iz 85 centara. Jedna grupa pacijenta bila je liječena samo radioterapijom dok je druga dobivala konkomitantno radioterapiju zajedno s TMZ-om. Dokazali su da je grupa koja je primala konkomitantnu terapiju imala značajno bolji medijan preživljenja; 14.6 mjeseci naspram 12.1 mjesec ( $HR = 0.63$ ,  $P < 0.001$ ) (37). MGMT je enzim koji popravljja DNA i glavni je put rezistencije GBM na alkilirajuće agense kao što je TMZ. Ovaj enzim popravljja ključne točke djelovanja TMZ na tumorskoj DNA i tako sprječava uništenje tumora (38).

#### **1.7.4. Kemoterapija druge linije**

S trenutnim protokolima ne možemo omogućiti izlječenje osoba s GBM. Većina pacijenata, bez obzira na protokol liječenja, dožive progresiju ili recidiv.

Druga linija kemoterapije najčešće uključuje PCV protokol (Prokarbazin, CCNU i Vinkristin) ili kombinaciju ciklofosfamida i nekog citostatika na bazi platine. Po studiji Kappella i suradnika na 63 pacijenta s histološki potvrđenim recidivom GBM stopa odgovora iznosila je 11%, medijan do vremena progresije 13 tjedana, a ukupno preživljenje 33 tjedna. Nije dokazana djelotvornost intenzivnije doze naspram standardnim dozama PCV (39).

Bevacizumab je humano monoklonsko protutjelo (Ig1 tipa) koje djeluje na vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) i prva je antiangiogena terapija odobrena za GBM (40). Šestomjesečno preživljenje bez progresije bolesti iznosilo je 42.6%, a medijan preživljenja bio je oko 9.2 mjeseca. Pozitivan MR odgovor postignut je u 28.2% bolesnika liječenih bevacizumabom i u 37.8% bolesnika liječenih kombinacijom bevacizumaba i iritotekana. (41).

#### **1.7.5. Potporna terapija**

##### **1.7.5.1. Glukokortikoidi**

Kortikosteroidi se koriste već desetljećima kao potporna terapija svih tumora mozga (primarnih i sekundarnih). Najsnažnije su antiedematozno sredstvo otkriveno do sada i smanjuju nuspojave i rizik od encefalopatije tijekom RT. Kofman je 1957. godine otkrio da prednizolon smanjuje edem mozga uzrokovan metastazama (42). Galicich je 1961. godine dokazao da je deksametazon najučinkovitiji kortikosteroid za smanjenje cerebralnog edema uzrokovan tumorima (43).

Deksametazon lako prolazi krvno – moždanu barijeru i ima manji indeks retencije soli i vode u usporedbi s drugim glukokortikoidima (44). Glukokortikoidi smanjuju bol uzrokovanu tumorom, smanjuju pojavljivanje simptoma poput povraćanja i mučnine te poboljšavaju apetit bolesnika (45).

Pravilo je da se koristi minimalna djelotvorna doza. Uz glukokortikoidnu terapiju potrebno je ordinirati neki od blokatora protonske pumpe (IPP) zbog gastrointestinalnih nuspojava poput krvarenja.

Potrebno je praćenje vrijednosti glukoze u krvi i krvnog tlaka. Kada dođe do stabilizacije neuroloških simptoma, terapiju deksametazonom, ukoliko je moguće, treba postupno smanjivati i na kraju ukinuti. Po povratku simptoma može se ponovno uvesti terapija glukokortikoidima.

### **1.7.5.2. Lijekovi za epilepsiju**

Epileptički napadi su česta pojava kod bolesnika s primarnim tumorom mozga. Među bolesnicima koji nisu imali epileptički napad pri dijagnozi bolesti, njih 10-30% će ga dobiti kada bolest bude napredovala.

Prvi epileptički napad obično zahtijeva uvođenje antiepileptika po preporuci neurologa. Ako se nakon liječenja više ne događaju novi epileptički napadi i tumorski rast je zaustavljen, u dogovoru s neurologom može se razmotriti korekcija ili postupna redukcija antiepileptika. Ako se napadi ponavljaju, potrebna je doživotna terapija antiepilepticima. Studije su pokazale da profilaktička terapija protiv epileptičkog napada nije učinkovita, štoviše može biti i štetna. Mnogi antiepileptici imaju značajan efekt na enzime citokroma P450 što može imati opasne interakcije s nekim citostaticima i zbog toga ih trebamo izbjegavati (npr. fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin). Stoga se preferira korištenje antiepileptika koji ne stupaju u interakciju s enzimima citokroma P450 kao što su levetiracetam, topiramat i valproat. Neurolog određuje vrstu i doziranje antiepileptika, posebice njihovih kombinacija, što ovisi o vrsti napada i zahtijeva individualni pristup svakom bolesniku (46,47).

### **1.7.5.3. Ostala potporna terapija**

1. Bolesniku treba omogućiti psihijatrijsku pomoć ako za to ima indikaciju. Psihijatrijske poremećaje treba liječiti psihoterapijom i psihofarmacima.
2. Rehabilitaciju treba uključiti bolesnicima tijekom i nakon liječenja da bi se spriječile komplikacije liječenja. Svakom pacijentu treba pristupiti individualno i prema tome napraviti program rehabilitacije.
3. Po potrebi trebaju se ordinirati antiemetici, analgezija, alternativni način primjene lijekova.
4. Teškim bolesnicima, kojima smo iscrpili sve terapijske mogućnosti, trebamo preporučiti potpurnu i palijativnu skrb preko obiteljskog liječnika i tima za kućnu njegu (46).

## **1.8. Nuspojave**

Nuspojave i posljedice kemoterapije su česte, a nastaju zbog neselektivnog djelovanja citostatika. Najčešće nuspojave temozolomida su gubitak kose, mučnina, povraćanje, glavobolja, nesvjestica, anoreksija, limfocitopenija, konstipacija (47,48). Hematološka toksičnost se pojavljuje u 7% slučajeva i potpuno je reverzibilna po prestanku terapije (49).

### **1.8.1. Mijelosupresija**

Mijelosupresija je dobro poznata nuspojava koja limitira doziranje alkilirajućih citostatika, ali samo mali broj pacijenata koji uzimaju temozolomid razvijaju ovu nuspojavu. Zbog relativno česte limfocitopenije ordinira se antibiotska profilaksa atipične pneumonije uzrokovane uzročnikom *Pneumocystis carinii* s kotrimoksazolom (trimetoprim/sulfametaksazol). Antibiotik se uzima svakodnevno u dozi od 480 mg per os (p.o.) ili dva puta tjedno 960 mg p.o., a prestaje se ordinirati nakon kemoradioterapije, porasta broja limfocita do limfopenije gradusa I ili normalizacije vrijednosti limfocita (48). Uobičajene nuspojave su i neutropenija i trombocitopenija koje ponekad zahtijevaju redukciju doze citostatika (36).

### **1.8.2. Povraćanje**

Antiemetogena terapija tijekom konkomitantne faze liječenja obično nije potrebna jer se temozolomid primjenjen u ovoj dozi ubraja u kemoterapiju niskog emetogenog rizika. Povraćanje se najčešće pojavljuje tijekom konsolidacijske faze liječenja zbog većih doza temozolomida i tada se primjenjuje odgovarajuća antiemetogena terapija.

### **1.8.3. Nuspojave kortikosteroida**

Nuspojave kortikosteroida su česte zbog visokih doza koje se primjenjuju. Većina ih se povlači nakon prestanka uzimanja kortikosteroida dok neke ostaju trajno kao što su osteoporoza i katarakt. Sustavne nuspojave su: kušingoidan izgled, hirzutizam, akne, strije, imunosupresija, hipertenzija, povećane razine glukoze u krvi, krvarenja u gastrointestinalnom sustavu. Zabilježene su i pojave neuroloških komplikacija kao što su zamagljen vid, tremor, promjene u ponašanju, insomnia, poremećaj osjeta okusa i mirisa. (50).

### **1.9. Prognoza**

Pošto ne postoji nikava terapijska metoda koja dovodi do izlječenja GBM-a, prognoza se najčešće bilježi kao „medijan preživljenja“ u godinama ili mjesecima. Odrasle osobe s GBM koje su liječene najboljim terapijskim mogućnostima imaju medijan preživljenja oko 15 mjeseci, dok 30% bolesnika doživi dvije godine (51).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj ovog rada je istražiti učinak implementacije temozolomida u svakodnevnu kliničku praksu na ukupno preživljenje bolesnika oboljelih od glioblastoma liječenih na Klinici za onkologiju i radioterapiju, KBC (Klinički bolnički centar) Split u dva razdoblja: od 2002. do 2004. godine te od 2009. do 2011. godine.

Sekundarni ciljevi su odrediti preživljenje bez progresije (PFS) (medijan i 6 mjesečni PFS), toksičnost liječenja, epidemiologiju GBM u KBC Split odnosno Klinici za onkologiju i radioterapiju (broj novooboljelih koji se evidentirao i operirao u KBC Split i broj liječenih na Klinici za onkologiju).

Rezultate našeg istraživanja ćemo usporediti s rezultatima sličnih istraživanja u svijetu.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Retrospektivno istraživanje provedeno je na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split. Cilj je bio prikupiti podatke o bolesnicima s glioblastomom koji su liječeni na Klinici za onkologiju u razdobljima od 2002. do 2004. godine, te od 2009. do 2011. godine.

Podatci koji će se koristiti u istraživanju, a kasnije statistički obraditi i analizirati su: datum postavljanja dijagnoze, dob bolesnika u trenutku dijagnoze bolesti, vrsta tumora, razdioba po spolovima, ECOG („Eastern Cooperative Oncology Group“) status, ustanova gdje je provedeno operativno liječenje, vrsta i broj operacijskih zahvata za svakog bolesnika te postojanje satelitskih lezija.

Također, prikupljen je niz podataka o specifičnostima onkološkog liječenja (konkomitantna i sekvencijska kemoradioterapija, radioterapija, kemoterapija), planiranoj i ordiniranoj dozi zračenja, pauzi i prekidu zračenja zbog toksičnosti, vrstama prvolinijskih kemoterapijskih protokola, toksičnosti kemoterapije (hematološke, gastrointestinalne), pauzi u liječenju kemoterapijom, prekidu kemoterapije zbog toksičnosti. Prikupljen je i niz podataka o konsolidacijskoj kemoterapiji. Je li ordinirana - u punoj ili reduciranoj dozi, broj ordiniranih ciklusa, toksičnost (hematološka, gastrointestinalna), pauze i prekidi u liječenju, razlozi za prekid, radiološka obrada tijekom i nakon konsolidacijske kemoterapije. Prikupili smo podatke i o liječenju drugolinijskom kemoterapijom.

ECOG status služi za procjenu općeg tjelesnog stanja bolesnika u onkologiji. Opisuje se brojevima u rasponu od 0 do 5, gdje 0 predstavlja potpuno aktivnog bolesnika, koji može bez poteškoća obavljati sve radnje kao i prije bolesti, 1 predstavlja simptomatskog bolesnika koji je ograničen u obavljanju napornih fizičkih aktivnosti, sposoban je obavljati lagane aktivnosti, 2 simptomatski bolesnik koji provodi manje od 50% vremena tijekom danu u krevetu, sposoban je brinuti se sam o sebi, ali ne može obavljati nikakve radne aktivnosti, 3 simptomatski bolesnik koji je vezan za krevet više od 50% vremena u danu i samo djelomično se može brinuti o sebi, 4 potpuno vezan za krevet, nesposoban brinuti se o sebi, potrebna mu je pomoć u svim aktivnostima i na kraju 5 predstavlja smrt (52).

### **3.2. Subjekti istraživanja**

Istraživanjem smo obuhvatili sve bolesnike s dijagnozom glioblastoma koji su pregledani na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u dvama navedenim razdobljima neovisno o vrsti provedenog liječenja. U istraživanje je uključeno 113 pacijenata; 40 iz periodu od 2002. do 2004. godine, te 73 iz razdoblju od 2009. do 2011. godine.

### **3.3. Intervencije**

Bolesnici s glioblastomom mozga su se na Klinici za onkologiju KBC Split u razdoblju od 2002. do 2004. godine liječili: sekvencijski ordiniranom radioterapijom i kemoterapijom, radioterapijom, kemoterapijom, kemoterapijom druge linije, simptomatskom terapijom.

U razdoblju od 2009. do 2011. godine su se na Klinici za onkologiju KBC Splitu liječili: konkomitantnom kemoradioterapijom, konsolidacijskom kemoterapijom, radioterapijom, kemoterapijom druge linije, simptomatskom terapijom.

#### **3.3.1. Radioterapija glioblastoma**

Radioterapija započinje 2-4 tjedna nakon operacije ili biopsije tumora, klasičnim fracioniranjem, konformalnom tehnikom. U izradi plana radi se fuzija snimki kompjutorizirane tomografije s preoperativnim i postoperativnim MR snimkama, sekvencama T1 i T2/FLAIR, označava se reseksijska šupljina, rezidualni tumor za GTV, dodaje se 2-3 cm za CTV poštujući anatomske granice i 0.5-0.7 cm za PTV (engl. planning target volume). Doza je 60 Gy u dnevnim frakcijama od 1.8-2.0 Gy uz (ako je moguće) redukciju volumena u zadnjoj fazi zračenja. Moguće je reducirana doza od 42.5 Gy u većim dnevnim frakcijama za osobe lošijeg općeg stanja. Do svibnja 2011. koristili smo linearni akcelerator SIEMENS MD2, a sustav za planiranje radioterapije računao je 2D izodoznu raspodjelu. Od 2011. koristi se ELEKTA Synergy linearni akcelerator sa slikovno vođenom radioterapijom i višelaminarnim kolimatorom sa 80 lamela. Sustav za planiranje računa 3D izodoznu raspodjelu.

### **3.3.2. Kemoterapijski protokoli**

U prvom periodu, standardni kemoterapijski protokol nakon zračenja je bila kombinacija CCNU/vinkristin. CCNU se ordinira u dozi od 120 mg/m<sup>2</sup> p.o., dok se vinkristin ordinira u dozi od 1.5 mg/m<sup>2</sup> i.v. (najveća doza je 2 mg). Oba citostatika ordinirala su se 1. dana kemoterapijskog ciklusa. Kemoterapija se ordinirala svakih 6 tjedana, najviše 6 ciklusa ukupno. Prije ordinacije svakog kemoterapijskog ciklusa potrebno je napraviti nalaze KKS, DKS, biokemijske pretrage krvi. Tijekom kemoterapijskog ciklusa KKS, DKS se kontrolirala 14. i 28. dan, po potrebi i češće.

U drugom periodu u bolesnika dobrog općeg stanja, Karnofsky statusa > 60 liječenje se provodi konkomitantnom kemoadioterapijom koristeći temozolomid u dozi od 75 mg/m<sup>2</sup> dnevno. Uzima se svaki dan tijekom radioterapije uključujući i vikende i praznike. Nakon toga slijedi pauza od 4 tjedna.

Po završetku pauze ukoliko su hematološki i biokemijski nalazi zadovoljavajući, ne postoji progresija bolesti ili neprihvatljiva toksičnost liječenje se nastavlja konsolidacijskom terapijom TMZ-om u većoj dozi u trajanju do šest ciklusa. 1. ciklus ordinira se u dozi od 150 mg/m<sup>2</sup> površine tijela, a preostali u dozi od 200 mg/m<sup>2</sup>. Trajanje svakog ciklusa iznosi 5 dana, ordiniraju se svaka 4 tjedna. Prije ordinacije svakog kemoterapijskog ciklusa potrebno je napraviti nalaze KKS, DKS, biokemijske pretrage krvi. U periodima između kemoterapijskih ciklusa kontrolira se KKS, DKS.

U bolesnika lošijeg općeg stanja dolazi u obzir započeti onkološko liječenje samo radioterapijom, bilo klasičnim frakcioniranjem u tumorskoj dozi (TD) 60 Gy/30 frakcija ili hipofrakcionirano, primjerice u TD 42.5 Gy/18 frakcija, 40 Gy/15 frakcija, 34 Gy/10 frakcija. Po završetku iste, ovisno o općem stanju procjenjuje se opravdanost ordiniranja sekvencijske kemoterapije.

### **3.3.3. Načini liječenja nakon progresije**

U slučaju progresije bolesti terapijski pristup ovisi o općem stanju bolesnika, uznapređovalosti, lokalizaciji i operabilnosti tumora zatim vremenu proteklom od onkološkog liječenja u prvoj liniji i životnoj dobi. Ukoliko je moguće napraviti značajniju redukciju tumora, osobito u bolesnika dobrog općeg stanja koji imaju simptome povišenog intrakranijskog tlaka, savjetuje se reoperacija, iako bez utvrđenog utjecaja na poboljšanje ukupnog preživljenja.

Moguće je ordinirati drugu liniju kemoterapije s lomustinom, karmustinom, PCV kombinacijom, temozolomidom, terapijom na bazi platine ili ciklofosfamidom.

Palijativnu reiradijaciju moguće je provesti u odabranih bolesnika strogo konformalnom tehnikom na ograničeni volumen mozga. Za planiranje reiradijacije potrebno je imati funkcionalne snimke (MR sa spektroskopijom, difuzijom, perfuzijom, PET) kako bi se razlikovalo mjesto aktivnog tumora od postterapijskih promjena. Najčešće primjenjivana doza zračenja je TD 30 Gy/10x ili TD 36 Gy/18x.

#### **3.3.4. Statistička analiza**

Podatci su obrađeni računalnim programom Excel 2016 ( Microsoft Corp., Redmond, WA, SAD), a Kaplan – Meierova analiza preživljenja i preživljenja bez progresije („ progression free survival») obrađena je pomoću OriginPro 8.1 SR3 (OriginLab Corp., Northampton, MA 01060 USA). Pri analizi podataka i za statistički prikaz korištene su metode deskriptivne statistike. Kaplan – Meierovom krivuljom su prikazani ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez progresije (PFS). OS se definira kao vrijeme od dijagnoze glioblastoma (operacija) do smrti od tumora ili od nekog drugog uzroka. Izražava se u mjesecima. PFS je vrijeme od dijagnoze glioblastoma (operacija) do progresije bolesti, povratka bolesti ili smrti od glioblastoma ili nekog drugog uzroka. Također se izražava u mjesecima.

#### **4. REZULTATI**

#### **4.1. Epidemiologija primarnih tumora mozga u KBC Split**

U Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2002. do 2004. zabilježeno je ukupno 1494 novodijagnosticiranih primarnih tumora mozga, prosječno 498 na godinu, od čega je u Klinici za onkologiju zabilježen 71 slučaj što predstavlja samo 4.75% od ukupnog broja novooboljelih u Republici Hrvatskoj u ovom razdoblju.

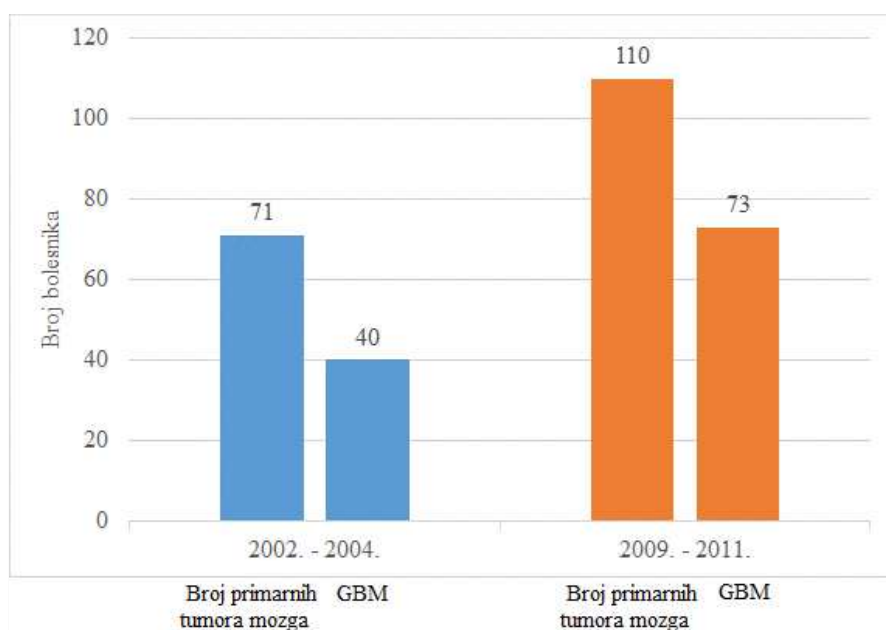
U periodu od 2009. do 2011. zabilježeno je ukupno 1413 novodijagnosticiranih primarnih tumora mozga, prosječno 471 na godinu, od čega je na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split zabilježeno 145 bolesnika što predstavlja 10,2% od ukupnog broja novooboljelih u Republici Hrvatskoj u ovom periodu. U istom vremenskom razdoblju, na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split zabilježeno je 110 bolesnika, što predstavlja 7.8% od ukupnog broja novooboljelih.

Uočen je lagani trend smanjenja pojavnosti primarnih tumora mozga tijekom godina u Republici Hrvatskoj. Najveći broj novodijagnosticiranih primarnih tumora mozga je zabilježen 2003. godine (505 novooboljelih), a najmanji broj novodijagnosticiranih primarnih tumora mozga je zabilježen 2010. godine (450 novooboljelih).

##### **4.1.1. Epidemiologija glioblastoma u KBC Split**

U prvom razdoblju od 2002. do 2004. Godine od ukupno 71 zabilježenog slučaja primarnog tumora mozga, 40 slučajeva su identificirani kao GBM na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split, što je 56.33% od ukupnog broja primarnih tumora mozga.

U drugom razdoblju od 2009. do 2011. godine zabilježena su 73 slučaja GBM na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split što je 66.36% od ukupnog broja primarnih tumora mozga koji su zabilježeni na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split (Slika 1).



**Slika 1.** Prikaz broja novooboljelih od primarnih tumora mozga i glioblastoma (GBM) na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split 2002. do 2004. godine i od 2009. do 2011. godine

#### 4.2. Opći podatci

**Tablica 2.** Demografska obilježja bolesnika s glioblastomom u oba razdoblja praćenja

| Karakteristike                  | 1.RAZDOBLJE<br>(n=40) | 2.RAZDOBLJE<br>(n=73) |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Starost pacijenata -god.</i> |                       |                       |
| Medijan                         | 61                    | 62                    |
| Raspon godina                   | 18 - 75               | 25 - 82               |
| <i>Godine- br. (%)</i>          |                       |                       |
| ≤65 godina                      | 34 (85)               | 44 (60.3)             |

|                                                      |           |           |
|------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| >65 godina                                           | 6 (15)    | 29 (39.7) |
| <i>Spol – br. (%)</i>                                |           |           |
| Muško                                                | 24 (60)   | 47 (64.4) |
| Žensko                                               | 16 (40)   | 26 (35.6) |
| <i>ECOG status – br. (%)</i>                         |           |           |
| 0                                                    | 8 (20)    | 18 (24.7) |
| 1                                                    | 24 (60)   | 38 (52.1) |
| 2                                                    | 4 (10)    | 10 (13.6) |
| 3                                                    | 2 (5)     | 7 (9.6)   |
| 4                                                    | 2 (5)     | 0 (0)     |
| <i>Vrsta operacijskog zahvata – br.(%)</i>           |           |           |
| Ablacija                                             | 7 (17.5)  | 8 (11)    |
| Redukcija                                            | 23 (57.5) | 40 (54.8) |
| Biopsija                                             | 8 (20)    | 25 (34.2) |
| Bez operacije                                        | 2 (5)     | 0 (0)     |
| <i>Ustanova gdje je provedena operacija – br.(%)</i> |           |           |
| Split                                                | 17 (42.5) | 17 (23.3) |
| Kbc Rebro - Zg                                       | 15 (37.5) | 32 (43.8) |
| Dubrava - Zg                                         | X         | 13 (17.8) |
| Ostalo                                               | 5 (12.5)  | 11 (15.1) |

---

*TD zračenja br. (%)*

|                     |            |           |
|---------------------|------------|-----------|
| 60 Gy 30 frakcija   | 31 (83.7%) | 38 (52.5) |
| 42.5 Gy 18 frakcija | 6 (16.3%)  | 18 (24.7) |

---

**Kratice:**

Br. – broj

TD – terapijska doza

---

U istraživanje je uključeno ukupno 113 bolesnika s glioblastomom koji su liječeni na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u periodima od 2002. do 2004. godine i 2009. do 2011. godine (40 u prvom i 73 u drugom razdoblju). Kroz oba perioda medijan dobi bio je skoro identičan (61 naspram 62). U drugom periodu bolesnici su bili starije životne dobi (39,7% >65 godina naspram 15% u prvom periodu.). Razdioba po spolu nam pokazuje da su u oba perioda većina oboljelih od glioblastoma bili muškarci (M1 naspram M2, 60% naspram 64.4%). Razdioba po ECOG statusu nam pokazuje da su u obe skupine većina pacijenta bili bolesnici s blagim simptomima (ECOG 1, 60% naspram 52.1%). Drugi po učestalosti bili su asimptomatski bolesnici (ECOG 0, 20% naspram 24.7%). Najčešća operacija u oba perioda je bila redukcija tumora ( 57.5% u prvom periodu naspram 54.8% u drugom periodu). Biopsija je bila druga najčešća vrsta zahvata i predstavlja 20% svih zahvata iz prvog i 34.2% svih zahvata iz drugog perioda. Radiološki dokazanu ablaciju tumora imalo je 17.5% bolesnika u prvom te svega 11% u drugom periodu. U prvom periodu 2 bolesnika nisu operirana, dok u drugom periodu takvih nije bilo. Najčešća ustanova gdje gdje je proveden operativni zahvat u prvom periodu je bio KBC Split (42.5%) potom KBC Rebro Zagreb (37.5%), Dubrava Zagreb (12.5%). U drugom periodu najčešća ustanova gdje je proveden operativni zahvat je bio KBC Rebro Zagreb (43.8%) potom KBC Split (23.3%), Dubrava Zagreb (17.8%). Terapijsku dozu zračenja od 60 Gy u 30 frakcija u prvom periodu primilo je 31 (83.7%) bolesnika, dok je 42.5 Gy u 18 frakcija primilo 6 (16.3%) bolesnika. Terapijsku dozu zračenja od 60 Gy u 30 frakcija

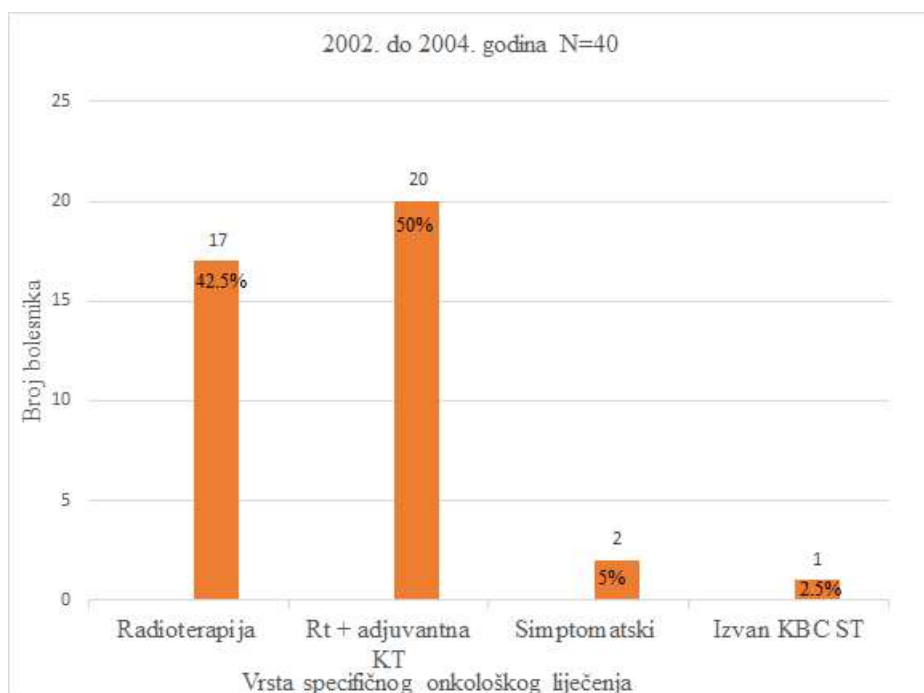
u drugom periodu primilo je 38 (52.5%) bolesnika, dok je 42.5 Gy u 18 frakcija primilo 18 (24.7%) bolesnika. Za mali broj bolesnika koji su u ovome periodu prvolinijsko liječenje primili u nekoj drugoj ustanovi nemamo podatke.

### **4.3. Liječenje**

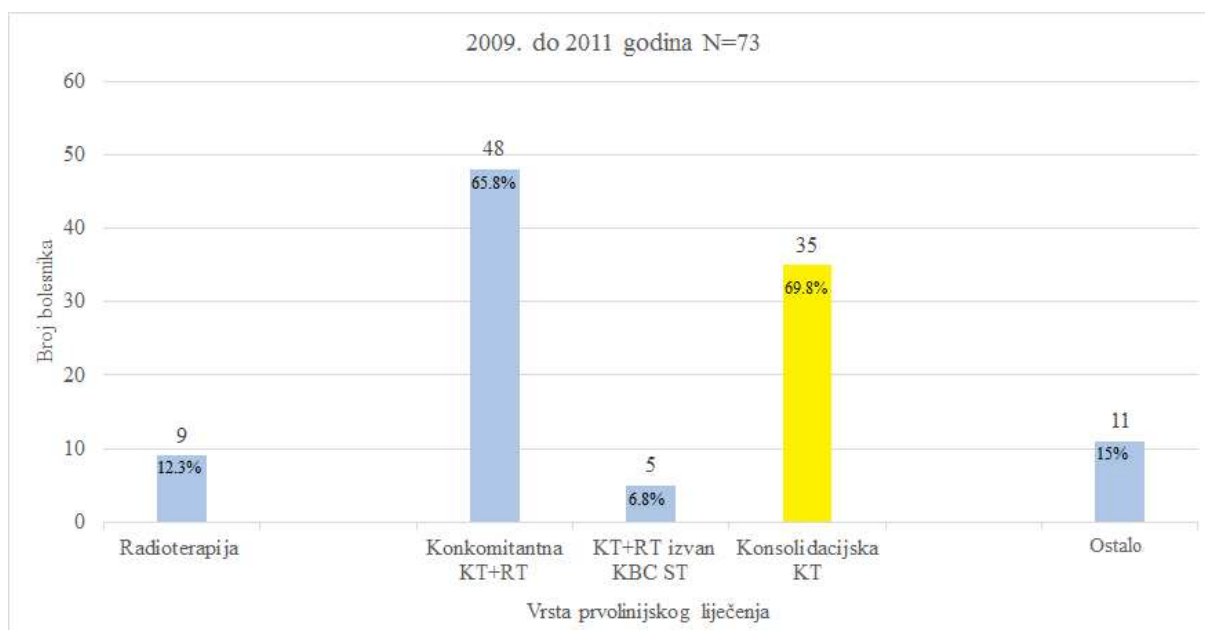
#### **4.3.1. Liječenje - prva linija**

Bolesnici s glioblastomom su na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u periodu od 2002. do 2004. godine liječeni radioterapijom i kemoterapijom s CCNU/vinkristinom. Oba modaliteta liječenja ordinirana su u 20 (50%) bolesnika. Samo radioterapijom liječeno je 17 (42.5%) bolesnika. Neki bolesnici su zbog lošeg općeg stanja liječeni samo simptomatski (2 bolesnika - 5%). Jedan bolesnik je liječen kemoradioterapijom s temozolomidom u drugoj ustanovi (2,5%) (Slika 2).

U drugom periodu od 2009. do 2011. godine bolesnici s glioblastomom su se liječili najčešće konkomitantnom kemoradioterapijom s temozolomidom te konsolidacijskom kemoterapijom temozolomidom ako nisu imali progresiju bolesti ili pogoršanje općeg stanja. Konkomitantna kemoradioterapija temozolomidom je na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split bila ordinirana u 48 (65.8%) bolesnika (dodatnih 5 bolesnika (6.8%) su zbog tehničkih poteškoća konkomitantnu kemoradioterapiju primili u nekom drugom centru), konsolidacijska kemoterapija temozolomidom je bila ordinirana u 37 (69.8%) bolesnika koji su primili konkomitantnu kemoradioterapiju (u KBC Split ili nekom drugom centru). Samo radioterapijom liječilo se 9 (12.3%) bolesnika. Dio bolesnika je preminuo prije početka specifičnog onkološkog liječenja ili se više nisu pojavili na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split pa je njihovo liječenje nepoznato (ukupno 11 bolesnika, 15%) (Slika 3).



**Slika 2.** Vrsta prvolinijskog liječenja na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u periodu od 2002. do 2004. godine

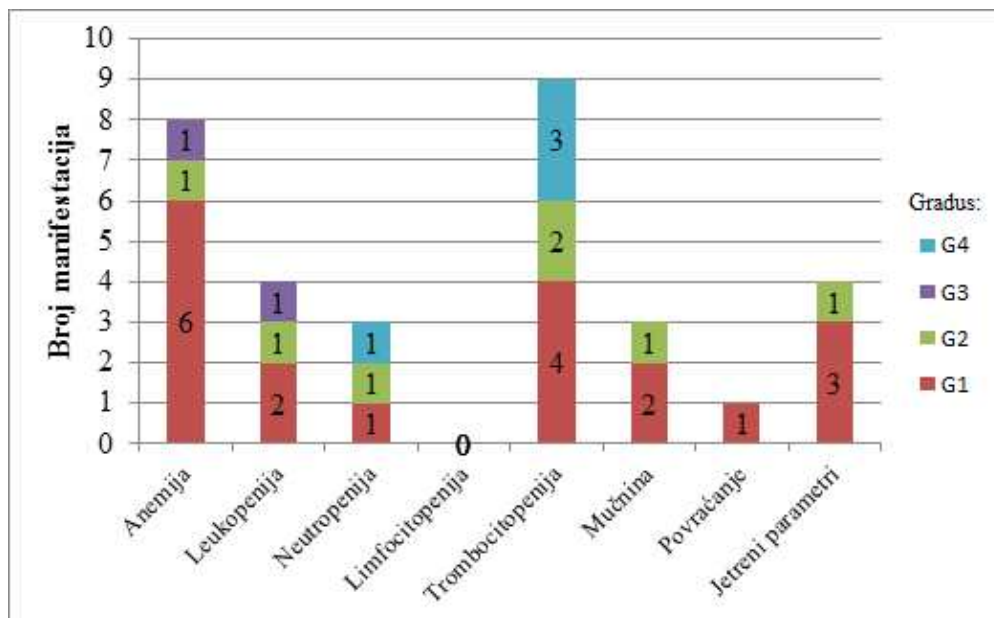


**Slika 3.** Vrste prvolinijskog liječenja na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u periodu od 2009. do 2011. godine (Konsolidacijska KT posebno je označena žutom bojom jer su je mogli primiti samo bolesnici koji su prije toga primili konkomitantnu kemoterapiju)

#### 4.3.2. Toksičnost kemoterapije

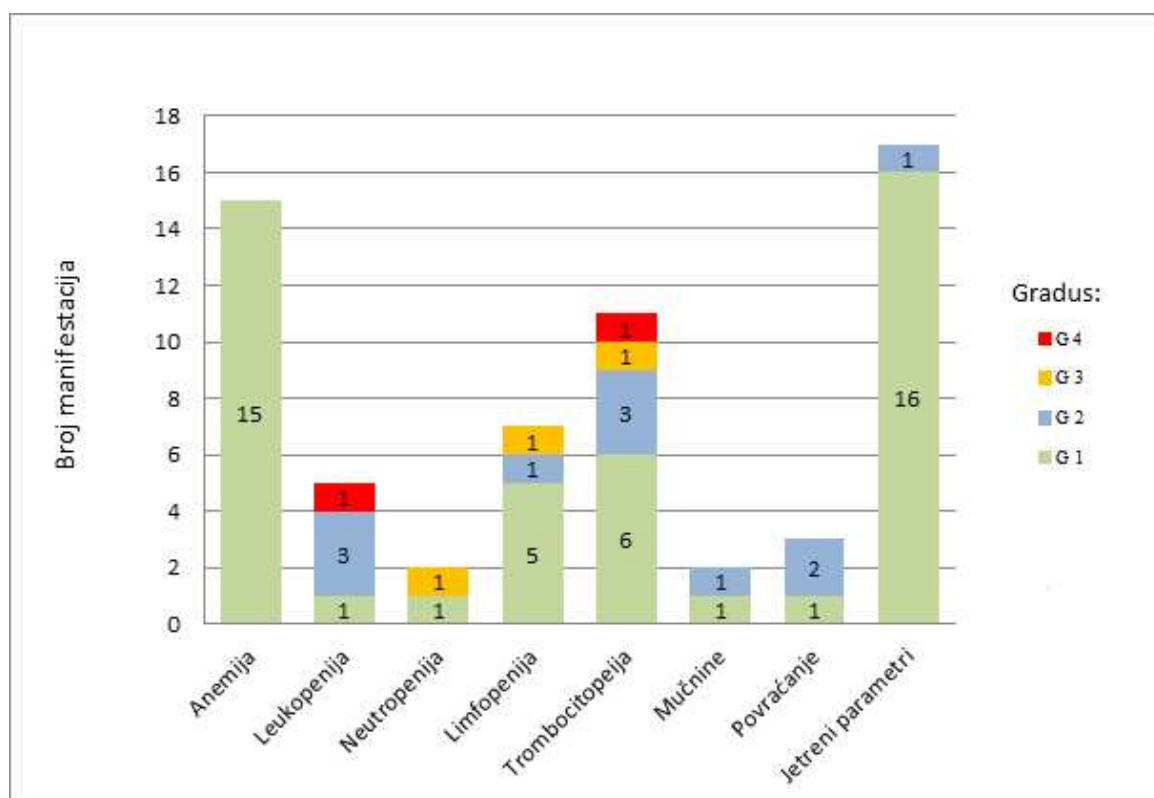
Najčešće zabilježene nuspojave kemoterapije su: anemija, leukopenija, neutropenija, trombocitopenija, mučnina, povraćanje i povišenje jetrenih enzima (AST, ALT, GGT). Nuspojave smo svrstavali po „Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.0“ (CTCAE) u četiri stupnja: G1, G2, G3, G4 (53).

U razdoblju od 2002. do 2004. godine anemija G1 zabilježena je u 6 (30%) bolesnika, G2 u 1 (5%) bolesnika, G3 u 1 (5%) bolesnika koji su primili kemoterapiju. Leukopenija G1 zabilježena je u 2 (10%) bolesnika, G2 u 1 (5%) bolesnika, G3 u 1 (5%) bolesnika. Neutropenija G1 zabilježena je u 1 (5%) bolesnika, G2 u 1 (5%) bolesnika, dok je G4 zabilježen u 1 (5%) bolesnika. Limfocitopenija niti jednog gradusa nije bila zabilježena. Trombocitopenija G1 zabilježena je u 4 (20%) bolesnika, G2 u 2 (10%) bolesnika, dok je G4 zabilježeno u 3 (15%) bolesnika. Mučnina G1 zabilježena je u 2 (10%) bolesnika, G2 u 1 (5%) bolesnika. Povraćanje G1 zabilježeno je u 1 (5%) bolesnika. Povišenje jetrenih enzima G1 zabilježeno je u 3 (15%) bolesnika, G2 u 1 (5%) bolesnika. (Slika 4).



**Slika 4.** Nuspojave povezane s kemoterapijom prve linije u periodu od 2002. - 2004. godine

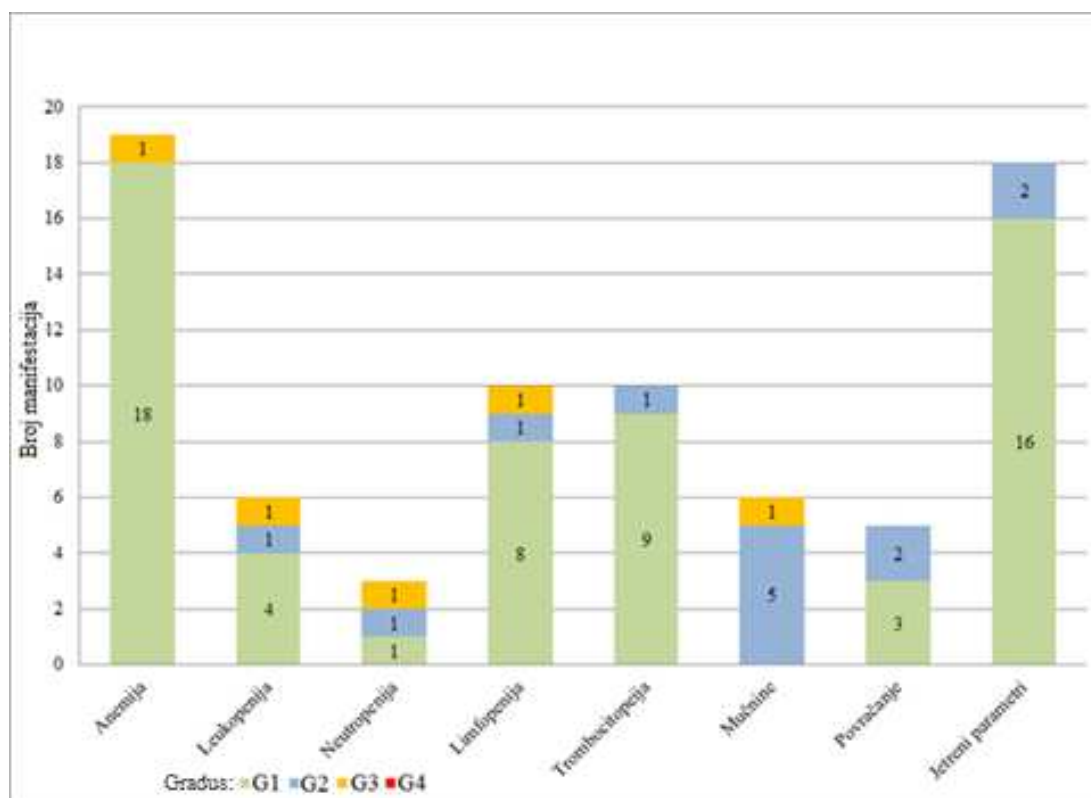
U razdoblju od 2009. do 2011. godine anemija G1 zabilježena je u 15 (31.3%) bolesnika. Leukopenija G1 zabilježena je u 1 (2.1%) bolesnika, G2 u 3 (6.4%) bolesnika. Leukopenija G4 zabilježena je u 1 (2.1%) bolesnika. Neutropenija G1 zabilježena je u 1 (2.1%) bolesnika, G3 u 1 (2.1%) bolesnika. Limfocitopenija G1 zabilježena je 5 (10.6%) bolesnika, G2 u 1 (2.1%) bolesnika, G3 u 1 (2.1%) bolesnika. Trombocitopenija G1 zabilježena je u 6 (12.8%) bolesnika, G2 u 3 (6.4%) bolesnika, G3 u 1 (2.1%) bolesnika, G4 u 1 (2.1%) bolesnika. Mučnina G1 zabilježena je u 1 (2.1%) bolesnika, G2 u 1 (2.1%) bolesnika. Povraćanje G1 zabilježeno je u 1 (5%) bolesnika, G2 zabilježeno je u 2 (4.3%) bolesnika. Povišenje jetrenih enzima G1 zabilježeno je u 16 (36.4%) bolesnika, G2 u 1 (2.1%) bolesnika. (Slika 5).



**Slika 5.** Nuspojave povezane s kemoterapijom prve linije (konkomitantna) u periodu od 2009. - 2011. godine

U analizi toksičnosti konsolidacijske kemoterapije pratili smo iste parametre kao i kod konkomitantne kemoterapije.

Anemija G1 zabilježena je u 18 (48.6%) bolesnika, G3 zabilježena je u 1 (2.7%) bolesnika. Leukopenija G1 zabilježena je u 4 (10.8%) bolesnika, G2 zabilježena je u 1 (2.7%) bolesnika, G3 zabilježena je u 1 (2.7%) bolesnika. Neutropenija G1 zabilježena je u 1 (2.7%) bolesnika, G2 zabilježena je u 1 (2.7%) bolesnika, G3 zabilježena je u 1 (2.7%) bolesnika. Limfocitopenija G1 zabilježena je 8 (21.6%) bolesnika, G2 zabilježena je u 1 (2.7%) bolesnika, G3 zabilježena je u 1 (2.7%) bolesnika. Trombocitopenija G1 zabilježena je u 9 (24.3%) bolesnika, G2 zabilježena je u 1 (2.7%) bolesnika. Mučnina G2 zabilježena je u 5 (13.5%) bolesnika, G3 u 1 (2.7%) bolesnika. Povraćanje G1 zabilježeno je u 3 (8.1%) bolesnika, G2 zabilježeno je u 2 (5.4%) bolesnika. Povišenje jetrenih enzima G1 zabilježeno je u 16 (43.2%) bolesnika, G2 u 2 (5.4%) bolesnika (Slika 6).



**Slika 6.** Nuspojave povezane s kemoterapijom prve linije (konsolidacija) u periodu od 2009. - 2011. godine

### 4.3.3. Liječenje nakon progresije ili povratka bolesti

**Tablica 3.** Vrste liječenja nakon progresije ili povratka bolesti u oba perioda praćenja

| Parametri                                        | 2002. do 2004. godina | 2009. do 2011. godina |
|--------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <i>Druga linija KT br. (%)</i>                   |                       |                       |
| Da                                               | 2 (10%)               | 16 (30.1%)            |
| <i>Druga operacija br. (%)</i>                   |                       |                       |
| Ablacija tumora                                  | 0 (0%)                | 1 (1.36%)             |
| Redukcija tumora                                 | 0 (0%)                | 13 (17.8%)            |
| Druga operacija + Druga linija KT<br>br. (%)     | 0 (0%)                | 8 (11%)               |
| <b>Kratice:</b> br. – broj,<br>KT - kemoterapija |                       |                       |

U prvom periodu nakon radioterapije i kemoterapije prve linije s CCNU/vinkristin 2 (10%) bolesnika su bili liječeni temozolomidom kao terapijom druge linije.

U drugom periodu, nakon provolinijske kemoterapije, druga linija kemoterapije (CCNU/vinkristin) je bila ordinirana u 16 (30.1%) bolesnika.

U prvom periodu nitko od bolesnika koje smo pratili nije imao drugu operaciju. U drugom periodu 14 bolesnika (19.1%) su imali drugi operacijski zahvat, u 1 (1.36%) bolesnika ablacija tumora, dok je u 13 (17.8%) bolesnika izvršena redukcija tumora. Druga linija kemoterapije i druga operaciju provedena je u 8 (11%) bolesnika.

#### 4.4. Ishod liječenja i preživljenje

**Tablica 4.** Medijani preživljenja (OS), progresije (PFS) ovisno o različitim parametrima koje smo pratili u oba perioda

| Parametri                               | 2002. do 2004. godina | 2009. do 2011. godina |
|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Medijan OS cijela grupa - mj.           | 9                     | 10                    |
| Medijan PFS cijela grupa – mj.          | 8                     | 7                     |
| PFS6 - br. (%)                          | 27 (67%)              | 41 (56%)              |
| <i>Ustanova operacije - mj.</i>         | Medijan OS            | Medijan OS            |
| Split                                   | 10                    | 10                    |
| KBC Rebro - Zg                          | 9                     | 9                     |
| KBC Dubrava - Zg                        | X                     | 9                     |
| <i>Vrsta operacije – mj.</i>            |                       |                       |
| Ablacija                                | 10                    | 20                    |
| Redukcija                               | 9                     | 10                    |
| Biopsija                                | 8.5                   | 6                     |
| <i>Doza RT – mj.</i>                    |                       |                       |
| 60 Gy 30 frakcija                       | 9                     | 11                    |
| 42.5 Gy 18 frakcija                     | 10                    | 6                     |
| <i>Vrsta onkološkog liječenja – mj.</i> |                       |                       |
| Konkomitantna KT+RT                     | X                     | 11                    |
| Radioterapija                           | 8                     | 3                     |

|                                         |   |    |
|-----------------------------------------|---|----|
| Sekvencijski ordinirana RT+KT           | 9 | X  |
| Simptomatsko liječenje                  | 8 | X  |
| Druga operacija + 2. Linija KT<br>– mj. | X | 23 |

**Kratice:** mj. – mjeseci, RT – radioterapija, KT- kemoterapija, OS – „overall survival“ (ukupno preživljenje), PFS – „Progression-free survival“ (preživljenje bez progresije), PFS6 – „Progression-free survival after six months“ (preživljenje bez progresije nakon 6 mjeseci)

Napravljena je statistička analiza različitih parametara koje smo pratili. Rezultati su izraženi u mjesecima (medijanu OS).

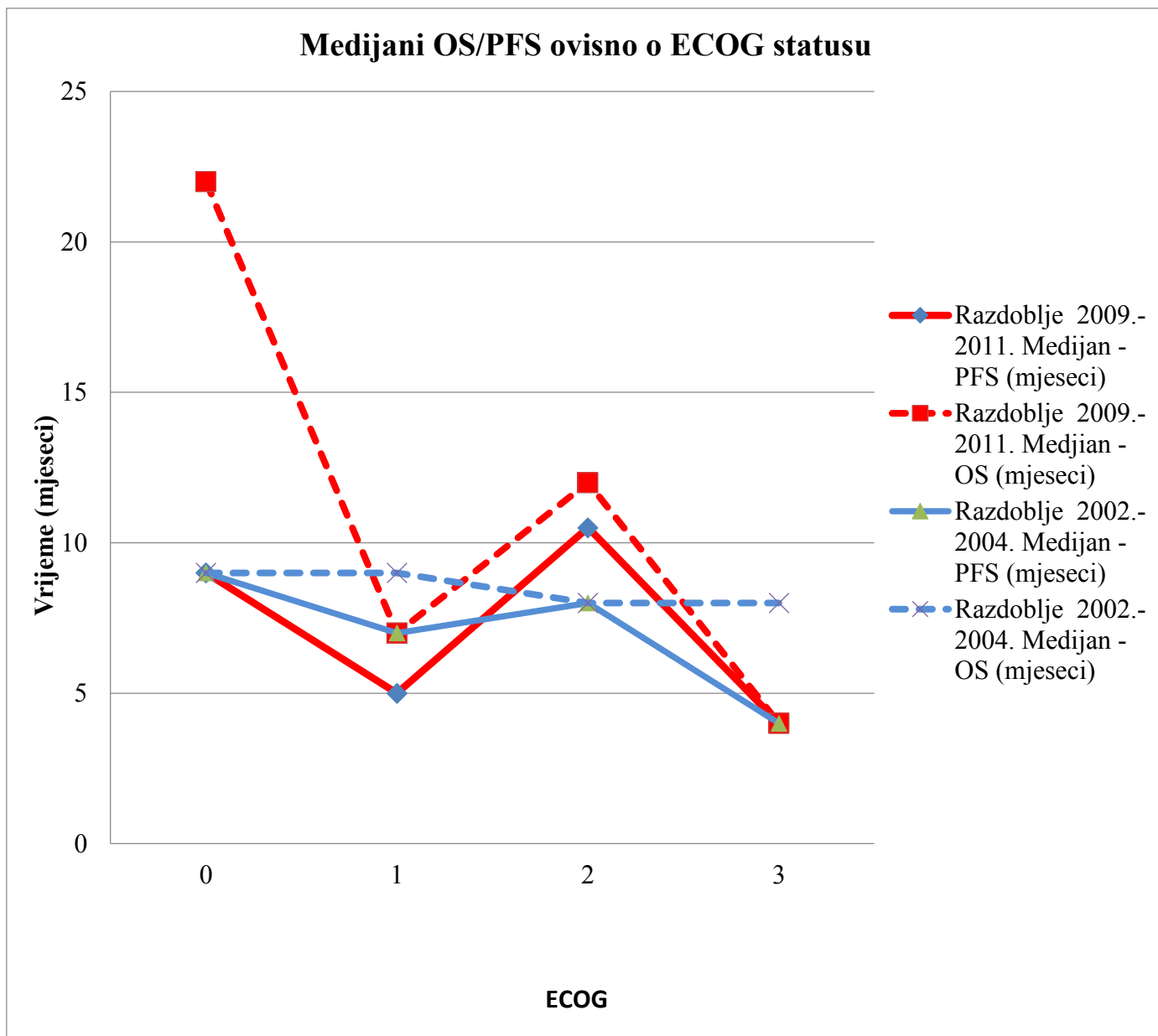
Medijan preživljenja svih bolesnika u razdoblju od 2002. do 2004. godine iznosio je 9 mjeseci, dok je PFS za cijelu grupu bio 8 mjeseci. 27(67%) bolesnika nije imalo progresiju nakon 6 mjeseci. Medijan OS ovisno o vrsti onkološkog liječenja pokazuje nam da su nešto duže živjeli oni koji su primili kompletno prvolinijsko liječenje (radioterapija i kemoterapija) - 9 mj. Osobe koje su primile samo radioterapiju imale su medijan OS od 8 mjeseci. Medijan OS ovisno o ustanovi operacijskog zahvata nam pokazuje da su nešto duže živjeli oni koji su operirani u KBC Split (10 mj.) u usporedbi s bolesnicima operiranim u KBC Rebro - Zg (9 mj.). Medijan OS ovisno o operacijskom zahvatu nam pokazuje da su najduže živjeli oni bolesnici s radiološki dokazanom ablacijom tumora (10mj.). Medijan OS bio je nešto duži kod bolesnika koji su primili tumorsku dozu od 42.5 Gy u 18 frakcija (10 mjeseci) u usporedbi s bolesnicima koji su primili 60 Gy u 30 frakcija (9 mj.).

Medijan preživljenja svih bolesnika u razdoblju od 2009. do 2011. godine iznosio je 10 mjeseci, dok je PFS za cijelu grupu bio 7 mjeseci. 41 (56%) bolesnik nije imalo progresiju nakon 6 mjeseci. Medijan OS ovisno o vrsti onkološkog liječenja pokazuje nam da su najduže živjeli oni kojima je bila ordinirana konkomitantna kemoradioterapija s temozolomidom i iznosio je 11 mjeseci. Za osobe koje su primile samo radioterapiju medijan OS iznosio je svega 3 mjeseca. Medijan OS ovisno o ustanovi operacijskog zahvata nam pokazuje da su također nešto duže živjeli oni koji su operirani u ustanovi KBC Split (10mj.). Medijan OS za KBC Rebro i Dubrava iznosio je 9 mjeseci. Medijan OS ovisno o operacijskom zahvatu nam pokazuje da su najduže živjeli oni bolesnici koji su imali radiološki dokazanu ablaciju tumora

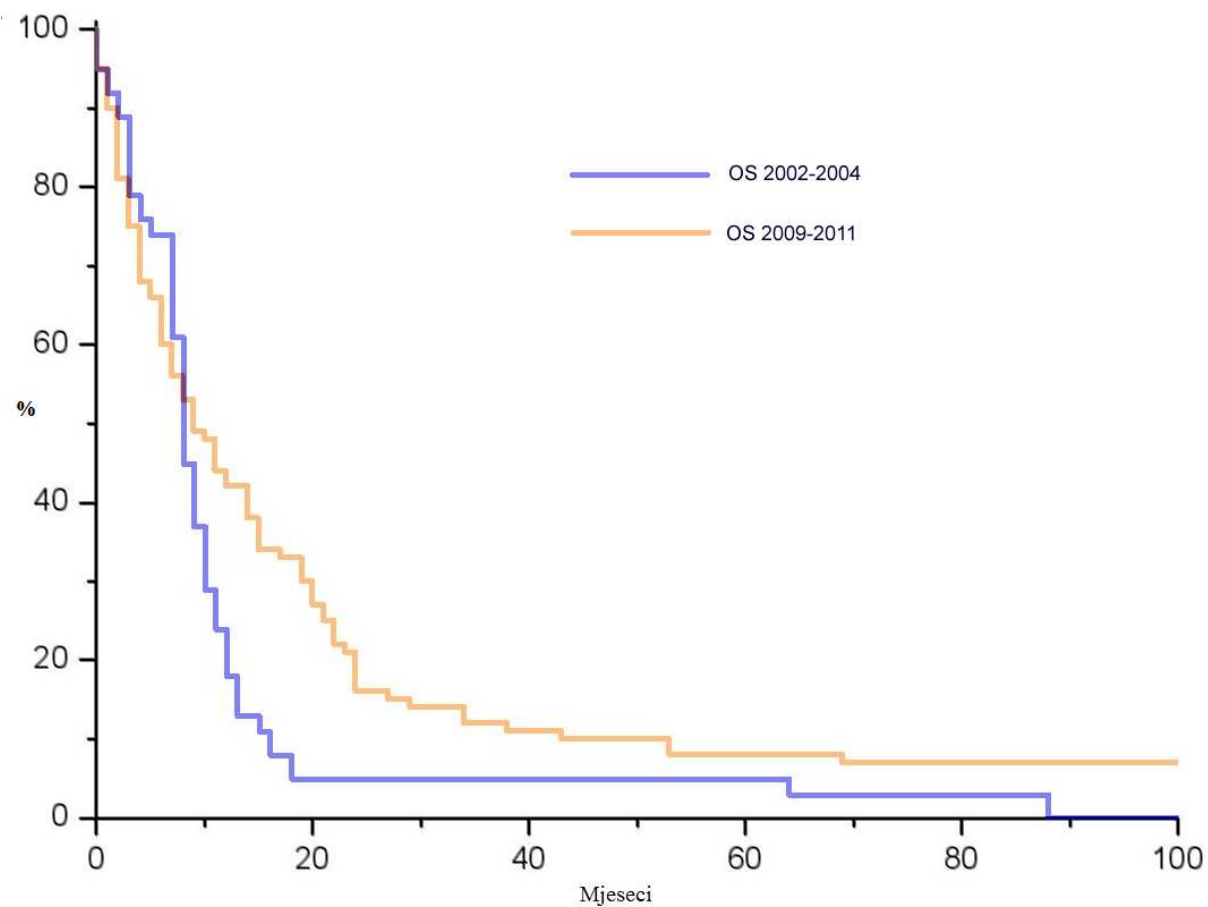
(20mj.). Oni koji su primili dozu od 60 Gy u 30 frakcija imali su medijan OS 11 mjeseci, a bolesnici koji su primili 42.5 Gy u 18 frakcija imali su medijan OS 6 mjeseci. Bolesnici koji su bili drugi put operirani i koji su primili drugu liniju kemoterapiju imali su medijan OS u iznosu od 23 mjeseca.

Medijan preživljenja (OS) ovisno o ECOG statusu u razdoblju od 2002. do 2004. godine bio je jednak za bolesnike koji su imali ECOG 0 i ECOG 1 (9 mj.) Za bolesnike koji su bili ECOG 2 i ECOG 3 medijan OS iznosio je 8 mjeseci. Medijan PFS za ECOG 0 je bio najbolji i iznosio je 9 mjeseci. Medijan PFS za ECOG 1 je iznosio 7 mjeseci, PFS za ECOG 2 je iznosio 8 mjeseci, dok je za ECOG 3 iznosio samo 4 mjeseca.

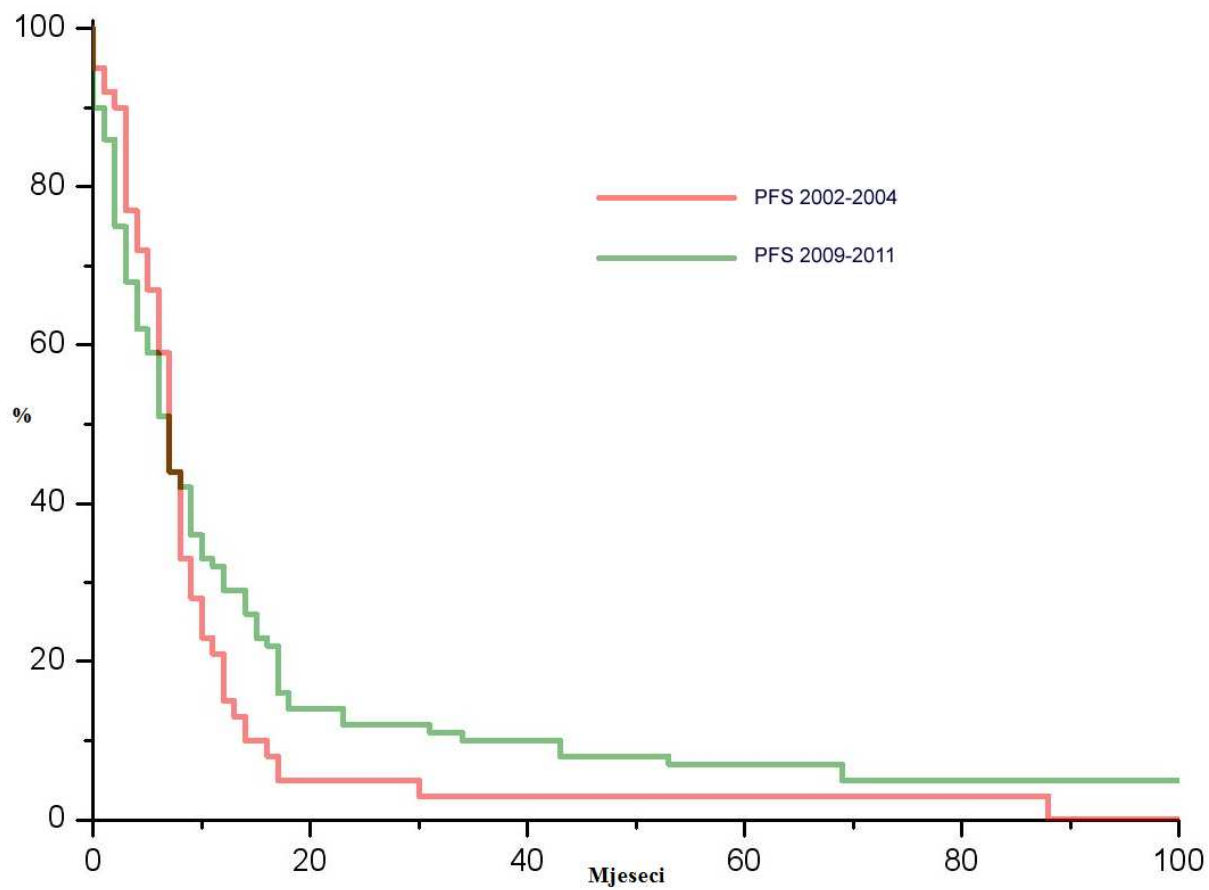
Medijan preživljenja (OS) ovisno o ECOG statusu u razdoblju od 2009. do 2011. godine bio je najbolji za bolesnike s ECOG 0 statusom i iznosio je 22 mjeseca. Bolesnici s ECOG 1 statusom imali su medijan OS od 7 mjeseci, bolesnici s ECOG 2 statusom imali su medijan OS od 12 mjeseci, dok je za bolesnike s ECOG 3 medijan OS iznosio samo 4 mjeseca. Medijan PFS za ovo razdoblje ovisno o ECOG statusu iznosio je za bolesnike s ECOG 0 statusom 9 mjeseci, za bolesnike s ECOG 1 iznosio je 5 mjeseci, za bolesnike s ECOG 2 iznosio je 10.5 mjeseci a za bolesnike s ECOG 3 statusom iznosio je 4 mjeseca (Slika 7).



**Slika 7.** Ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez progresije (PFS) za oba razdoblja praćenja ovisno o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) statusu



**Slika 8.** Medijan ukupnog preživljenja (OS) bolesnika s glioblastomom liječenih na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u oba razdoblja



**Slika 9.** Medijan preživljenje bez progresije (PFS) u bolesnika s glioblastomom liječenih na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u oba razdoblja

## **5. RASPRAVA**

U razdoblju od 2002. do 2004. godine u RH je bila nešto veća stopa incidencije primarnih tumora mozga nego u SAD-u i iznosila je oko 11.23/100 000 naspram 6.46/100 000 stanovnika(54). Na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split od 71 primarnih tumora mozga 40 su bili GBM što je 56.33%, dok je u SAD-u u ovom periodu učestalost bila 61.98% od svih novodijagnosticiranih tumora (55). Medijan godina svih bolesnika s GBM liječenih na Klinici za onkologiju KBC Split iznosio je 61 godinu, a najčešće je dijagnosticiran u dobnoj skupini od 55. do 65. godine, slične dobne skupine bile su i u SAD-u. U nas, kao i u SAD-u, veća je učestalost GBM u muškaraca nego u žena (55). Ukupni medijan preživljenja iznosio je 9 mjeseci, PFS je iznosio 8 mjeseci. Vrijedi istaknuti da 27 (67%) bolesnika nije imalo progresiju nakon 6 mjeseci.

U razdoblju od 2009. do 2011. godine u Republici Hrvatskoj nije se drastično mijenjao broj novodijagnosticiranih tumora mozga. U nas, kao i u SAD-u, zabilježen je lagani pad incidencije u usporedbi s prvim periodom (53,54). Iako to djeluje paradoksalno s obzirom na veću dostupnost neuroradiološke obrade slične rezultate bilježi SAD prema Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programu (54). Na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split zabilježeno je 110 primarnih tumora mozga. Dodatnih 35 primarnih tumora mozga bilo je dijagnosticirano na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split koji nisu zabilježeni na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split. Od tih 35 tumora mozga, 20 (57.1%) su bili glioblastomi. Ne zna se zašto se ti bolesnici nisu javili na Kliniku za onkologiju i radioterapiju KBC Split, najvjerojatnije je razlog bio loše opće stanje ili odlazak u drugu ustanovu. Od ukupno 145 bolesnika s tumorima mozga 93 (64.1%) su bili glioblastomi, što je veći postotak nego u SAD-u (46.1%), dok je sličan postotak zabilježen u Nizozemskoj (69%) (4,56). Medijan godina svih bolesnika s GBM liječenih na Klinici za onkologiju KBC Split iznosio je 62 godine, praktički isto kao i u prvom periodu. Medijan godina zabilježen u SAD-u je iznosio je 64 godine (4). Slični medijan godina zabilježen je u Nizozemskoj i iznosio je 61 god. (56). U ovom razdoblju ukupni medijan preživljenja bolesnika liječenih na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split iznosio je 10 mjeseci, medijan PFS 7 mjeseci. Vrijedi istaknuti da u ovome periodu samo 41 (56%) bolesnika nije imalo progresiju nakon 6 mjeseci. Pojava bržega povratka bolesti u drugome periodu djeluje paradoksalno s obzirom na prednosti terapije temozolomidom. Isto tako, razlika u progresiji do smrti bolesnika u prvom periodu je iznosila samo mjesec dana dok je u drugome iznosila 3 mjeseca. Navjerojatnije je razlog ovih pojava činjenica da su bolesnici u drugom periodu bili češće praćeni i da su imali veću dostupnost radiološkim pretragama.

Brojne studije dokazale su povezanost ECOG statusa i duljeg preživljenja u bolesnika s glioblastomom (57,58). U našem istraživanju potvrdili smo da su bolesnici s boljim ECOG statusom duže živjeli od onih s lošijim.

U prvom periodu ukupno je prvu liniju kemoterapije na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split primilo 20 (50%) bolesnika, dok je u drugom 48 (65,8%) bolesnika. Zbog tehničkih poteškoća neki od bolesnika su u drugom razdoblju morali ići na specifično onkološko liječenje u drugu ustanovu, ali su se kasnije skoro svi vratili na daljnje liječenje na Kliniku za onkologiju i radioterapiju KBC Split. Uspoređujući ova dva razdoblja, može se zaključiti da se tijekom godina povećao broj bolesnika koji su nakon dijagnoze i operacije van ustanove KBC Split dolazili na specifično onkološko liječenje na Kliniku za onkologiju i radioterapiju KBC Split.

Radikalitet operacije je direktno bio povezan s boljim ishodom u konačnici. Bolesnici koji su imali neuroradiološki dokazanu ablaciju tumora ili im je učinjena maksimalna redukcija u prosjeku su živjeli duže i bolje reagirali na adjuvantno liječenje od onih bolesnika koji su bili samo podvrgnuti biopsiji. Brojne studije su dokazale povezanost radikaliteta operacije s dužim vremenom do progresije i smrti (30,59,60). U prvom periodu od 2002. do 2004. godine 17 (42.5%) bolesnika se operiralo u ustanovi KBC Split. Većina operacija (57.5%) su bile redukcija tumorske mase. U drugom periodu od 2009. do 2011. godine 17 (23.3%) bolesnika se operiralo u ustanovi KBC Split. Opet su većina operacija (54.8%) bile redukcija tumorske mase. Biopsija je bila drugi najčešći operativni zahvat u naših bolesnika u oba perioda (20% naspram 34.2%). Biopsija se provodi kada je tumor lokaliziran u nekom od vitalnih centara ili opće stanje bolesnika nije zadovoljavajuće za radikalnu operaciju. Očekivano, i naši rezultati pokazuju lošije preživljenje u oba perioda kod bolesnika s biopsijom nego kod onih koji su imali radikalnu operacijsku zahvat. Studije pokazuju lošije rezultate kod osoba koje su samo podvrgnute biopsijom, ali ako se provede specifično onkološko liječenje odmah nakon dijagnoze postigne se značajan napredak u vremenu preživljenja nad onima koji su se samo simptomatski liječili (61). Po studiji Lacroix i suradnika na 416 bolesnika medijan preživljenja kod bolesnika kojima je uklonjeno više od 98% tumorske mase iznosio je 13 mjeseci ( $P < 0.0001$ ), dok je medijan preživljenja kod bolesnika kojima je uklonjeno manje od 98% tumorske mase iznosio samo 8.8 mjeseci ( $P < 0.0001$ )(29). Pošto je većina naših operacija bila redukcija tumora, naš medijan preživljenja (OS) je u skladu sa svjetskim rezultatima po pitanju redukcije tumorske mase.

Terapijske mogućnosti na Klinici za onkologiju KBC-a Split su u oba razdoblja bile u skladu s preporukama vodećih svjetskih onkoloških smjernica (National Comprehensive Cancer Network - NCCN guidelines) (47).

U prvom razdoblju vrste specifičnog onkološkog liječenja na Klinici za onkologiju KBC Split nakon operacije bile su radioterapija i kemoterapija. Neki bolesnici su zbog lošeg općeg stanja bili samo zračeni. Razlika u medijanu preživljenja tih dviju grupa je iznosila 9 mjeseci naspram 8 mjeseci. Godinu dana nakon dijagnoze doživjelo je 5 (29.4%) bolesnika koji su se samo zračili naspram 7 (35%) bolesnika koji su osim zračenja primili i kemoterapiju. Niti jedan bolesnik koji je bio samo zračen nije doživio dvije godine dok su 2 (10%) bolesnika koji su osim zračenja primili kemoterapiju doživjeli dvije godine. Studija Walkera i suradnika pokazuje da je kratkoročno preživljenje (12 mj.) bilo skoro identično u obje grupe, dok se razlika počinje otkrivati tek nakon 18 mjeseci (15% - 20% preživjelih u grupi liječenom radioterapijom i kemoterapijom) (62). Međutim, velike meta-analize koje su uspoređivale učinak radioterapije i radioterapije s adjuvantom kemoterapijom su dokazale statistički značajno preživljenje onih bolesnika koji su bili u drugoj skupini. Jednogodišnje preživljenje je povećano s 40% na 46%, dok je dvogodišnje preživljenje povećano s 15% na 20% (HR 0.85,  $P < 0.0001$ ) (63). Iako smo imali mali uzorak bolesnika u ovome periodu naši rezultati su u skladu sa svjetskim studijama (6% povećanje u jednogodišnjem preživljenju, te pojava dvogodišnjeg preživljenja u bolesnika liječeni zračenjem i kemoterapijom).

Konkomitantna kemoradioterapija temozolomidom, kao prva linija u liječenju GBM, postala je zlatni standard nakon što su Stupp i suradnici dokazali poboljšano preživljenje ovih bolesnika u usporedbi s radioterapijom (37). Na Kliniku za onkologiju i radioterapiju KBC Split temozolomid se kao prvolinijska terapija uvodi 2007. godine. Nakon uvođenja TMZ, protokol iz prvog razdoblja (CCNU i vinkristin) postaje drugolinijska kemoterapija. U našem drugom razdoblju, od svih bolesnika s GBM, konkomitantnu kemoradioterapiju s temozolomidom je primilo njih 48 (65%). Medijan preživljenja bolesnika liječenih konkomitantnom kemoterapijom je iznosio je 11 mjeseci, s dvogodišnjim preživljenjem u 18.75% slučajeva. Rezultati studije Stuppa i suradnika dobili su medijan preživljenja od 14.6 mjeseci, s dvogodišnjim preživljenjem u 27% slučajeva (HR 0.63,  $P < 0.001$ ) (37). Nizozemska studija je imala skoro iste rezultate s medijanom preživljenja od 14.2 mjeseci i dvogodišnje preživljenje u 26% slučajeva ( $P < 0.001$ ) (56).

Mali broj bolesnika liječenih na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split je po završetku prvolinijskog liječenja imalo indikaciju za drugu operaciju i/ili drugu liniju

kemoterapije. U prvome razdoblju praćenja nismo imali niti jednog bolesnika s drugom operacijom i samo dvoje (10%) koji su primili kemoterapiju druge linije. Njihov medijan preživljenja nije bio ništa bolji od onih koji nisu dobili kemoterapiju druge linije. U drugom razdoblju smo imali 8 (16%) bolesnika koji su operirani drugi put i koji su primili drugolinijsku kemoterapiju. Dobili smo značajno povećanje preživljenja s medijanom OS od 23 mjeseca u toj skupini. Ipak, treba istaknuti da se radilo o selekcioniranoj skupini bolesnika mlađe životne dobi (medijan godina 57.5) i dobrog općeg stanja. Mali broj studija sa skromnim brojem uključenih bolesnika proučavale su utjecaj reoperacije bolesnika s glioblastomom i ordinacije drugolinijske kemoterapije na preživljenje. Rezultati su heterogeni, ali ukoliko je moguća značajnija redukcija tumora uz dobro opće stanje bolesnika koji imaju simptome povišenog intrakranijskog tlaka, savjetuje se reoperacija (64).

Kroz oba perioda pratili smo pauze i prekide zračenja i kemoterapije zbog toksičnosti te najčešće nuspojave kemoterapijskog liječenja (anemija, leukopenija, trombocitopenija, mučnina i povraćanje).

U prvom periodu pauzu u radioterapiji imalo je 12 (30%) bolesnika, a trajni prekid u radioterapiji zabilježen je u 6 (15%) bolesnika. Jedna retrospektivna studija iz 2015. godine pokazala je da pauze u radioterapiji ne smanjuju ukupno preživljenje i nemaju utjecaja na progresiju bolesti (65). Tijekom liječenja kemoterapijom u našem istraživanju zabilježili smo 8 (20%) slučajeva anemije (G1 - 6, G2-1, G3-1), 4 leukopenije (10%) (G1 – 2, G2-1, G3 – 1) te 9 (22.5%) trombocitopenije (G1 -4, G2 - 2 te G4 - 3). Gastrointestinalne nuspojave bile su rijetke i blage zbog dobre profilakse. Jedna studija iz 2006. godine pokazuje da su sve nuspojave povezane uz dozu kemoterapije, a hematološka toksičnost kod CCNU/vinkristin najčešće nije bila viša od stupnja dva. Najčešći razlog redukcije doze ili pauze u liječenju je bila leukopenija (62). Jedini razlog trajnog prekida kemoterapije na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split bio je zbog trombocitopenije G4. Pauzu u kemoterapiji imalo je samo 7 (17.5%) bolesnika te je po poboljšanju laboratorijskih nalaza terapija ponovno ordinirana.

U drugom periodu radioterapija i kemoterapija su se ordinirali zajedno u obliku konkomitantne kemoradioterapije. Pauza u radioterapiji zabilježena je u 19 (26%) bolesnika, dok je trajni prekid radioterapije zbog toksičnosti zabilježen u 5 (6.8%) bolesnika. Konkomitantna kemoterapija se dobro podnosila te je pauzu u liječenju zbog toksičnosti imalo samo 6 (11%) bolesnika. Prekid liječenja zbog toksičnosti zabilježen je u samo 5 (10.4%) bolesnika. Vrijedno je spomenuti da su skoro sve zabilježene nuspojave bile niskoga stupnja (G1, G2). Jedine zabilježene toksičnosti G4 bile su leukopenija (1 slučaj - 2%) te

trombocitopenija (1 slučaj - 2%). Konsolidacijska kemoterapija temozolomidom se dobro podnosila, nije zabilježena ozbiljnija toksičnost. Iako se svrstava u jako emetogenu terapiju zbog dobre profilakse gastrointestinalne nuspojave bile su rijetke. Nuspojave kemoterapije iz ovoga razdoblja su bile slične kao i u prvom razdoblju. Jedina nova nuspojava bila je limfopenija. Studija Nagasawa i suradnika je pokazala malu toksičnost temozolomida te je u njihovom istraživanju većinom bila niskog stupnja. Najčešće zabilježene toksičnosti stupnja 3 i 4 bile su trombocitopenija, neutropenija i limfopenija. Zbog limfopenije zabilježene su neke oportunističke infekcije kao što su pneumonije uzrokovane *Pneumocystis carinii* (49). Zbog rutinske profilakse kotrimoksazolom na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split pojava pneumonije uzrokovane *Pneumocystis carinii* nije primjećena. Stupp i suradnici su tijekom svog istraživanja u konkomitantnoj fazi zabilježili neutropeniju G3 ili G4 u 12 bolesnika, leukopeniju u 7, te trombocitopeniju G3 ili G4 u 9 bolesnika. Tijekom konsolidacijske faze liječenja zabilježili su 9 slučajeva neutropenije, 11 leukopenije i 24 slučaja trombocitopenije G3 ili G4 (37). Blaža toksičnost zabilježena u našem istraživanju vjerojatno je posljedica retrospektivne prirode istog.

U konačnici, rezultati našeg istraživanja su očekivani. Medijan ukupnog preživljenja od 9 mjeseci u prvom periodu te 10 mjeseci u drugome blizu je rezultata vodećih svjetskih ustanova u tim razdobljima (56,62,37).

Razlog nepostizanja boljih rezultata vjerojatno leži i u nedostacima našeg cjelokupnog zdravstvenog sustava. Primjerice, duge liste čekanja za pregled neurologa i radiološke pretrage vjerojatno produžuju period do postavljanja dijagnoze, kirurškog liječenja pa tako i do specifičnog onkološkog liječenja. Taj problem je vjerojatno bio izraženiji u prvome periodu. Zbog malog broja CT/MR uređaja u KBC-u Split određene parametre kao veličinu tumora te ponekad i učinak terapije nismo mogli kvalitetno bilježiti i analizirati. Primjerice, značajan udio radioloških nalaza iz toga perioda nije navodio veličinu tumora.

U drugome periodu ti problemi bili su manje izraženi, ali i dalje zaostajemo u nekim područjima u odnosu na svjetske standarde npr. praćenje bolesnika s CT-om umjesto s MR-om. Terapija temozolomidom je uvedena na Kliniku za onkologiju i radioterapiju KBC Split nedugo nakon što je postala zlatni standard u razvijenim zemljama.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. Incidencija primarnih tumora mozga je u blagom smanjenju zadnjih 15-ak godina u Republici Hrvatskoj.
2. Analize rezultata liječenja glioblastoma od 2002. do 2004. godine te od 2009. do 2011. godine, u istraživanju provedenom na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split, pokazuju da Klinika za onkologiju i radioterapiju KBC Split bilježi dobre rezultate u liječenju glioblastoma.
3. Ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti bolesnika s glioblastomom, na Klinici za onkologiju i radioterapiju Split, blizu je rezultata ostvarenih u vodećim svjetskim onkološkim ustanovama.
4. Klinika za onkologiju i radioterapiju KBC Split pokazala je izvrsnost prateći vodeće onkološke smjernice dobre kliničke prakse i koristeći najnovije kemoterapijske i radioterapijske modalitete liječenja.
5. Implementiranje temozolomida 2007. godine na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split imalo je skromni utjecaj na poboljšanje preživljenje bolesnika s glioblastomom.
6. Zabilježen je sve manji broj odlazaka bolesnika nakon operacije na liječenje u druge bolničke ustanove te sve veći broj dolazaka bolesnika operiranih u drugim ustanovama na specifično onkološko liječenje na Kliniku za onkologiju i radioterapiju KBC Split.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Fact Sheets by Population [Internet]. [cited 2016 May 26]. Available from:  
[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
2. Globocan 2012 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2014 Oct [cited 2016 Jun 6];23(10):1985–96. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4185005&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Jun 13];17 Suppl 4(suppl 4):iv1–62. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511214>
5. Dubrow R, Darefsky AS. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype, United States, 1992-2007. *BMC Cancer* [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 May 1];11:325. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3163630&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Bilten br.38. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013. Zagreb, 2015. [cited 2016 Jun 6]. Available from: [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013\\_final.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2013_final.pdf)
7. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature 1. *Neuro Oncol*. 2001;278–99.
8. Christians A, Hartmann C, Benner A, Meyer J, von Deimling A, Weller M, et al. Prognostic Value of Three Different Methods of MGMT Promoter Methylation Analysis in a Prospective Trial on Newly Diagnosed Glioblastoma. Castresana JS, editor. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2012 Mar 13 [cited 2016 Jun 12];7(3):e33449. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0033449>
9. Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, Mueller W, Kuklik A, Meyer-Puttlitz B, et al. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma. *J Neuropathol*

- Exp Neurol [Internet]. 2002 Apr [cited 2016 Jun 14];61(4):321–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11939587>
10. Albarosa R, Colombo BM, Roz L, Magnani I, Pollo B, Cirenei N, et al. Deletion mapping of gliomas suggest the presence of two small regions for candidate tumor-suppressor genes in a 17-cM interval on chromosome 10q. Am J Hum Genet [Internet]. 1996 Jun [cited 2016 Jun 14];58(6):1260–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8651304>
  11. Fujisawa H, Reis RM, Nakamura M, Colella S, Yonekawa Y, Kleihues P, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 10 is more extensive in primary (de novo) than in secondary glioblastomas. Lab Invest [Internet]. 2000 Jan [cited 2016 Jun 14];80(1):65–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10653004>
  12. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. Cancer Cell [Internet]. 2010 May 18 [cited 2016 Jun 14];17(5):510–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399149>
  13. Davis F, Il'yasova D, Rankin K, McCarthy B, Bigner DD. Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas. Radiat Res [Internet]. 2011 Jun [cited 2016 Jun 7];175(6):790–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466382>
  14. Little MP, Rajaraman P, Curtis RE, Devesa SS, Inskip PD, Check DP, et al. Mobile phone use and glioma risk: comparison of epidemiological study results with incidence trends in the United States. BMJ [Internet]. British Medical Journal Publishing Group; 2012 [cited 2016 Jun 7];344(23):e1147. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403263>
  15. Deltour I, Johansen C, Auvinen A, Feychting M, Klaeboe L, Schüz J. Time trends in brain tumor incidence rates in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, 1974-2003. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2009 Dec 16 [cited 2016 Jun 7];101(24):1721–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19959779>
  16. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2007 Oct 17 [cited 2016 Jun 7];99(20):1544–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925535>
  17. Il'yasova D, McCarthy B, Marcello J, Schildkraut JM, Moorman PG, Krishnamachari

- B, et al. Association between Glioma and History of Allergies, Asthma, and Eczema: A Case-Control Study with Three Groups of Controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 Mar 31 [cited 2016 Jun 7];18(4):1232–8. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-08-0995>
18. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O’Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* [Internet]. 1988 Nov 15 [cited 2016 Jun 14];62(10):2152–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3179928>
  19. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2016 Jun 9 [cited 2016 Jun 14];131(6):803–20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-016-1545-1>
  20. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2016 Jun 14];114(2):97–109. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17618441>
  21. Kros JM, Maintz D, Fiedler K, Koopmann J, Mueller W, Hartmann C, et al. Grading of gliomas: the road from eminence to evidence. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. The Oxford University Press; 2011 Feb [cited 2016 Jun 28];70(2):101–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343878>
  22. Appin CL, Brat DJ. Biomarker-driven diagnosis of diffuse gliomas. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2015 Nov [cited 2016 Jun 7];45:87–96. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299715000321>
  23. Knowles MA., Hurst Carolyn D. Chapter 121 neoplasms of the central nervous system. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg’s *CANCER Principles & Practice of Oncology*. 2010. p. 1700–49.
  24. Cha S. Neuroimaging in neuro-oncology. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2009 Jul [cited 2016 Jun 18];6(3):465–77. Available from: <http://link.springer.com/10.1016/j.nurt.2009.05.002>
  25. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2013 Feb [cited 2016

- Jun 12];115(2):146–53. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23237636>
26. Linz U, Hupert M, Santiago-Schübel B, Wien S, Stab J, Wagner S. Transport of treosulfan and temozolomide across an in-vitro blood-brain barrier model. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2015 Aug [cited 2016 Jun 19];26(7):728–36. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25919318>
  27. Westhoff M-A, Zhou S, Nonnenmacher L, Karpel-Massler G, Jennewein C, Schneider M, et al. Inhibition of NF- B Signaling Ablates the Invasive Phenotype of Glioblastoma. *Mol Cancer Res* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2016 Jun 15];11(12):1611–23. Available from: <http://mcr.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1541-7786.MCR-13-0435-T>
  28. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* [Internet]. 2003 Sep [cited 2016 Jun 15];99(3):467–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959431>
  29. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* [Internet]. 2001 Aug [cited 2016 Jun 15];95(2):190–8. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.2001.95.2.0190>
  30. Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I, Wijesekera O, Olivi A, Rahman M, et al. When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved? *World Neurosurg* [Internet]. [cited 2016 Jun 15];82(1-2):e257–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24508595>
  31. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2006 May [cited 2016 Jun 15];7(5):392–401. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648043>
  32. Menei P, Metellus P, Parot-Schinkel E, Loiseau H, Capelle L, Jacquet G, et al. Biodegradable Carmustine Wafers (Gliadel) Alone or in Combination with Chemoradiotherapy: The French Experience. *Ann Surg Oncol* [Internet]. Springer-

Verlag; 2010 Jul 5 [cited 2016 Jun 22];17(7):1740–6. Available from:  
<http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-010-1081-5>

33. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1995 Apr 22 [cited 2016 Jun 15];345(8956):1008–12. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723496>
34. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 Mar 15 [cited 2016 Jun 15];20(6):1635–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896114>
35. Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Oshiro Y, et al. Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2016 Jun 15];77(1):98–105. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695794>
36. Yung WKA, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* [Internet]. 2000 Aug 16 [cited 2016 Jun 16];83(5):588–93. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1054/bjoc.2000.1316>
37. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Mar 10 [cited 2016 Jun 15];352(10):987–96. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043330>
38. Hermisson M, Klumpp A, Wick W, Wischhusen J, Nagel G, Roos W, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase and p53 status predict temozolomide sensitivity in human malignant glioma cells. *J Neurochem* [Internet]. 2006 Feb [cited 2016 Jun 16];96(3):766–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16405512>
39. Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJB, Groeneveld GJ, van den Bent MJ, van Groenigen CJ, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme.

- Neurology [Internet]. 2001 Jan 9 [cited 2016 Jun 16];56(1):118–20. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.56.1.118>
40. Chi AS, Sorensen AG, Jain RK, Batchelor TT. Angiogenesis as a Therapeutic Target in Malignant Gliomas. *Oncologist* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2016 Jun 18];14(6):621–36. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/doi/10.1634/theoncologist.2008-0272>
  41. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2016 Jun 16];27(28):4733–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720927>
  42. Kofman S, Garvin JS, Nagamani D, Taylor SG, Huggins C. and DTL-Y, Pearson OH. and others, et al. Treatment of cerebral metastases from breast carcinoma with prednisolone. *J Am Med Assoc* [Internet]. American Medical Association; 1957 Apr 20 [cited 2016 Jun 18];163(16):1473. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1957.02970510039008>
  43. Galicich jh, french la. Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema resulting from brain tumors and brain surgery. *Am Pract Dig Treat* [Internet]. 1961 Mar [cited 2016 Jun 18];12:169–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13703073>
  44. Bell BA, Smith MA, Kean DM, McGhee CN, MacDonald HL, Miller JD, et al. Brain water measured by magnetic resonance imaging. Correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1987 Jan 10 [cited 2016 Jun 18];1(8524):66–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2879175>
  45. Markman M, Sheidler V, Ettinger DS, Quaskey SA, Mellits ED. Antiemetic efficacy of dexamethasone. Randomized, double-blind, crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* [Internet]. 1984 Aug 30 [cited 2016 Jun 18];311(9):549–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6379459>
  46. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma.

- Lancet Oncol [Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Jun 18];15(9):e395–403. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514700117>
47. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Central Nervous System Cancers [Internet]. Version 1.2015. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2015 [cited 2016 May 26]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf)
  48. Cohen MH. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Temozolomide Plus Radiation Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. Clin Cancer Res [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2016 Jun 18];11(19):6767–71. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-05-0722>
  49. Nagasawa DT, Chow F, Yew A, Kim W, Cremer N, Yang I. Temozolomide and Other Potential Agents for the Treatment of Glioblastoma Multiforme. Neurosurg Clin N Am [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Jun 16];23(2):307–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1042368012000083>
  50. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. Expert Rev Clin Pharmacol [Internet]. 2011 Mar [cited 2016 Jun 18];4(2):233–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21666852>
  51. American Brain Tumor Association. Glioblastoma (GBM) [Internet]. American brain tumor association. 2014. Available from: <http://www.abta.org/brain-tumor-information/types-of-tumors/glioblastoma.html?referrer=https://www.google.pt/>
  52. ECOG Performance Status [Internet]. Available from: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
  53. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009;
  54. SEER Stat Fact Sheets: Brain and Other Nervous System Cancer. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html>
  55. Dubrow R, Darefsky AS, Darefsky A, Dubrow R, Inskip P, Linet M, et al. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype, United States, 1992–2007. BMC Cancer [Internet]. BioMed Central; 2011 [cited 2016 Jun 27];11(1):325.

Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-11-325>

56. Ho VKY, Reijneveld JC, Enting RH, Bienfait HP, Robe P, Baumert BG, et al. Changing incidence and improved survival of gliomas. *Eur J Cancer* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;50(13):2309–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.05.019>
57. Bertolini F, Zunarelli E, Baraldi C, Valentini A, Del Giovane C, Depenni R, et al. Survival in patients with newly diagnosed conventional glioblastoma: a modified prognostic score based on a single-institution series. *Tumori* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Jul 6];98(6):756–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389363>
58. Kelly CM, Shahrokni A, Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *J Oncol* [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2016 [cited 2016 Jul 6];2016:1–13. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jo/2016/6186543/>
59. Sanai N, Polley M-Y, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* [Internet]. 2011 Jul [cited 2016 Jun 28];115(1):3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417701>
60. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* [Internet]. 2001 Aug [cited 2016 Jun 28];95(2):190–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780887>
61. Fazeny-Dörner B, Wenzel C, Veitl M, Piribauer M, Rössler K, Dieckmann K, et al. Survival and prognostic factors of patients with unresectable glioblastoma multiforme. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2003 Apr [cited 2016 Jul 5];14(4):305–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12679735>
62. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized Comparisons of Radiotherapy and Nitrosoureas for the Treatment of Malignant Glioma after Surgery. *N Engl J Med* [Internet]. 1980 Dec 4 [cited 2016 Jun 27];303(23):1323–9. Available from:

<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198012043032303>

63. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2002 Mar [cited 2016 Jun 27];359(9311):1011–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602080911>
64. Brandes A a, Bartolotti M, Franceschi E. Second surgery for recurrent glioblastoma: advantages and pitfalls. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2013;13(5):583–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23617349>
65. Seidlitz A, Siepmann T, Löck S, Juratli T, Baumann M, Krause M, et al. Impact of waiting time after surgery and overall time of postoperative radiochemotherapy on treatment outcome in glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol* [Internet]. BioMed Central; 2015 Dec 16 [cited 2016 Jul 5];10(1):172. Available from: <http://www.ro-journal.com/content/10/1/172>
66. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Mar 10 [cited 2016 Jun 7];352(10):987–96. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043330>

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Analiza rezultata učinka implementacije temozolomida u svakodnevnu kliničku praksu na liječenje (OS, PFS) bolesnika oboljelih od glioblastoma na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split od 2002. do 2004. godine i od 2009. do 2011. Prikaz epidemiologije glioblastoma na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split.

**Materijali i metode:** U retrospektivnom istraživanju provedenom na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split prikupljeni su podatci o ukupno 113 bolesnika u dva razdoblja. Prikupljeni su opći podatci o bolesnicima i bolesti (dob u trenutku dijagnoze, vrsta operativnog zahvata, ustanova operativnog zahvata, ECOG status), podatci o modalitetu specifičnog onkološkog liječenja (kemoterapija, radioterapija), vrstama kemoterapijskih protokola (CCNU/vinkristin, temozolomid), odgovoru tumora na specifično onkološko liječenje, nuspojavama liječenja.

**Rezultati:** Incidencija primarnih tumora mozga je u blagom smanjenju zadnjih 15-ak godina u Republici Hrvatskoj. U razdoblju od 2002. do 2004. godine zabilježeno je 4.75% slučajeva primarnih tumora mozga na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split. U razdoblju od 2009. do 2011. godine zabilježeno je 7.8% slučajeva primarnih tumora mozga. U oba razdoblja većina tih tumora su bili glioblastomi (56.33% naspram 67.27%). Broj bolesnika s glioblastomom koji su nakon operacije došli na liječenje na Kliniku za onkologiju i radioterapiju KBC Split se s godinama povećavao (40 bolesnika u prvom razdoblju naspram 73 u drugom razdoblju). Sekvencijski ordinirana radioterapija i kemoterapija je po dostupnosti temodala zamjenjena konkomitantnom kemoradioterapijom temozolomidom kao prvolinijskim liječenjem glioblastoma. Medijan preživljenja porastao je s 9 mjeseci iz prvoga razdoblja na 10 mjeseci u drugom razdoblju.

**Zaključci:** Klinika za onkologiju i radioterapiju KBC Split, prateći vodeće onkološke smjernice, bilježi dobre rezultate u liječenju glioblastoma. Medijan ukupnog preživljenja od 9 mjeseci u prvom periodu te 10 mjeseci u drugome blizu je rezultata vodećih svjetskih ustanova u tim razdobljima. Uvođenje temozolomida 2007. godine na Kliniku za onkologiju i radioterapiju KBC Split imalo je skromni utjecaj na poboljšanje preživljenja bolesnika s glioblastomom. Povećao se broj bolesnika s glioblastomom liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split koji su operirani u drugim ustanovama.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The influence of temozolomide on the survival of patients suffering from glioblastoma

**Objectives:** The analysis of the results of the impact of implementation of temozolomide in everyday clinical practice in the treatment (OS, PFS) of patients with glioblastoma at the Department of Oncology and Radiotherapy, Clinical Hospital Split in the periods from 2002 to 2004 and from 2009 to 2011. A review of the epidemiology of glioblastoma at the Department of Oncology and Radiotherapy, Clinical Hospital Split.

**Material and methods:** In a retrospective study conducted at the Department of Oncology and radiotherapy Clinical Hospital Split the data was collected on a total of 113 patients in both periods together. We collected general data on patients and the disease (age at diagnosis, type of surgery, hospital where the surgery was conducted, ECOG status), data about the specific modalities of cancer treatment (chemotherapy, radiotherapy), types of chemotherapy regimens (CCNU / vincristine, temozolomide), response on cancer-specific oncology treatment and side effects of the therapy.

**Results:** There was a slight decline in the incidence of primary brain tumors in Croatia in the last 15 years. In the first period from 2002 to 2004 The Clinical Hospital Split recorded 4.75% of new cases of primary brain tumors and 7.8% in the second period from 2009 to 2011. In both periods the majority of these tumors were glioblastomas (56.33% and 67.27%). The number of patients who came for treatment at the Department of Oncology and Radiotherapy, Clinical Hospital Split after surgery has increased over the years (40 patients in the first period versus 73 in the second period). Radiotherapy then chemotherapy was replaced by concomitant chemoradiotherapy with temozolomide as the first line therapy in newly diagnosed glioblastomas. The median of survival was increased from 9 months during the first period to 10 months in the second period.

**Conclusions:** The Department of Oncology and Radiotherapy of the Clinical Hospital Split, Following the latest guidelines, recorded good results in the treatment of glioblastoma. The median overall survival of 9 months in the first period and 10 months in second period are near the results of the world's leading institutions in those periods. The introduction of temozolomide in the year 2007. at the Department of Oncology and Radiotherapy Clinical Hospital Split has had a modest impact on the treatment and survival of patients with glioblastoma. There was an increase in patients who came for specific oncological treatment for glioblastoma to the Department of Oncology Clinical Hospital Split over the years.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Ime i prezime :** Ante Bašić

**Adresa:** Žnjanska 4, Split

**Telefon:** +385-98-908-8286

**Elektronička pošta:** ante.basic1@hotmail.com

**Državljanstvo:** Republike Hrvatske

**Datum i mjesto rođenja:** 22.5.1991. u Šibeniku, Republika Hrvatska

## **IZOBRAZBA**

- 2010. - 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine
- 2006. - 2010. Prirodoslovni – matematički smjer u gimnaziji Antuna Vrančića, Šibenik
- 1998. - 2006. Osnovna Škola „Vidici“ u Šibeniku

## **MATERINSKI JEZIK**

- Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

- Engleski jezik: napredna razina