

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Rosanda V. Ilić

**PROGNOSTIČKI FAKTORI I SAVREMENI
TERAPIJSKI PRISTUP LEČENJU
PACIJENATA OBOLELIH OD
MULTIFORMNOG GLIOBLASTOMA**

doktorska disertacija

Beograd 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Rosanda V. Ilić

**PROGNOSTIC FACTORS AND MODERN
THERAPEUTIC APPROACH IN
GLIOBLASTOMA MULTIFORME
TREATMENT**

Doctoral dissertation

Belgrade 2017

MENTOR

Prof. dr Danica Grujičić, redovni profesor katedre Hirurgije sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR

VNS Dr Eleonora Džoljić Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije

ČLANOVI KOMISIJE

1. Prof. dr Branko Đurović, predsednik komisije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Marina Nikitović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Tomislav Cigić, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

DATUM ODBRANE:

PROGNOSTIČKI FAKTORI I SAVREMENI TERAPIJSKI PRISTUP LEČENJU PACIJENATA SA MULTIFORMNIM GLIOBLASTOMOM

REZIME

Uvod

Multiformni glioblastom predstavlja najčešći maligni primarni tumor mozga u odraslih. Incidenca ovog tumora je 2 do 3 na 100 000 stanovnika godišnje u Evropi. Srednja dužina preživljavanja je 12-18 meseci, u zavisnosti od prognostičkih parametara a stopa petogodišnjeg preživljavanja oko 4%. U literaturi su definisani prognostički faktori koji su povezani sa dužim preživljavanjem, a to su godine starosti pacijenta, stepen resekcije tumora kao i genski profil tumora. Savremeni pristup lečenju ovih pacijenata predstavlja multidisciplinarni pristup, gde operacija predstavlja samo prvi korak u lečenju, dok onkološka terapija zajedno sa intenzivnim praćenjem i pravovremenom reoperacijom u odabranim slučajevima omogućava produžetak preživljavanja, kao i bolji kvalitet života ovih pacijenata. Temozolomid je prvi hemioterapeutik koji je postigao značajan pomak u preživljavanju. Srednje preživljavanje je pomereno sa 12,1 na 14,6 meseci, dok je dvogodišnje preživljavanje sa standardnim protokolom 10,4% pomereno na 26,5%.

Ciljevi

Ciljevi ovog istraživanja obuhvataju određivanje procenta dvogodišnjeg preživljavanja, kao i procenu faktora koji utiču na dužinu preživljavanja, određivanje značaja stepena hirurške resekcije tumora, upoređivanje dužine preživljavanja pacijenata koji su dobijali karmustin ili lomustin sa onima koji su bili na terapiji temozolomidom, ispitivanje uticaja reoperacije i sekundarne hemioterapije na preživljavanje pacijenata i utvrđivanje kriterijuma za definisanje pseudoprogresije kod pacijenata koji su dobijali zračnu terapiju konkomitantno sa temozolomidom

Metodologija

U periodu od januara 2010. do decembra 2012, na odeljnu neuroonkologije operisano je 110 pacijenata sa novodijagnostikovanim glioblastomom. Podaci su prikupljeni prospektivno, zabeleženi u elektronskoj bazi podataka, a nakon toga analizirani retrospektivno. Za deskripciju numeričkih obeležja korišćene su mere centralne tendencije odnosno metode klasične opisne statistike i to: aritmetička sredina i medijana od srednjih vrednosti. U analizi rezultata, korišćen je Pearson-ov χ^2 test. Analiza vremena preživljavanja kod bolesnika koji su obuhvaćeni i analizirani u ovom radu urađena je po Kaplan-Meier metodi i Log rank testom a za otkrivanje prediktora ishoda lečenja korišćena je Cox-ova proporcionalno hazardna regresiona metoda. Za pravljenje baze i obradu podataka korišćen je paket za statističku obradu podataka SPSS.

Rezultati

Šestomesečno preživljavanje u celoj kohorti bilo je 96,2%, jednogodišnje 81%, a ukupno dvogodišnje preživljavanje 27,4%. Petogodišnje preživljavanje je 7,3%. Srednje preživljavanje u celoj kohorti bilo je 17 meseci, minimalno 2 meseca, maksimalno 72 meseca. Kao faktori koji utiču na preživljavanje do progresije izdvojili su se starosna dob pacijenta, ECOG PS nakon operacije i stepen resekcije. Na ukupno preživljavanje nakon operacije uticali su takođe starosna dob pacijenta, ECOG PS nakon operacije i stepen resekcije, kao i vrsta primenjene hemioterapije. Nezavisni faktori, nakon multivarijantne analize ostaju godine stosti i stepen resekcije tumora, i za preživljavanje do progresije i za ukupno preživljavanje. Procenat reoperisanih pacijenata iznosi 30,9. Srednje vreme koje je proteklo između operacije i reoperacije je 14,5 meseci. NIH skor, koji obuhvata kliničke i radiografske karakteristike (stanje pacijenta, veličinu tumora i odnos sa elokventnim zonama), može se koristiti kao dobar pokazatelj dužine preživljavanja nakon reoperacije. Srednje preživljavanje nakon reoperacije iznosi 7,5 meseci. Kao druga linija hemioterapije najčešće su primenivani derivati nitrozouree. Značajan produžetak preživljavanja je postignut samo u grupi reoperisanih pacijenata. Pseudoprogresija se javila kod 18% pacijenata i može se definisati kao radiografsko pogoršanje

nalaza neposredno nakon završetka hemoiradijacije, nakon kojeg naredni MR pregledi pokazuju stacionaran nalaz ili regresiju.

Zaključci

Kao nezavisni prognostički faktori dužeg preživljavanja do progresije i ukupnog preživljavanje su se izdvojili starost pacijenta, mlađi pacijenti imaju značajno kraće vreme do progresije i ukupno preživljavanje, kao i stepen resekcije tumora, totalna resekcija tumora produžava preživljavanje do progresije, kao i ukupno preživljavanje. Primena temozolomida je pokazala superiorne rezultate u odnosu na derivate nitrozouree. Reoperacija značajno produžava preživljavanje, kao i primena sekundarne hemioterapije u ovoj grupi pacijenata. Pseudoprogresija predstavlja neuroradiološko pogoršanje, nakon kojeg je naredni MR nalaz stacionaran ili u regresiji.

Ključne reči: glioblastom, preživljavanje, prognostički faktori, pseudoprogresija, reoperacija, Stuppov protokol

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurohirurgija

PROGNOSTIC FACTORS AND MODERN THERAPEUTIC APPROACH IN GLIOBLASTOMA MULTIFORME TREATMENT

ABSTRACT

Background

Glioblastoma multiforme is the most common malignant primary brain tumor in adults. The incidence of this tumor is 2 to 3 per 100 000 inhabitants per year in Europe. The median survival rate is 12-18 months, depending on the prognostic parameters, and the five-year survival rate is about 4%. The literature defines prognostic factors that are associated with longer survival, which are the age of the patient, the degree of tumor resection, and genetic profile of the tumor. The modern approach to the treatment of these patients is a multidisciplinary approach, where the operation is only the first step in the treatment, while oncological therapy, together with intensive monitoring and timely reoperation in selected cases, allows an extension of survival as well as a better quality of life for these patients. Temozolomide is the first chemotherapeutic who has made significant progress in survival. Mean survival was shifted from 12.1 to 14.6 months, while two-year survival with a standard protocol of 10.4% was shifted to 26.5%.

Aims

The objectives of this study include determining the percentage of two-year survival, as well as assessing the factors that influence the survival rate, determining the significance of the degree of surgical tumor resection, comparing the length of survival of patients who received carmustin or lomustin with those who were on therapy with temozolomide, examining the effect of the reoperation and secondary chemotherapy on survival of patients and determination of criteria for defining pseudoprogression in patients receiving radiotherapy concomitant with temozolomide.

Methodology

In the period from January 2010 to December 2012, 110 patients with newly diagnosed glioblastoma were operated on Neurooncology department. The data were collected prospectively, recorded in the electronic database, and subsequently analyzed retrospectively.

For the description of numerical features, the measures of central tendency or methods of classical descriptive statistics were used: arithmetic mean and median of mean values. In the analysis of the results, Pearson's χ^2 test was used. Survival time analysis in patients included and analyzed in this paper was made by using the Kaplan-Meier method and Log rank test, and Cox proportional regression method was used to detect the outcome of the treatment outcome.

Results

Six-month survival in the entire cohort was 96.2%, one-year 81%, and a total two-year survival of 27.4%. Five-year survival is 7.3%. The mean survival in the whole cohort was 17 months, at least 2 months, maximum 72 months. As factors that influencing progression free survival were the patient's age, ECOG PS after surgery and the degree of resection. The overall survival after surgery was also influenced by the patient's age, ECOG PS after surgery, and the degree of resection, as well as the type of chemotherapy applied. Independent factors, after multivariate analysis, remain patient's age and degree of tumor resection, for progression free survival and overall survival as well. The percentage of re-operated patients is 30.9. The median time between surgery and reoperation is 14.5 months. NIH score, which includes clinical and radiographic characteristics (patient condition, tumor size and eloquence zone relationship) can be used as a good indicator of survival length after reoperation. The average survival after reoperation is 7.5 months. The most commonly used second line of chemotherapy were nitrosoureas. A significant extension of survival was achieved only in the group of reoperated patients. Pseudoprogression has occurred in 18% of patients and can be defined as a radiographic deterioration immediately after the completion of hemoradiation, after which subsequent MR examinations show a stationary finding or regression.

Conclusions

As the independent prognostic factors of prolonged progression free survival and overall survival, the age of the patient was singled out, younger patients had a significantly longer progression free survival and overall survival, and the degree of tumor resection, total tumor resection extends progression free survival and overall survival. The use of temozolomide showed superior results compared to the nitrozouree derivatives. Reoperation significantly

extends survival as well as the use of secondary chemotherapy in this group of patients. Pseudoprogression is a neuroradiological deterioration, after which the next MR finding is stationary or in regression

Key words: Glioblastoma, survival, prognostic factors, pseudoprogression, reoperation, Stupp regimen

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Neurosurgery

SADRŽAJ

<i>1. UVOD</i>	<i>1</i>
<i>1.1. EPIDEMIOLOGIJA</i>	<i>1</i>
<i>1.1.1. Incidenca</i>	<i>1</i>
<i>1.1.2. Preživljavanje nakon dijagnoze glioblastoma</i>	<i>2</i>
<i>1.1.3. Urođeni genski faktori rizika</i>	<i>2</i>
<i>1.1.4. Epidemiološki faktori rizika</i>	<i>4</i>
<i>1.1.5. Budućnost epidemiologije glioma</i>	<i>5</i>
<i>1.2. PATOLOGIJA</i>	<i>6</i>
<i>1.2.1. Gradiranje astrocitnih tumora (WHO klasifikacija 2007)</i>	<i>7</i>
<i>1.2.3. Glioblastom-osnovne patohistološke osobine</i>	<i>9</i>
<i>1.2.4. Lokalizacija</i>	<i>9</i>
<i>1.2.5. Makroskopski nalaz</i>	<i>10</i>
<i>1.2.6. Širenje i metastaze</i>	<i>12</i>
<i>1.2.7. Histopatologija</i>	<i>15</i>
<i>1.2.8. Proliferacija</i>	<i>21</i>
<i>1.2.9. Angiogeneza</i>	<i>21</i>
<i>1.2.9. Nekroza</i>	<i>21</i>

1.2.10. Histogeneza.....	23
1.2.11. Gigantocelularni glioblastom.....	24
1.2.12. Gliosarkom.....	25
1.2.13. Epiteloidni glioblastom.....	25
1.2.14. IDH mutant glioblastom.....	26
1.3. GENETIKA GLIOBLASTOMA	27
1.3.1. Nestabilnost genoma.....	28
1.3.2. Hromozomske aberacije.....	29
1.3.3. Somatske mutacije.....	32
1.3.4. Epigenetski silencing mehanizmi.....	38
1.4. KLINIČKA SLIKA	40
1.5. DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE.....	41
1.5.1. CT endokranijuma	41
1.5.2. Magnetno rezonantni imidžing-MRI.....	43
1.6. PRINCIPI HIRURŠKOG LEČENJA MULTIFORMNOG GLIOBLASTOMA.....	53
1.6.1. Evaluacija stanja pacijenta.....	54
1.6.2. Pozicioniranje i flap.....	55
1.6.3. Savremeni principi resekcije malignih glioma.....	56
1.6.4. Specifične lokalizacije.....	60

<i>1.6.5. Komplikacije hirurškog lečenja glioblastoma.....</i>	<i>65</i>
<i>1.6.6. Značaj hirurgije u lečenju pacijenata sa multifokalnim ili multicentričnim tumorima</i>	<i>73</i>
<i>1.6.7. Biopsija.....</i>	<i>73</i>
<i>1.6.8. Operativno lečenje glioblastoma kod pacijenata u starijem životnom dobu.....</i>	<i>74</i>
<i>1.7. PRINCIPI ZRAČNE TERAPIJE.....</i>	<i>76</i>
<i>1.7.1. Izvori zračenja</i>	<i>76</i>
<i>1.7.2. Nove tehnologije u zračenju.....</i>	<i>77</i>
<i>1.7.3. Radioterapijski protokoli u lečenju pacijenata sa glioblastomom.....</i>	<i>78.</i>
<i>1.7.4. Akutni i subakutni radijacioni efekti.....</i>	<i>79</i>
<i>1.7.5. Kasni radijacioni efekti.....</i>	<i>80</i>
<i>1.8. PRINCIPI HEMIOTERAPIJE.....</i>	<i>82</i>
<i>1.8.1. Najčešće upotrebljavani citostatici.....</i>	<i>83</i>
<i>1.8.2. Standardni hemioterapijski protokol u lečenju glioblastoma.....</i>	<i>85</i>
<i>1.9. PROCENA ODGOVORA NA TERAPIJU.....</i>	<i>89</i>
<i>1.9.1. Macdonald kriterijumi.....</i>	<i>89</i>
<i>1.9.2. RANO kriterijumi.....</i>	<i>92</i>
<i>1.9.3. Pseudoprogresija.....</i>	<i>95</i>
<i>1.9.4. Pseudoodgovor.....</i>	<i>99</i>

<i>1.9.5. Lečenje pseudoprogresije.....</i>	<i>100</i>
<i>1.10. LEČENJE RECIDIVA GLIOBLASTOMA</i>	<i>100</i>
<i>1.10.1. Uloga hirurgije u lečenju recidiva glioblastoma.....</i>	<i>101</i>
<i>1.10.2. Opcije za lečenje recidiva glioblastoma hemioterapijom.....</i>	<i>102</i>
<i>1.10.3. Reiradijacija.....</i>	<i>103</i>
<i>1.10.3. Lečenje inhibitorima angiogeneze.....</i>	<i>103</i>
<i>1.11. POTENCIJALNE TERAPIJSKE METE I BUDUĆE PERSPEKTIVE.....</i>	<i>104</i>
<i>1.11.1. Inhibitori faktora rasta.....</i>	<i>105</i>
<i>1.11.2. Inhibitori puteva angiogeneze.....</i>	<i>106</i>
<i>1.11.3. Inhibitori intracelularnih signalnih puteva</i>	<i>106</i>
<i>1.11.4. Imunoterapija.....</i>	<i>107</i>
<i>1.11.5. Genska terapija.....</i>	<i>110</i>
<i>2.CILJEVI ISTRAŽIVANJA</i>	<i>115</i>
<i>3.METODE ISTRAŽIVANJA.....</i>	<i>117</i>
<i>3.1. Populacija ispitivanika.....</i>	<i>117</i>
<i>3.2. Protokol lečenja pacijenata sa glioblastomom na odeljenju za neuroonkologiju</i>	<i>120</i>
<i>3.3. Statistička obrada podataka.....</i>	<i>121</i>

4. REZULTATI.....	122
4.1. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE.....	122
4.1.1. Pol pacijenata	122
4.1.2. Starosna dob.....	124
4.2. KLINIČKA SLIKA	125
4.2.1. Trajanje tegoba.....	125
4.2.2. Glavne tegobe i neurološki nalaz pri prijemu.....	126
4.3. POSTOJANJE UDRUŽENIH BOLESTI.....	130
4.4. OSOBINE TUMORA.....	133
4.4.1. Lokalizacija tumora.....	133
4.4.2. Postojanje perifokalnog edema i pomeranje srednjelinijskih struktura.....	133
4.5. OPERACIJA.....	134
4.5.1. Step en resekcije tumora.....	134
4.5.2. Plasiranje VP šanta pre operacije.....	136
4.5.3. Hirurške komplikacije.....	137
4.5.4. Infektivne komplikacije.....	139
4.5.5. Opšte komplikacije.....	139
4.5.6. Ishod hirurškog lečenja-mortalitet.....	139
4.5.7. Ishod hirurškog lečenja-morbiditet.....	139

4.8. PATOHISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE TUMORA.....	143
4.8.1. Gliosarkom.....	143
4.8.2. Kalcifikacije.....	143
4.8.3. Metilacioni status	145
4.9. ZRAČNA TERAPIJA.....	146
4.10. HEMIOTERAPIJA.....	146
4.11. PRAĆENJE PACIJENATA.....	149
4.11.1. MRI praćenje	149
4.11.2. Pseudoprogresija.....	153
4.12. PROGRESIJA.....	154
4.13. REOPERACIJA.....	154
4.13.1. Faktori koji utiču na preživljavanje nakon reoperacije.....	158
4.14. DRUGA LINIJA HEMIOTERAPIJE.....	162
4.15. TREĆA LINIJA HEMIOTERAPIJE I ZRAČNI RETRETMAN.....	164
4.16. KASNE KOMPLIKACIJE.....	164
4.16.1. Postiradijaciona leukoencefalopatija.....	165
4.17. ANALIZA PREŽIVLJAVANJA.....	166
5. DISKUSIJA.....	170
6. ZAKLJUČCI	199

7. <i>LITERATURA</i>	201
----------------------------	-----

1. UVOD

1.1.EPIDEMIOLOGIJA

Glioblastom predstavlja najčešći primarni maligni tumor mozga kod odraslih. Može da se javi bilo gde u centralnom nervnom sistemu, ali primarno nastaje u beloj masi velikog mozga (1). Najveći broj se razvija de novo, bez dokaza o ranije prisutnoj leziji, obično kod starijih pacijenata, sa kratkom istorijom tegoba, brzom progresijom i kratkim vremenom preživljavanja. Manja grupa mlađih pacijenata, kod kojih je najčešći primarni simptom epilepsija koja traje godinama, imali su u stvari niskogradusne gliome kod kojih je nakon više godina došlo do transformacije u multiformni glioblastom. Ovi tumori se mogu smatrati sekundarnim glioblastomima. Oni čine samo 5% od ukupnog broja glioblastoma i ova dijagnoza se može postaviti samo ako je predhodno postojao radiografski ili klinički dokaz postojanja niskogradusnog glioma. Nakon što je 2016.g. objavljena revizija WHO klasifikacije tumora mozga i nakon što su uvedeni genski parametri i podela glioma na osnovu prisustva IDH mutacije smatra se da je procenat sekundarnih glioblastoma (IHD mutant) veći, oko 10%.

1.1.1.Incidenca

Glioblastom je najčešći tumor mozga, i čini oko 12-15% svih malignih intrakranijalnih neoplazmi i 60-75% svih astrocitnih tumora. Veliki broj organizacija se bavi praćenjem incidence glioblastoma i to na osnovu korišćenja podataka državne službe za praćenje malignih bolesti (1, 3-7) ili upotrebom zapisa zdravstvenog sistema (8-10). Ona se kreće od 0,59 do 3,69 na 100 000 na godinu dana i prema podacima iz svetske literature, najmanja je u Koreji. U Evropi i Severnoj Americi incidenca varira od 3-4 nova slučaja na 100 000 stanovnika godišnje. U Sjedinjenim državama ona iznosi 2,96 na 100 000 godišnje a u Švajcarskoj 3,55 na 100 000. Incidenca se povećava sa godinama starosti, pa je pik incidence 75-84 godine, sa blagom predominacijom muškog pola. U Švajcarskoj je srednja starost bila 61,3 godine, a samo 1% pacijenata je bio mlađi od 20 godina. Odnos muškaraca i žena je 1, 26 u USA i 1,28 u Švajcarskoj (3,7,14,15). U Sjedinjenim Američkim državama incidenca glioma je veća kod belaca koji nisu hispano porekla, a manja kod crnaca, pripadnika žute rase, kao i pacifičkih i

američkih indijanaca (1). Mnoge studije su ispitivale trend promene incidence glioma ali nije zabeležen porast u odnosu na podatke iz druge polovine 20. veka.

1.1.2.Preživljavanje nakon dijagnoze glioblastoma

Najvažniji prognostički faktori za preživljavanje pacijenata sa glioblastomom su stepen resekcije, Karnofki PS i godine starosti (16,17). Petogodišnje preživljavanje je 0,05-4,7% (1). Nakon uvođenja temozolomida u terapiju evidentirano je produženje srednjeg preživljavanja sa 12,1 meseci samo sa zračnom terapijom na 14,6 sa zračnom terapijom i temozolomidom. Ova studija je objavljena 2004.g. i od tada je standardni protokol. (17, 24-26).

1.1.3.Urođeni genski faktori rizika

Iako je potvrđeno da kod pacijenata sa pojedinim monogenским oboljenjima koja se nasleđuju Mendelijanskim načinom postoji povećana incidenca tumora glijalnog porekla, gliomi se ne javljaju kod svih pacijenata koji imaju ove genske poremećaje, a i ovi pacijentki obuhvataju samo mali broj od ukupnog broja obolelih od glioma. Iako su genetičari pokušali da u okviru porodica koje imaju visoku incidencu pojave glioma pronađu gen koji je odgovoran za pojavu ove vrste tumora, na kraju je zaključeno da se radi o poligenском načinu nasleđivanja. Genska oboljenja povezana sa gliomima data su u tabeli 1.(1).

Tabela 1. Monogenske nasledne bolezni povezane sa povišenim rizikom od pojave glioma.

GEN (lokalizacija na hromozomu)	OBOLJENJE/ SINDROM	NAČIN NASLEĐIVANJA	FENOTIPSKЕ KARAKTERISTIKE	GLIJALNI TUMORI U SKLOPU BOLESTI
<i>NF1</i> (17q11.2)	Neurofibromatoza 1	Autozomno dominantno	Neurofibromi, švanomi, café-au-lait macule	Astrocitomi, gliomi optikusa
<i>NF2</i> (22q12.2)	Neurofibromatoza 2	Autozomno dominantno	Neurinomi akustikusa, meningiomi, neurofibromi, lezije oka	ependimomi
<i>TSC1, TSC2</i> (9q34.14, 16p13.3)	Tuberozna skleroza	Autozomno dominantno	Multisistemski nemaligni tumori	Gigantocelularni astrocitom
<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2</i>	Lynch sindrom	Autozomno dominantno	Predispozicija za gastrointestinalne, endometrijalne, i druge karcinome	Glioblastom, drugi gliomi
<i>TP53</i> (17p13.1)	Li-Fraumeni sindrom	Autozomno dominantno	Predispozicija za brojne tumore pogotovu dojke, mozga i sarkome mekih tkiva	Glioblastom, drugi gliomi
<i>p16/CDKN2A</i> (9p21.3)	Melanoma-neural sistem tumor sindrom	Autozomno dominantno	Predispozicija za melanom i maligne tumore mozga	Gliomi
<i>IDH1/IDH2</i> (2q33.3/15q26.1)	Morbus Ollier /Maffucci sindrom	Stečeni postzigotski mozaicizam; dominantno smanjenom penetracijom sa	Razvoj benignih tumora hrskavice, predispozicija za razvoj malignih tumora	Gliomi

1.1.4. Epidemiološki faktori rizika

Alergije

Neke studije pokazuju postojanje smanjenog rizika od oboljevanja od glioma kod pacijenata koji su se lečili od nekog tipa alergije, što nije potvrđeno na većem uzorku (14,15). Do sada nije ustanovljeno o kom tipu povezanosti bi se moglo raditi.

Jonizujuće zračenje

Povezanost između visoke doze jonizujućeg zračenja i tumora mozga. je ustanovljena nakon eksplozije atomske bombe, nuklearnih testiranja, kao i izlaganja jonizujućem zračenju u terapijske svrhe i na poslu akcidentalno (17). U studiji Izraelske kohorte za tinea capitis je ustanovljeno da različiti delovi mozga mogu različito reagovati na zračenje. U ovoj studiji je ustanovljeno da zračenje duplira rizik od nastanka glioma i povećava rizik od nastanka meningeoma i švanoma (17). Ovo je linearno dozno zavisian proces. Linearnu zavisnost je pokazala i studija nakon eksplozije atomske bombe u Japanu (18), kao i studija pacijenata koji su zračeni zbog maligniteta. (19,20). Ispitivan je i uticaj ponavljanih CT pregleda na učestalost pojavljivanja glioma, nema za sada definitivnih zaključaka, mada je u dve studije pokazana povezanost glioma i ponavljanih CT pregleda kod dece (17,18).

Nejonizujuće zračenje, mobilni telefoni

Mobilni telefoni se upotrebljavaju od 1980.g., ali su opšte prihvaćeni od sredine 1990.g. Mozak apsorbira najveći procenat radiofrekventnih polja, kada je telefon blizu glave. Iako je IARC studija iz 2011, pokazala povišen rizik od nastanka glioma, kod ljudi koji intenzivno upotrebljavaju mobilni telefon, ovo nije dokazalo 6 drugih studija, pa se sada smatra, da ne postoji povezanost ili da je latentni period još uvek mali, pa će ovo postati evidentno u budućnosti (22-25). Povezanost nejonizujućeg zračenja (magnetnih polja ekstremno male frekvence) (21), izloženosti hemikalijama na poslu, pesticidima i organskim rastvaračima sa pojavom glioma nije dokazana.

1.1.5. Budućnost epidemiologije glioma

Značajan napredak je načinjen u identifikaciji mogućih faktora rizika za nastanak glioblastoma. Nakon što je utvrđeno postojanje različitih genskih subtipova, verovatno će naučnici pokušati da izdvoje faktore rizika za pojedine grupe.

1.2.PATOLOGIJA

Klasifikacija tumora koja je bila važeća u momentu uključivanja pacijenata u ovu studiju je klasifikacija tumora Svetske zdravstvene organizacije iz 2007.g, i na osnovu nje je postavljena dijagnoza (Tabela 2.). Prva klasifikacija tumora mozga od strane sveske zdravstvene organizacije je publikovana 1979.g (26) i od tada je opšte prihvaćena i primenjuje se u celom svetu. U 2016. godini je objavljena revizija predhodne klasifikacije tumora Svetske zdravstvene organizacije (27). Osnovna razlika u odnosu na predhodnu je to što se prvi put u definisanje tumorskih entiteta uvode i molekularni- genski parametri, što je bilo i očekivano nakon napretka bazičnih istraživanja. U novoj klasifikaciji je došlo do značajnog restrukturiranja u grupi difuznih glioma, meduloblastoma i drugih embrionalnih tumora (27). Uključeni su novi entiteti koji su pored patohistoloških karakteristika definisani i molekularnim osobinama, kao što su IDH wylt type i IDH mutant glioblastomi, difuzni srednjelinijski gliomi i drugi. Ovo bi trebalo da doprinese kliničkim, eksperimentalnim i epidemiološkim studijama i dovede do unapređenja lečenja ovih pacijenata.

Tabela 2 : WHO klasifikacija astrocitnih tumora (2007)

Astrocitni tumori:	I	II	III	IV
Subependimalni gigantocelularni astroцитom	x			
Pilocitični astroцитom	x			
Pilomiksoidni astroцитom		x		
Difuzni astroцитom		x		
Pleomorfni ksantoastroцитom		x		
Anaplastični astroцитom			x	
Glioblastom				X
Gigantocelularni glioblastom				X
Gliosarkom				X

1.2.1. Gradiranje astrocitnih tumora (WHO klasifikacija 2007)

Histološko gradiranje je sredstvo kojim se predviđa biološko ponašanje neoplazme u kliničkom smislu. Gradus tumora je ključni faktor koji utiče na izbor terapije, posebno u smislu zračenja i hemioterapije. Multiformni glioblastom spada u primarne tumore mozga, glijalnog porekla. Gradira se kao gradus IV. Tumori gradusa IV predstavljaju citološki maligne, mitotski aktivne, često nekrotične tumore, sa kratkom istorijom bolesti, brzom progresijom i fatalnim ishodom (26). Difuzni infiltrativni gliomi se gradiraju po sistemu od 3 kategorije, koji je sličan ranije upotrebljavanim klasifikacijama po Ringertzu i St. Anne-Mayo, kao i do sada publikovanim WHO šemama. Tumori koji pokazuju samo citološku atipiju se smatraju difuznim astrocitomima gr II. Tumori koji pored ovoga pokazuju anaplaziju i mitotsku aktivnost se smatraju gradusom III, a tumori koji pored ovoga pokazuju i nekrozu i /ili mikrovaskularnu proliferaciju su WHO gr IV (26). S obzirom na to da nalaženje jedne mitoze na uzorku ne mora značiti da tumor pripada gradusu III u primenu su uvedeni mitotski indeksi i bojenja kao što su MIB i Ki 67. Endotelijalna proliferacija se definiše kao vidno uslojavanje endotela, pre nego jednostavna hipervaskularizacija i formiranje glomerularnih struktura. Nekroza može biti bilo kojeg oblika, nije neophodno da postoji formiranje palisada (26).

Revizija WHO klasifikacije iz 2007.g je prikazana u tabeli 3.

Tabela 3 : WHO klasifikacija astrocitnih tumorov (2016)

Difuzni astrocitni i oligodendroglijalni tumori
Difuzni astrocitom, IDH-mutant
Gemistocitični astrocitom, IDH-mutant
Difuzni astrocitom, IDH-wyld type
Difuzni astrocitom. NOS
Anaplastični astrocitom, IDH-mutant
Anaplastični astrocitom, IDH-wyld type
Anaplastični astrocitom, NOS
Glioblastom, IDH-wildtype
Gigantocelularni glioblastoma
Gliosarkom
Epitelioidni glioblastoma
Glioblastom, IDH-mutant
Glioblastom, NOS
Difuzni srednjelinjski gliom, H3 K27M-mutant
Oligodendrogliom, IDH-mutant i 1p/19q-kodelecija
Oligodendrogliom, NOS
Anaplastični oligodendrogliom, IDH-mutant i 1p/19q-kodelecija
Anaplastični oligodendrogliom, NOS
Oligoastrocitom, NOS
Anaplastični oligoastrocitoma, NOS
Drugi astrocitni tumori
Pilocitični astrocitom
Pilomiksoidni astrocitom
Subependimalni gigantocelularni astrocitom
Pleomorfni ksantoastrocitom
Anaplastični pleomorfni ksanthoastrocitom

Upotreba integriranih fenotipskih i genotipskih karakteristika koja je primenjena u klasifikaciji iz 2016.g. pruža objektivniju klasifikaciju, koja bi trebalo da dovede do preciznije dijagnoze, prognoze i predviđanja terapijskog odgovora. Sa druge strane, pored ovih precizno definisanih entiteta ostaju grupe tumora koji im ne pripadaju i koji su označeni sa NOS (not otherwise specified), kod kojih će se nastaviti dalja istraživanja u cilju preciznijeg klasifikovanja. Ipak, upotreba samo genetske analize, bez patohistološke analize neće biti uvedena, iz više razloga. Kao prvo, potrebno je pre genetske analize utvrditi da li se radi o difuznom gliomu. Takođe se gradus tumora i dalje određuje na osnovu histoloških kriterijuma (27). Očekivano je da u početku bude teškoća sa uvođenjem nove klasifikacije zbog nedostupnosti genetske analize u manjim centrima, što može biti rešeno uvođenjem specifičnih imunohistohemijskih bojenja.

1.2.3. Glioblastom-osnovne patohistološke osobine

Glioblastom predstavlja najčešći primarni tumor mozga i najmaligniju neoplazmu sa predominantnom astrocitnom diferencijacijom. Histopatološka prezentacija uključuje nuklearnu atipiju, ćelijski pleomorfizam, mitotsku aktivnost, vaskularnu trombozu, mikrovaskularnu proliferaciju i nekrozu. Tipično se javlja kod odraslih i uglavnom je lokalizovan u cerebralnim hemisferama. Najveći broj ovih tumora nastaje de novo, bez očiglednog prekursora - primarni glioblastomi. Sekundarni glioblastomi se razvijaju sporo iz difuznih glioma gr II ili anaplastičnih glioma gr III. Glioblastom sa svojim varijantama se gradira kao gr IV(26).

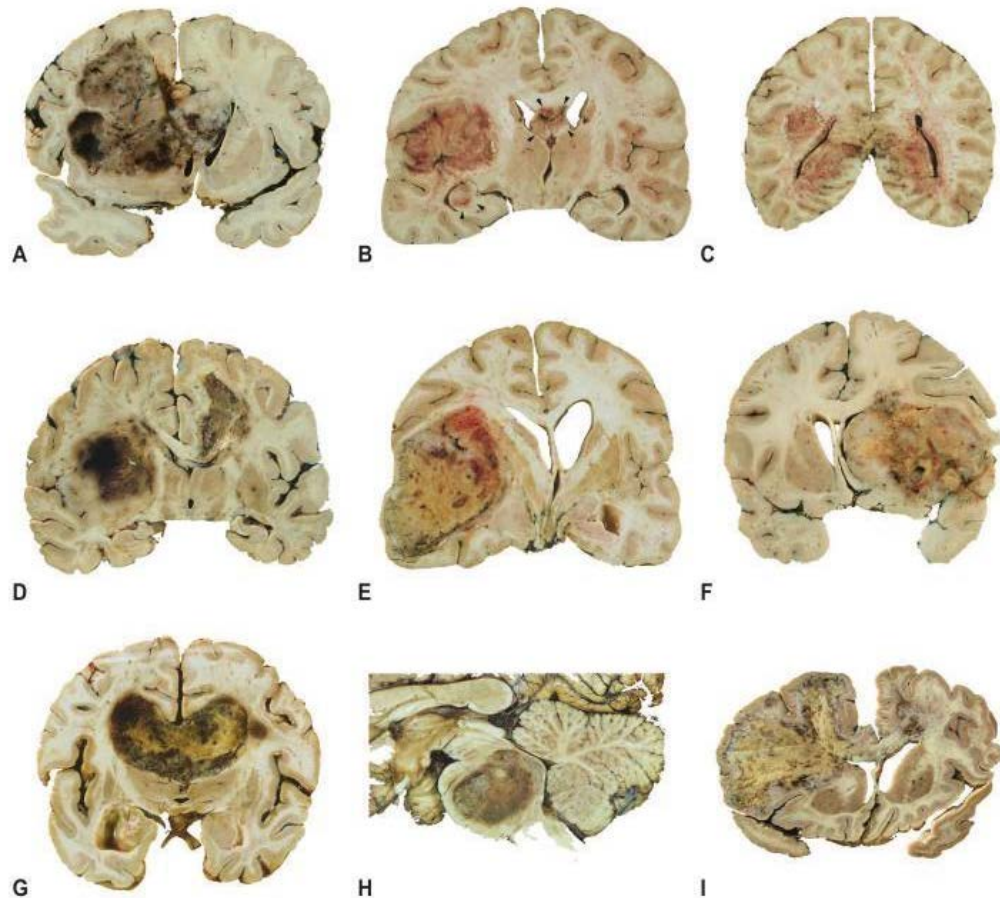
Glioblastomi su podeljeni u novoj klasifikaciji (CNS WHO 2016) u IDH-wildtype (oko 90 % slučajeva), koji odgovara klinički definisanom primarnom ili de novo glioblastomu i javlja se kod pacijenata starijih od 55 godina i IDH-mutant (oko 10 % slučajeva), koji odgovaraju takozvanim sekundarnim glioblastomima, sa istorijom niskoradusnog glioma i koji se javlja kod mlađih pacijenata. [27] (Tabela 3); i glioblastom, NOS, za tumore kod kojih nije bilo moguće uraditi potpunu IDH evaluaciju. Klasifikaciji je pridodata jedna nova varijanta, epitelioidni glioblastom, koji pored gigantocelularnog glioblastoma i gliosarkoma ima IDH-wildtype genotip. Češće se javljaju kod dece i mlađih odraslih, kao površne cerebralne ili diencefalične mase, često sa BRAF V600E mutacijom (27,28,29). Ovakvi slučajevi mogu biti povezani sa niskogradusnim prekursorom, koji često, ali ne uvek ima izgled pleomorfno gksantoastrocitoma.(27).

1.2.4. Lokalizacija

Glioblastom polazi iz subkortikalne bele mase moždanih hemisfera. U seriji od 987 glioblastoma (Švajcarska) najčešće je zahvaćen temporalni režanj, (31%), potom parijetalni (24%), potom frontalni (23%) i potom okcipitalni lobus (16%)(26). Slični rezultati su objavljeni nakon analize podataka u Sijedinjem američkim državama (31). Kombinovana frontotemporalna lokalizacija je posebno česta. Tumorska infiltracija se često prostire u okolni korteks i preko korpusa kalozuma u drugu hemisferu. Glioblastom lokalizovan u bazalnim ganglijama i talamusu nije neuobičajen, posebno kod dece. Intraventrikularni glioblastomi su jako retki. Glioblastom moždanog stabla nije čest i karakterističan je za dečiji uzrast (32). Cerebelum i kičmena moždina su ekstremno retke lokalizacije.

1.2.5. Makroskopski nalaz

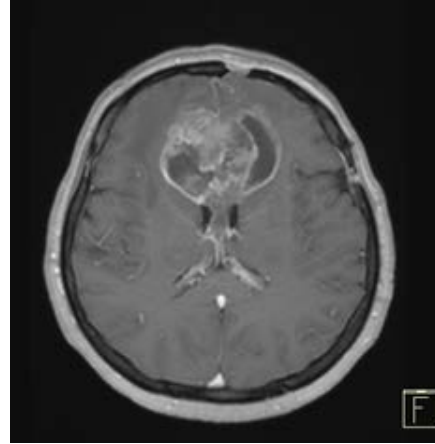
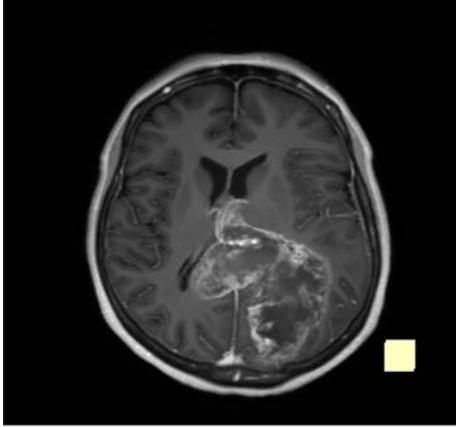
Tumor je često jako velikih dimenzija, bez obzira na kratko trajanje simptoma i brz rast. Lezija je najčešće unilateralna, ali tumori moždanog stabla i korpusa kalozuma su uglavnom bilateralno simetrični. Supratentorijalna bilateralna ekstenzija nastaje brzim prorastanjem duž mijelinizovanih struktura, kao što su korpus kalozum ili forniksi. Glioblastomi nisu jasno ograničeni. Površina preseka pokazuje varijabilnu boju sa perifernim sivkastim tumorom i centralnim zonama žućkaste nekroze, koja nastaje razgradnjom mijelina. Periferna hipercelularna zona makroskopski se prikazuje kao meka ivica tumorskog tkiva, sive boje, ali se nekroza se može nalaziti i na granici sa moždanim tkivom bez ovog pojasa makroskopski detektabilnog tumora. Centralna nekroza može da zauzima i do 80% ukupne zapremine tumora. Glioblastomi su tipično prošarani crvenim i braon fokusima sveže i stare hemoragije. Ekstenzivno krvavljenje nekad može da bude prezentujući simptom i prvi znak postojanja tumora. Makroskopski, ciste, kada su prisutne sadrže tečnost koja prezentuje likvefikovano nekrotično tumorsko tkivo, što je u kontrastu sa dobro delineisanom retencionom cistom difuznih astrocitoma gr II (26,27).



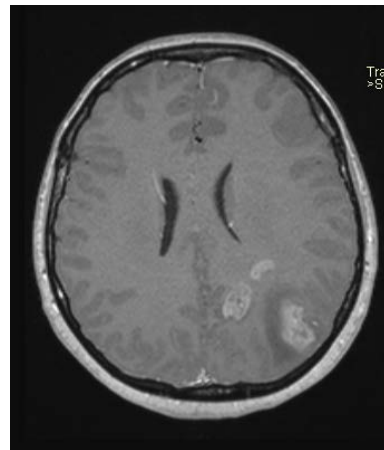
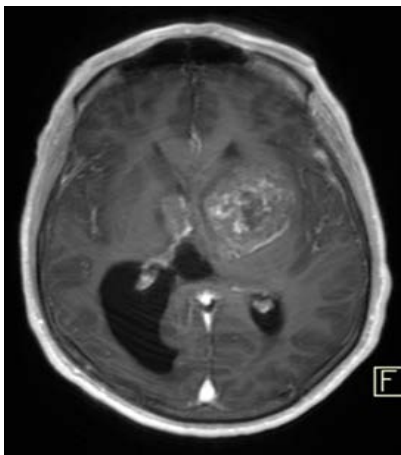
Slika 1. Makroskopske osobine glioblastoma A Veliki glioblastom lokalizovan u levom frontalnom lobusu, sa propagacijom u korpus kalozum i belu masu suprotne hemisfere B, C Glioblastom u levom frontotemporalnom regionu, sa infiltracijom forniksa, i zahvatanjem roga lateralne komore C i ekstenzijom u korpus kalozum i susedne parijetookcipitalne strukture. D Glioblastom u bazalnim ganglijama sa leve strane, sa propagacijom u desnu hemisferu i formiranjem cistične nekroze. E Multiformni glioblastom za zahvatanjem leve hemisfere i ekstenzivnom nekrozom. F Glioblastom desne hemisfere sa mas efektom i subfalksnom hernijacijom. G Glioblastom sa neurobičajenom intraventrikularnom lokalizacijom. H Glioblastom lokalizovan u moždanom stablu kod deteta. I Glioblastom u levoj hemisferi, sa propagacijom u desnu hemisferu. (Preuzeto iz WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th Edition).

1.2.6. Širenje i metastaze

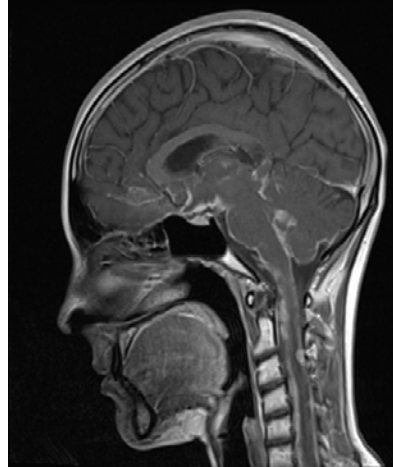
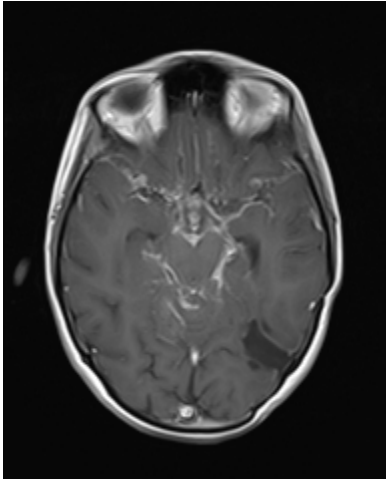
Iako je infiltrativno širenje često kod svih difuznih astrocitnih tumora, ova osobina je posebno izražena kod glioblastoma. Posebno često je širenje kroz korpus kalozum u drugu hemisferu, koje daje sliku koja podseća na leptira (butterfly tumori) što je prikazano na slici 2 (33). Na sličan način tumor se propagira i u kapsulu internu, forniks, prednju komisuru i optičku radijaciju. Ove strukture mogu biti uvećane i pomerene ali nastavljaju da služe kao trake za formiranje novih tumorskih masa u suprotnoj hemisferi. Ovakva neuroradiološka slika se naziva multifokalni glioblastom (slika 3). Tumorske ćelije se nalaze van zone koja se boji kontrastom, tako da se ne mogu hirurški odstraniti, niti biti uhvaćene zračnim poljem. One su verovato izvor pojave lokalnog recidiva (34). Bez obzira na brz rast glioblastom nema jasno izraženu tendenciju da invadira subarahnoidalni prostor i širi se po tipu leptomeningelane diseminacije. Ovakav vid diseminacije je nešto češći kod dece (slika 4)(35). Slika leptomeningealne diseminacije se javlja kasnije u toku bolesti, nije retko da do ovakvog širenja bolesti dođe bez pojave značajnog lokalnog recidiva. Analizom likvora se može uočiti postojanje malignih ćelija. Ekstenzija u ili duž perivaskularnih prostora je česta ali se invazija samih krvnih sudova retko javlja. Hematogena diseminacija u ekstraneuralna tkiva je ekstremno retka, iako je dokazano prisustvo ćelija glioblastoma u krvi, ali izgleda da ove ćelije budu identifikovane od strane imunog sistema i uništene. Pojava metastaza glioblastoma u transplanitiranim organima primaoca, čiji je donor bolovao od glioblastoma ukazuje na mogućnost ove pojave kod imunokompromitovanih pacijenata (38). Opisane su peritonealne metastaze duž VP šanta (37). Penetracija dure, venskih sinusa i kosti je ekstremno retka (36). Kao i drugi difuzni gliomi, glioblastom se može manifestovati kao *gliomatoza mozga* (slika 5), sa ekstenzivnim širenjem, sa zahvatanjem skoro cele jedne hemisfere (najmanje 3 lobusa), ili obe hemisfere, kao i dubokih sivih masa, moždanog stabla, cerebeluma i kičmene moždine (27).



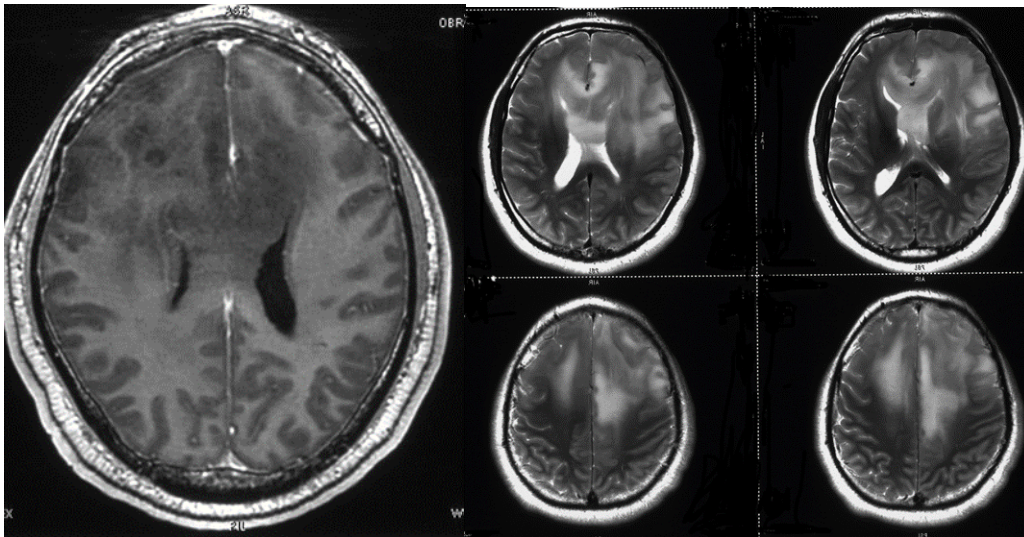
Slika 2. Butterfly glioblastom A Propagacija kroz splenijum korpusa kalozuma B Propagacija kroz genu korpusa kalozuma



Slika 3. Multifokalni glioblastom, A Propagacija kroz intetalamičnu masu B Lokalna propagacija vlaknima bele mase



Slika 4. Leptomenigealna diseminacija. Leptomenigealna diseminacija kod devojčice stare 16 godina, 14 meseci nakon operacije, bez jasnog lokalnog recidiva.



Slika 5. Gliomatoza mozga

Mehanizmi invazije

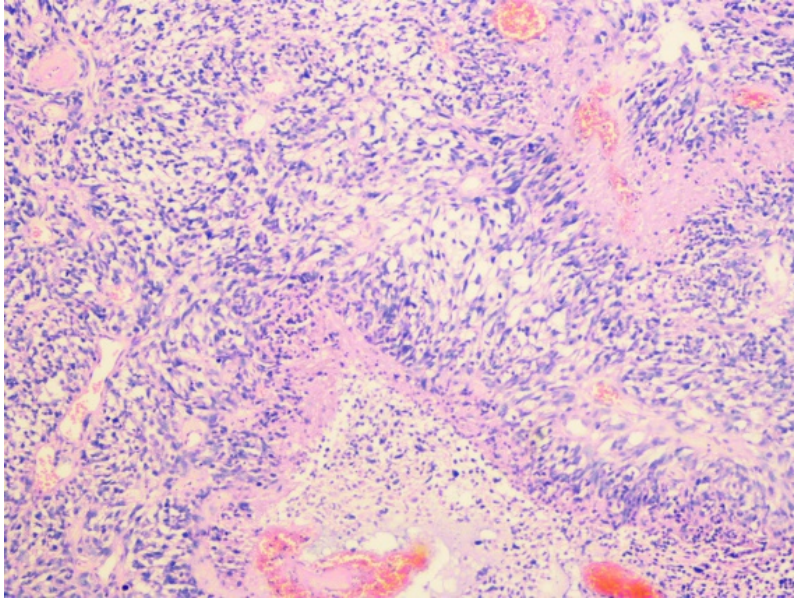
Opisan je veliki broj molekula koji bi mogli biti odgovorni za invazivno širenje glioblastoma. Oni uključuju aktivaciju TGF beta i AKT puta. Hipoksija tumora može ubrzati invaziju putem HIF 1 alfa aktivacije. Važan aspekt invazije glioblastoma je produkcija ekstracelularnog matriksa koji poboljšava migraciju tumorskih ćelija, kao i sekrecija proteolitičkih enzima koji omogućavaju invaziju kroz ovaj matriks. Ovo je u skladu s studijama koje otkrivaju pojačanu ekspresiju komponenti ekstracelularnog matriksa i intracelularnih komponenti koje su vezane za ćelijski motilitet (39).

Multifokalni – multicentrični glioblastomi

Nije retka pojava da do rasta glioblastoma može doći na više različitih mesta u centralnom nervnom sistemu, sinhrono. Ovakvi tumori se nazivaju multifokalni ili multicentrični (26,27). U literaturi nije za sada u potpunosti jasno definisan pojam multifokalnosti-multicentričnosti i razlika između ova dva pojma. Smatra se da je pojava tumora na dva ili više mesta, ako se može pretpostaviti put širenja između njih može nazvati multifokalnost, dok pojava dva naizgled nepovezana tumora podrazumeva multicentričnost. Čak i pažljive postmortem studije na celom mozgu ne mogu uvek otkriti konekciju između multifokalnih lezija, jer su ćelije koje infiltrišu duž mijelinskih puteva često male, polarne i dediferentovane. U pažljivoj histološkoj analizi Batzdorf i Malamud (40) su zaključili da su oko 2,4% glioblastoma istinski multipli tumori, što je slično studiji Russela i Rubinsteina, gde je ovaj procenat 2,3% (44). U postmortem studiji Bernard i Geddes(41) su našli da su 7,5% svih glioma multipli nezavisni tumori. Pravi multicentrični tumori bi morali biti poliklonalni što bi trebalo da može da se dokaže analizom molekularnih markera.

1.2.7. Histopatologija

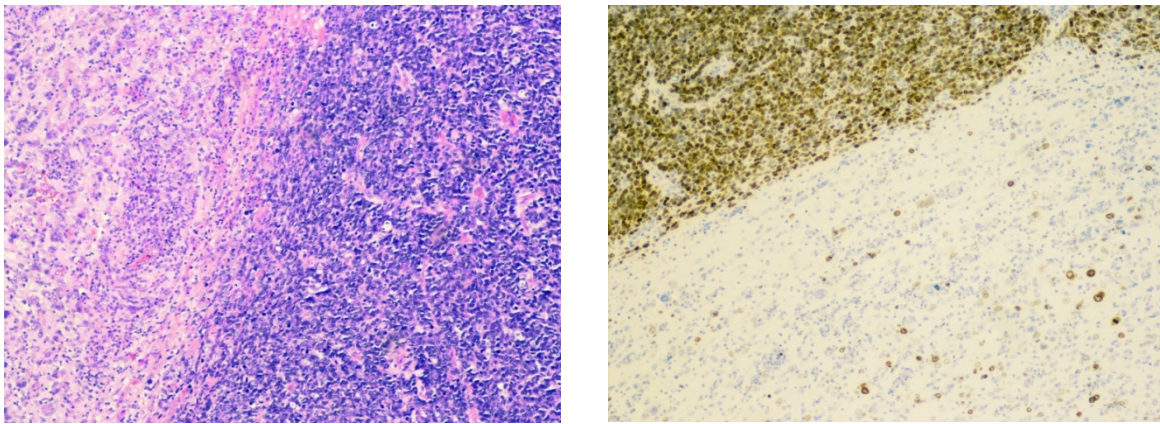
Glioblastom je anaplastični, celularni gliom koji se sastoji od slabodiferentovanih, često pleomorfnih astrocitnih tumorskih ćelija sa izraženom nuklearnom atipijom i mitotskom aktivnošću. Prominentna mikrovaskularna proliferacija i / ili nekroza su ključni patohistološki parametri. Kako ukazuje termin “ multiforme”, histopatološka slika ovog tumora je varijabilna (slika 6).



Slika 6. Tipična histopatološka slika glioblastoma Celularan glijalni tumor sa karakterističnim fokusima nekroze, okruženim palisadama tumorskih ćelija, prisutna je neovaskularizacija sa trombozom lumena krvnog suda.

Dok neki tumori pokazuju visok stepen nuklearnog i ćelijskog polimorfizma, sa brojnim multinuklearnim gigantskim ćelijama, drugi su visokocelularni, ali uniformni. Kod nekih tumora je jasno vidljivo njihovo astrocitno poreklo, dok je kod drugih to teško zbog izražene anaplazije (25,26). Regionalna heterogenost glioblastoma je izražena što predstavlja veliku poteškoću kod malih uzoraka kao što su uzorci uzeti stereotaksičnom biopsijom. Neophodno je prisustvo visoko anaplastičnih glijalnih ćelija, mitotske aktivnosti i vaskularne proliferacije i/ili nekroze. Distribucija ovih ključnih elemenata u tumoru je varijabilna, ali velike nekrotične zone se obično nalaze u centru tumora, dok se vijabilne tumorske ćelije obično nalaze na periferiji. Kružna zona visoke celularnosti i abnormalnih krvnih sudova odgovara prstenu koji se prebojava kontrastom na radiološkim prikazima. Vaskularna proliferacija se može zapaziti u celom tumoru, najčešće oko regije nekroze i na perifernoj zoni infiltracije. Mali broj humanih neoplazmi je tako heterogen po svom sastavu kao glioblastom. Dok mogu preovladati loše diferentovane fuziformne, okrugle ili pleomorfne ćelije, bolje diferentovani astrociti se mogu obično naći, makar fokalno (27). Ovo je posebno karakteristika glioblastoma koji nastaje progresijom iz difuznog astrocitoma gr II. Ako određen tip ćelije jasno dominira u uzorku tumora, takav tumor se može klasifikovati kao određeni **obrazac glioblastoma**.(27). **Glioblastomi sa primitivnom**

neuronalnom komponentom (slika 7) su poseban obrazac. Ranije je ovaj tumor bio definisan kao glioblastom sa PNET- komponentom, i obično se sastoji od difuznih astrocitoma bilo kojeg gradusa (ili oligodendroglioma u retkim slučajevima) koji ima jasno ograničene nodule koji sadrže primitivne ćelije sa neuronalnom diferencijacijom (Homer Wright rosete, pozitivno boljenje na sinaptofizin i gubitak GFAP ekspresije) i ponekad imaju MYC or MYCN amplifikaciju. Ovi tumori imaju tendenciju za kraniospinalnu diseminaciju (27,30). Sa kliničkog stanovišta kod ove vrste tumora je potrebna evaluacija kraniospinalne osovine radi otkrivanja postojanja diseminacije.



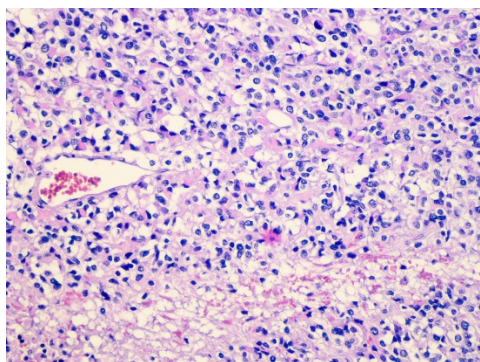
Slika 7 Glioblastom sa primitivnom neuralnom komponentom

Slika 7A, hematoksilin eozin tehnika, jasno prikazuje prelaz između dela tumora sa klasičnom slikom glioblastoma i celularne primitivne neuralne komponente Slika 7B Imunoistohemija, Ki-67 antitelo pokazuje izraženu proliferativnu aktivnost primitivne neuralne komponente a znatno slabiju glijalne komponente

Sitnoćelijski glioblastom Iako su male ćelije česte kod glioblastoma, one preovlađuju u podvrsti glioblastoma koja je poznata kao sitnoćelijski glioblastom. Ovaj tumor predstavlja visoko monomorfnu ćelijsku populaciju koja se karakteriše malim, okruglim do blago elongiranim gusto spakovanim ćelijama sa umereno hiperhromatičnim jedrom, visokim nukleocitoplazmatskim odnosom i skromnom atipijom. GFAP imunorektivnost može biti minimalna. Ovi tumori se moraju razlikovati od loše diferentovanog anaplastičnog oligodendroglioma (48), što je sada moguće na osnovu analize genoma (nemaju 1p/19q kodeleciju, česte su EGFR amplifikacije

(oko 70% slučajeva) i gubitak hromozoma 10 (kod > 95%). Uglavnom su IDH wild type (46, 47).

Glioblastom sa oligodendroglijalnom komponentom. Povremeno glioblastomi sadrže fokuse koji podsećaju na oligodendrogliom (slika 8). Ove zone su varijabilne u veličini i učestalosti. Dve velike studije malignih glioma ukazuju na to da je nekroza povezana sa značajno lošijom prognozom kod anaplastičnih glioma, sa oligodendroglijalnom i astrocitnom komponentom (49). Ranije se smatralo da ovaj podtip može imati bolju prognozu, ali sada je jasno da je ova grupa heterogena i na osnovu genetske analize može biti podeljena na IDH wild type glioblastome, IDH mutant glioblastome i anaplastične oligodendrogliome sa 1p/19q kodelecijom (50, 51,52).



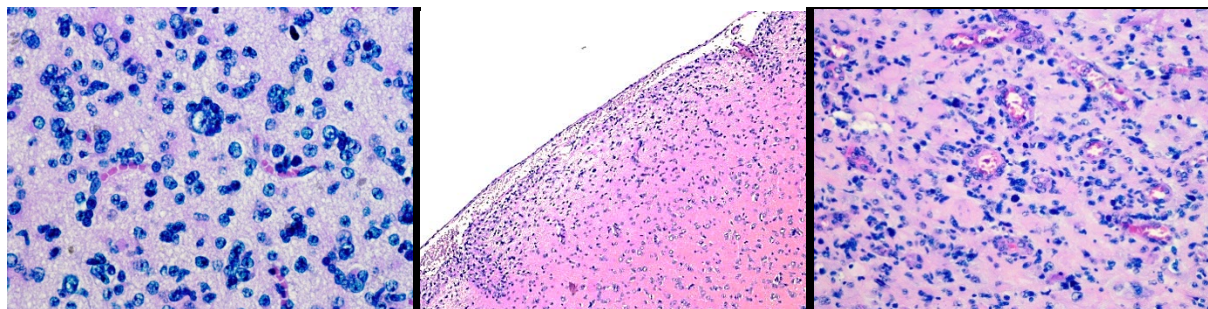
Slika 8. Glioblastom sa oligo komponentom

Gemistocitični glioblastom Drugu krajnost diferencijacije glioblastoma su gemistociti i fibrilarni astrociti, sa tranzicionim formama koje povezuju ova dva tipa ćelija. Gemistociti imaju staklastu, nefibrilarnu citoplazmu, koja izgleda kao da pomera tamna angulirana jedra na periferiju ćelija. Nastavci su zrakasto raspoređeni od citoplazme, ali nisu dugački. GFAP bojenje je prisutno na periferiji ćelije, sa centralnom hijalinom zonom bogatom organelama koja ostaje nebojena. Perivaskularni limfociti se često nalaze u gemistocitnom regijama, često izbegavajući druge delove istog tumora. Kada su prisutni u velikom broju, pogotovu kod pacijenta za kojeg se zna da je i ranije imao gliom, ovi delovi tumora mogu da se tumače kao nižegradusni prekursor u sekundarnom glioblastomu (45). Zone bolje diferencijacije se nekada mogu radiografski prikazati kao delovi tumora koji se ne boje kontrastom. Imunohistohemijske studije su pokazale nizak proliferativni indeks samih gemistocita, i pored osobine glioma gr II i III sa gemistocitičnom komponentom da przo progrediraju u glioblastom. Proliferativna komponenta

ovih tumora je izgleda populacija ćelija sa većim hiperhromatičnom jedrom (53). **Prisustvo multinuklearnih gigantskih ćelija** u velikom broju svrstava tumor u poseban podtip-gigantocelularni glioblastom. **Glioblastom/astrocitom granuliranih ćelija** je glioblastom kod kojeg dominira prisustvo velikih, granuliranih, ćelija koji prema svojoj strukturi podseća na granular cell tumor hipofiznog stalka (26). Ima agresivan klinički tok i lošu prognozu. Kao poseban obrazac se izdvaja i **glioblastom sa predominacijom masnih ćelija** (26).

Sekundarne strukture

Migratorni kapacitet ćelija glioblastoma se vidi kada ćelije dođu do barijere, gde se ređaju i akumuliraju u subprijalnoj zoni korteksa, u subependimalnoj regiji, oko neurona “satelitoza” i oko krvnih sudova. Ovakav obrazac je poznat kao formiranje sekundarnih struktura, potiče od reakcije ćelija glioma sa strukturama mozga, i vrlo su specifične za ovaj tumor. Sekundarne strukture se mogu videti i kod drugih visokoinfiltrativnih glioma kao što su gliomatoza mozga i oligodendrogliomi (26,27). Ovaj koncept se može primeniti i na adaptaciju tumorskih ćelija u toku migracije duž mijelinskih puteva gde ove ćelije dobijaju fuziforman, polarizovan oblik.



Slika br 9. Sekundarne strukture: 9A perineuronalna satelitoza. 9B nakupljanje ćelija tumora u subprijalnoj zoni korteksa 9C perivaskularno grupisanje tumorskih ćelija

Epitelijalne strukture

Povremeno glioblastomi sadrže fokuse žlezdanih ili trakastih epitelijalnih struktura. Ovi elementi imaju velika, ovalna jedra, prominentni nukleolus i kružnu, dobro definisanu citoplazmu. Ove strukture se vide u takozvanom „adenoidnom“ glioblastomu. Ekspresija GFAP u ovim regijama može biti samnjena, ali se atrocitna priroda ovih struktura može dokazati. Male

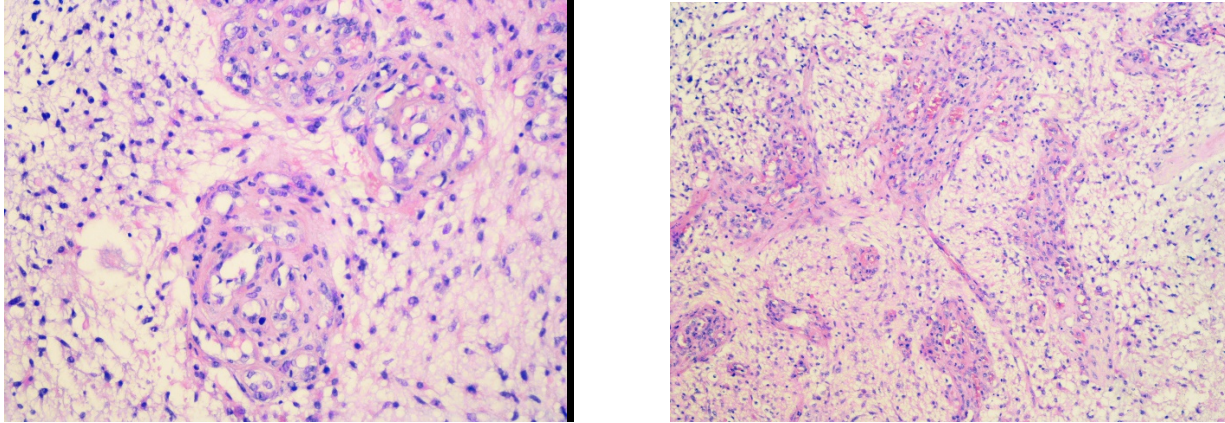
ćelije, sa još više epitelijalnih karakteristika i kohezivnim osobinama su česte. Mucinozna podloga i „mezenhimalna“ komponenta (gliosarkom) nije redak slučaj kod ovog tipa neoplazmi(26).

Metaplazija

Ovaj izraz se odnosi na reverzibilnu sposobnost diferentovanih ćelija da prikazuju morfološke odlike dugih diferentovanih ćelija i najčešće se viđaju kao preneoplastične lezije porekla epitela. Ovaj izraz se takođe odnosi na aberantnu diferencijaciju tumorskih ćelija. Kod glioblastoma ovo je posledica visokog stepena genske nestabilnosti i može biti predstavljeno fokusima koji pokazuju osobine skvamoznih epitelijalnih ćelija, tj epitelijalne vrtloge sa keratinskim perlama i ekspresijom citokeratina (54). Adenoidna i skvamozna epitelijalna metaplazija se češće javlja kod gliosarkoma. Slično ovome kog gliosarkoma se može javiti formiranje kosti i hrskavice.

Mikrovaskularna proliferacija

Uz nekrozu prisustvo mikrovaskularne proliferacije koja se ranije nazivala endotelijalna proliferacija, je histopatološki kriterijum za glioblastom. Na svetlosnom mikroskopu, klasična mikrovaskularna proliferacija se tipično prikazuje kao glomerularna struktura koja se obično nalazi u blizini nekroze i orjentisana je prema njoj (slika br 10). Histološki se mikrovaskularna proliferacija kod glioblastoma sastoji od višeslojnih, mitotski aktivnih endotelinih ćelija zajedno sa malim mišićnim ćelijama- pericitima (55,56). Morfološki normalni krvi sudovi imaju MIB indeks bojenja oko 2-4%, dok je kod proliferišućih patoloških krvnih sudova ovaj indeks veći od 10. Ređa forma vaskularne proliferacije je intraluminarna proliferacija ćelija malih i srednje velikih krvnih sudova, nakon čega nastaje vaskularna tromboza, koja može imati ulogu u ishemijskoj tumorskoj nekrozi.



Slika br 10. Mikrovaskularna proliferacija-glomeloidne formacije

1.2.8. Proliferacija

Proliferativna aktivnost je obično izražena, sa mitozama skoro kod svakog tumora. Atipične mitoze su često prisutne. Mitotska aktivnost je varijabilna između tumora, a isto tako i u samom tumoru. Frakcija rasta pokazuje velike regionalne varijacije. Stednje vrednosti MIB 1 i KI 67 su oko 15-20%. Tumori sa malim, nediferentovanim, fuziformnim ćelijama često imaju izraženu proliferativnu aktivnost, u kontrastu sa tumorima koji imaju izraženiju gemistocitičnu komponentu. Do sada nije demonstrirana udruženost proliferativnog indeksa i kliničkog toka i ishoda bolesti (57).

1.2.9. Angiogeneza

Glioblastomi spadaju u najbolje vaskularizovane tumore kod čoveka. Vaskularizacija se razvija uz pomoć nekoliko mehanizama. Prvi je cooption, kada tumorske ćelije zahvataju ranije postojeće krvne sudove. Drugi je kalsična angiogeneza, gde kapilari izrastaju iz ranije postojećih krvnih sudova proliferacijom i migracijom endotelanih ćelija, s treći, vaskularna geneza, kada ćelije iz krvi, porekla koštane srži prelaze u perivaskularni prostor. Hipoksija se smatra za glavnu snagu koja pokreće angiogenezu glioblastoma. Hipoksija dovodi do intracelularne stabilizacije hipoksija inducibilnog faktora 1alfa (HIF 1 alfa), a njegova akumulacija u ćeliji pokreće niz procesa: dovodi do transkripcionalne regulacije više od 100 hipoksija regulisanih gena koji kontrolišu angiogenezu (VEGF, angiopoetin), celularni metabolizam (ugljovodonična anhidraza, laktat dehidrogenaza), preživaljavanje i apoptozu (BNIP) i migraciju (c –met, CXCR4) (59).

Vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF) predstavlja najvažniji medijator. Njega primarno proizvode perinekrotične palisadirajuće ćelije, zbog ćelijske hipoksije. VEGF indukuje angiogenezu tumora, povećava vaskularnu permeabilnost (edem) i reguliše prihvatanje ćelija porekla koštane srži (58). Osim endotelnih ćelija u procesu angiogeneze učestvuju i periciti i perivaskularne ćelije porekla iz koštane srži.

1.2.9. Nekroza

Tumorska nekroza je fundamentalna karakteristika glioblastoma i njeno prisustvo je jedan od najjačih prediktora agresivog kliničkog ponašanja difuznih astrocitoma (51). Nekroza se na imidžingu prikazuje kao centar tumora koji se ne prebojava kontrastom, i može da zahvata i do 80 % tumorske mase. Ove zone makroskopski izgledaju kao žućkasto ili belo granulirano tkivo. Mikroskopski se ove zone mogu identifikovati zajedno sa dilatiranim nekrotičnim tumorskim krvnim sudovima. Ove zone ne privlače veliki broj fagocita. Povremeno se u centrima velikih nekroza vide očuvani krvni sudovi okruženi vijabilnim tumorskim tkivom. Smatra se da su ove velike zone nekroze posledica ishemije zbog nedovoljne vaskularizacije tumora.

Drugi oblik nekroze koji se može mikroskopski identifikovati se sastoji od multiplih malih zona, iregularnog, trakastog ili zmijolikog oblika, koje su okružene radijalno orjentisanim, gusto poređanim fuziformnim gliomskim ćelijama, i ovo se naziva formiranje pseudopalisada, što je histološki znak tipičan za glioblastom. (slika 11). Ove pseudopalisadirajuće nekroze se podjednako javljaju i kod primarnih i sekundarnih glioblastoma. Ćelije koje formiraju pseudopalisade su hipoksične i jako eksprimiraju HIF 1 alfa i njegovu transkripcionu metu VEGF, što dovodi do mikrovaskularne proliferacije (60). Mehanizmi nastanka nekroze nisu potpunosti jasni. Smatra se da bi grupe ćelija koje su podlegle apoptozi mogle da dovedu do pseudopalisadirajuće nekroze i kasnije veće zone ishemisne nekroze (61,62). Druga teorija je da tromboza krvnih sudova dovodi do hipoksije i ćelijske migracije na koji se način formiraju pseudopalisade, sa zonama centralne nekroze.

Apoptoza

Apoptoza je programirana ćelijska smrt koja započinje vezivanjem molekula iz grupe faktora nekroze tumora (TNF) na ćelijske receptore, uključujući i TRAIL (TNF related apoptosis

inducing ligand), DR 5 i FasL (CD 95L) i Fas (CD 95) (63,64). Najviši nivo apoptoze se vidi u pseudopalisadama, i verovatno je nastala zbog pojačane ekspresije ili aktivacije receptora za ćelijsku smrt. TRAIL se vezuje za DR 5 i aktivira kaspaze 8. I Fas L i Fas se nalaze u većim koncentracijama u gliomima nego u zdravom mozgu i koreliraju sa gradusom tumora. Takođe ima najveću ekspresiju u pseudopalisadirajućim ćelijama. U poređenju sa koagulacionom nekrozom, nivo apoptotičnih ćelija u glioblastomu je nizak i ne korelira sa prognozom (65).

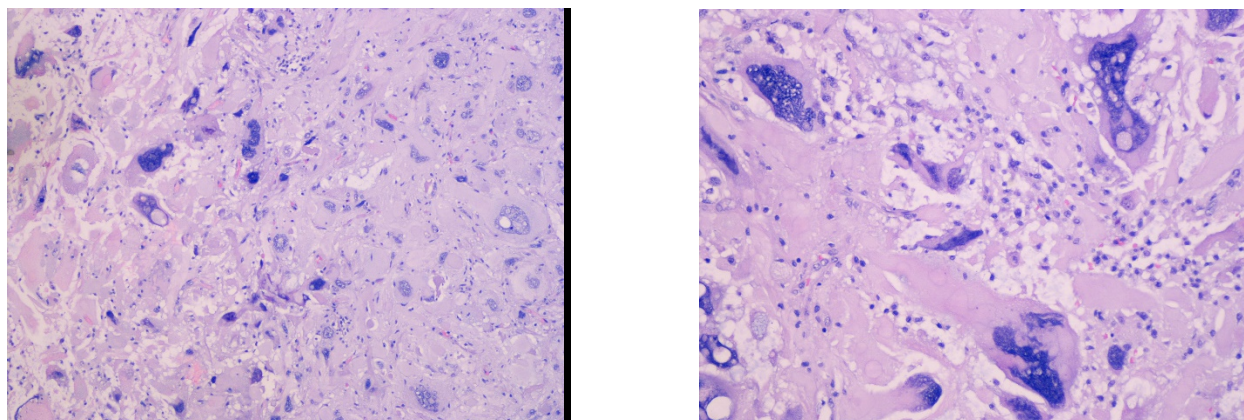
1.2.10. Histogeneza

Ćelijsko poreklo glioblastoma je kontroverzno. Dugo vremena se smatralo da je eksprimiranje astrocitnih markera na ćelijama glioblastoma posledica dedifencijacije ćelije astrocita u tumorsku ćeliju. U skorije vreme zbog celularne, biohemijske i genetske heterogenosti ćelija glioblastoma, smatra se da bi one mogle voditi poreklo od bipotentnog prekursora (67), ili čak primordijalnije ćelije, neuralne stem ćelije (68). Ovo je potkrepljeno anatomskom pozicijom ovih ćelija, koje se nalaze u subventrikularnoj zoni, odakle često potiče glioblastom. Ove stem like ćelije su izolovane iz tkiva glioblastoma i njegovih ćelijskih linija (66). Ove ćelije su dobile ime brain tumor stem cells (BTSC) i predstavljaju malu populaciju, ali imaju sposobnost samoobnavljanja i tumorogenog ponašanja na eksperimentalnim životinjskim modelima. Ove ćelije bi mogle predstavljati mutirane normalne stem cell ćelije koje su prekursor tumora. Direktnog dokaza za ovu teoriju nema.

1.2.11. Gigantocelularni glioblastom

Velike, višejedarne tumorske ćelije se često smatraju tipičnim znakom glioblastoma i javljaju se u različitoj veličini i sa različitim pleomorfizom. Prisustvo ovih ćelija, nije obavezan kriterijum za dijagnozu glioblastoma, niti ukazuje na maligniju formu. Uprkos svom malignom izgledu one više predstavljaju regresivnu promenu. Ako gigantske multinuklearne ćelije dominiraju u histopatološkoj slici, naziv gigantocelularni glioblastom je opravdan (Slika 11.) Gigantocelularni glioblastom je histološka varijanta glioblastoma, koja se odlikuje predominacijom bizarnih, multijedarnih gigantskih ćelija, sa povremeno izraženom stromalnom retikunskom mrežom i visokim procentom TP53 mutacije. Predstavlja manje od 1% svih tumora mozga i oko 5% svih

glioblastoma. Zbog velike produkcije strome, ovi tumori su čvrsti i deluju jasno ograničeno, pa na imidžingu nekad mogu potsećati na metastaze(26).

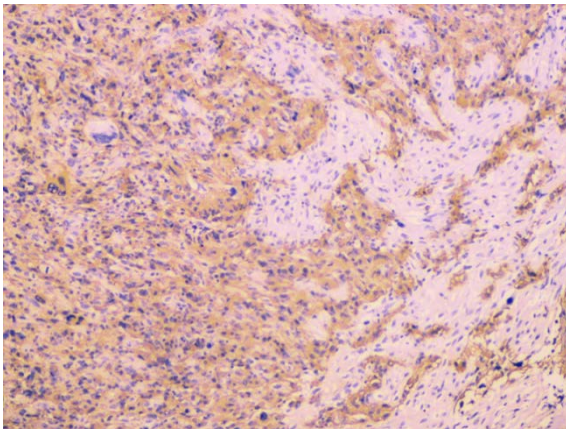


Slika br 11. Gigantocelularni glioblastoma

1.2.12. Gliosarkom

Gliosarkom je varijanta glioblastoma koju karakteriše bifazni obrzac tkiva sa zonama koje naizmenično prikazuju glijalnu i mezenhimalnu diferencijaciju (69). Na osnovu genskog ispitivanja radi se o IDH wild type tumoru. Gliosarkom je prvobitno definisan kao glioblastom kod kojeg sarkomatozna komponenta nastaje malignom transformacijom proliferišućih krvnih sudova (72). Sada postoje naznake da je poreklo glijalnih i mezenhimalnih elemenata monoklonalno(73,76). Gliosarkom čini oko 2 % svih glioblastoma (70,71), distribucija prema starosti je slična kao kod glioblastoma, javlja se i u dečijem uzrastu. Distribucija prema polu je takođe ista kao i za glioblastom. Ovaj tumor je obično lokalizovan u cerebralnim hemisferama i to u temporalnom, frontalnom, parijetalnom i okcipitalnom lobusu, u opadajućoj učestalosti. Retko se može javiti u zadnjoj jami ili kičmenoj moždini. Multifokalni rast ovog tumora je takođe opisan. Iako gliomi nemaju predisponirajuće faktore, gliosarkom je povezan sa ranije sprovedenim zračnim tretmanom, a takođe je opisan sarkomatozni rast kod rekurentnog klasičnog glioblastoma, gde se smatra da je sprovedeno zračenje favorizovalo mezenhimalnu komponentu. U slučajevima sa predominantnom sarkomatoznom komponentom tumor se prikazuje kao dobro ograničena hiperdenzna masa sa homogenim prebojavanjem kontrastom koja može da podseća na meningeom. U slučaju da preovladava glijalna komponenta izgleda kao običan glioblastom. Visok sadržaj vezivnog tkiva dovodi do makroskopskog izgleda čvrste, dobro

ograničene mase, koja se može zameniti sa metastazom, ili kada je u kontaktu sa durum sa meningeomom (74,75). Mešavina gliomatoznog i sarkomskog tkiva daje gliosarkomu bifazični obrazac tkiva. Ova bifazna struktura tumora se može bolje prikazati nakon imunohistohemijskog bojenja, gde se glijalni dao boji na GFAP, dok je mezenhimalni GFAP negativan, i bolji se na retikulin.(slika 12).



Slika 12. Gliosarkom – bifazični obrazac tkiva: imunohistohemijsko bojenje pokazuje prisustvo GFAP ekspresije u glijalnoj komponenti a njeno odsusutvo u mezenhimalnoj komponenti

1.2.13. Epiteloidni glioblastom

Klasifikaciji je pridodata jedna nova varijanta, epiteloidni glioblastom (27). Epiteloidni glioblastomi imaju velike epiteloidne ćelije sa eozinofilnom citoplazmom, vezikularnim hromatinom, i prominirajućim nukleolusima (koje često podsećaju na ćelije melanoma) i varijabilno prisutne rabdoidne ćelije.(Slika 14.) Češće se javljaju kod dece i madih odraslih, kao površne cerebralne ili diencefalične mase, često sa BRAF V600E mutacijom (koja može biti identifikovana imunohistohemijski)(27). U jednoj seriji, rabdoidni glioblastomi su razlikovani od epiteloidnih na osnovu gubitka INI1 ekspresije (27). IDH-wildtype epiteloidnim glioblastomima često nedostaju molekularne karakteristike adultnih IDH-wildtype glioblastoma, kao što su EGFR amplifikacija, delecije hromozoma 10, ali je često prisutna hemizigotna delecija ODZ3. Ovakvi slučajevi mogu biti povezani sa niskogradusnim prekursorom, koji često, ali ne uvek ima izgled pleomorfog ksantoastrocitoma. (27)

1.2.14. IDH mutant glioblastom

Nakon što je uvedena genetika, kao dopuna patohistološkom gradusu i na osnovu toga objavljena revizija poslednje WHO klasifikacije tumora centralnog nervnog sistema, 2016.g. kao posebna kategorija se izdvaja grupa IDH mutiranih glioblastoma. Osnovne razlike između IDH wild type i IDH mutant glioblastoma date su u Tabeli 4.

Tabela 4. Razlike između IDH mutant i wild type glioblastoma

	<i>IDH wild type</i>	<i>IDH mutant</i>
Prekursor	Nastaje de novo	Difuzni ili anaplastični astroцитom
Procenat od ukupnog broja GBM	90%	10%
Srednja starost	62g	44g
Odnos muškog i ženskog roda	1,42:1	1,05:1
Srednje trajanje tegoba do dijagnoze	4 meseca	15 meseci
Srednje preživljavanje operacija +RT	9,9	24
Srednje preživljavanje operacija +RT+HT	15	31
Lokalizacija	Supratentorijalna	Uglavom čeno
Nekroza	Ekstenzivna	Ograničena
Mutacije TERT promotora	72%	26%
TP53 mutacije	27%	81%
ATRX mutacije	Izuzetno retko	71%
EGFR amplifikacije	35%	Izuzetno retko
PTEN mutacije	24%	Izuzetno retko

Morfološki se IDH-mutant glioblastom ne može razlikovati IDH-wildtype glioblastoma, osim manje izraženosti nekroze (27). Javljaju se kod mlađih pacijenata, oko 45 godina, predominantno u frontalnom lobusu i potiču od nižegradusnog prekursora. U ranijim studijama je učestalost sekundarnog glioblastoma procenjivana na osnovu predhodno radiološki ili histološki dokazanog postojanja nižegradusnog prekursora, i ova incidenca je iznosila oko 5%, dok je nakon uvođenja genetike ona veća i iznosi oko 10% (27).

1.3. GENETIKA GLIOBLASTOMA

Genske promene u tumorskoj ćeliji mogu biti različite. Hromozomske aberacije su promene u genomu koje obuhvataju cele hromozome ili njihove delove. Mogu biti numeričke (promene u broju hromozoma) i strukturne aberacije (promene u građi hromozoma). Numeričke aberacije mogu biti poliploidije (kada je udvojen- diploidija ili više puta umnožen celokupan genetski materijal) ili aneuploidije, kada je u višku ili manjku jedan hromozom. Strukturne promene se odnose na delove hromozoma i mogu biti delecije (gubitak delova hromozoma), duplikacije (udvajanje delova hromozoma), inverzije (promena redosleda gena na hromozomu), translokacije (razmene delova između homologih i nehomologih hromozoma). Promene mogu biti i na nivou histona, proteina koji su u sastavu hromozoma, vezuju se za DNK i mogu uticati na ekspresiju gena (26,27,84).

Poremećaji mogu biti i na nivou samog gena, kada zbog promenjene strukture nastaje proizvod koji nema normalnu funkciju, već je nekontrolisano aktiviran ili deaktiviran. Promene u metilaciji gena mogu takođe izmeniti njegovu aktivnost. (26,27).

Glioblastom je tumor kod kojeg se mogu naći sve navedene promene. Nemaju svi glioblastomi identične promene u genomu. Na osnovu promene u genetskom materijalu ćelije glioblastoma možemo razlikovati primarne od sekundarnih tumora, a takođe postoji i nekoliko podela na osnovu genetskih osobina. Nova WHO klasifikacija tumora iz 2016.g. je pored patohistoloških karakteristika zasnovana na molekularnim osobinama (27). Ove klasifikacije za sada imaju samo prognostički značaj, jer izdvajaju grupe tumora sa boljom prognozom i boljom odgovorom na terapiju (27). Poznavanje molekularnih, genetskih osobina ćelija glioblastoma omogućava razvoj novih lekova, specifičnih za poremećeni signalni put (target terapija). Za razliku od tumora

drugih lokalizacija kreiranje novih terapijskih rešenja za glioblastome u ovom momentu zaostaje. Tek predstoje studije koje će dovesti do optimizacije terapije i visoko individualizovanog pristupa lečenju pacijenta sa glioblastomom. Kombinacija trenutnog poznavanja molekularnih alteracija i dostupnost novih lekova sa specifičnim metama čini istraživanja u ovoj oblasti vrlo obećavajućim.

Maligna transformacija neuroepitelijalne ćelije je višestepeni proces sa sekvencijalnim pridodavanjem genetskih mutacija (27). Na osnovi različitih kombinacija TP53 mutacije i LOH (gubitka heterozigotnosti na hromozomima 10 i 17 p) i EGFR amplifikacije, postavljene su subpopulacije glioblastoma sa različitim genetskim alteracijama, koje koreliraju sa primarnim i sekundarnim glioblastomima (78). Primarni glioblastomi imaju veću prevalencu EGFR alteracija, gubitka hromozoma 10, *MDM2* duplikacija, *PTEN* mutacija, i homozigotnih delecija *CDKN2A* (79,80,81). Prekomerna ekspresija of PDGFRA, i mutacije *IDH1* i *TP53* su češće kod sekundarnih glioblastoma (80,81,82,83). Glioblastomi koji se javljaju u dečijem uzrastu imaju genski profil različit od onih koji se javljaju kod odraslih pacijenata. Iako nastaju de novo, genski profil ovih tumora ne odgovara primarnim glioblastomima kod odraslih, jer ima veliku učestalost TP53 mutacije, a malu procenat amplifikacije EGFR i p16^{INK4a} delecije i nije prisutna *MDM2* amplifikacija. TP53 mutacija je ređa kod dece mlađe od 3 godine, nego kod starije dece. Nestabilnost mikrosatelita je karakteristika glioblastoma dečijeg doba i povezana je sa lošijom prognozom.

1.3.1. Nestabilnost genoma

Nestabilnost genoma je jedna od karakteristika malignih tumora (95). Može se podeliti na nestabilnost hromozoma i na nestabilnost mikrosatelita. Citogenetske studije glioblastoma su pokazale da je većina tumora skoro diploidna, i da su numeričke i strukturne abnormalnosti hromozoma česte (96). Nestabilnost mikrosatelita je retko prisutna kod nenaslednih formi glioblastoma i nastaje zbog inaktivacije gena za popravku mismatcha (MMR) (97). Kod rekurentnih glioblastoma, nakon primene temozolomida primećene su inaktivirajuće mutacije na MSH 6, jednom od MMR gena. MSH 6 mutacije nisu povezane sa vidljivom nestabilnošću mikrosatelita (promena dužine mikrosatelitnih sekvencija), već pojavom hipermutacionog

fenotipa (85). Pošto je nestablnost gena jasno povezana sa mutiranjem gena, kod pacijenata sa glioblastomom kratkoživeći imaju više genskih alteracija nego dugoživeći (85).

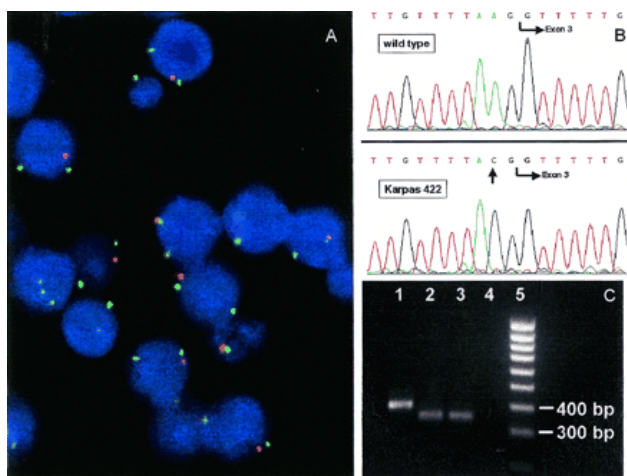
1.3.2. Hromozomske aberacije

Amplifikacije

Amplifikacija gena za receptor epidermalnog faktora rasta je karakterističan nalaz za primarne glioblastome (85, 86) (**Tabela 4**) Fokalne (ograničene na nekoliko Mb) ili šire (od nekoliko Mbs do celog hromozoma) promene u broju kopija gena (CNA) koje uključuju EGFR gen mogu imati različite molekularne posledice (87). Fokalna amplifikacija EGFR gena dovodi do EGFR hiperekspresije, mutacija ili delecija EGFR gena i posledične aktivacije PI3K/AKT signalnog puta. Aktivacija ovog puta je povezana sa lošom prognozom. (87,88). Amplifikacija celog hromozoma 7, koji sadrži EGFR, MET, i njegov ligand HGF korelira sa aktivacijom MET signalnog puta (87,88). Ove amplifikacije se češće vide kod pacijenata sa kraćim preživljavanjem (85,89).

Delecije

Gubitak hromozoma 10 je najčešća genetska alteracija kod glioblastoma i javlja se u oko 60-80% slučajeva (26,27,90). (slika 14)



Slika br 14. Delecija hromozoma 10 FISH metoda (crvena fluorescencija), preuzeto iz Blood, Volume: 92 Issue: 11

Mnogi glioblastomi pokazuju gubitak skoro cele kopije hromozoma 10, ali najčešće su prisutne delecije regija 10p14-p15, 10q23-24 i 10q25-pter što dovodi do gubitka određenih tumor supresor gena. LOH 10q javlja se i kod primarnih i sekundarnih glioblastoma, i sa delecijom 10q25qter. LOH 10q25qter je takođe direktno povezana sa tranzicijom iz niskogradusnog i anaplastičnog astrocitoma u glioblastom. S druge strane kod primarnih glioblastoma se viđa LOH 10p, što vodi i do gubitka celog hromozoma 10. Na ovom hromozomu je lokalizovan PTEN. Može doći do gubitka različitih delova, ali najčešće oni sadrže *PTEN*, *MGMT* (85,90), i *ANXA7*, kao i EGFR inhibitor (91). Drugi često deletirani inhibitor EGFR signalinga je *NFKBIA*, koji se nalazi na hromozomu 14; ova delecija je povezana sa lošim preživljavanjem (92). Gubitak hromozoma 9p, koji sadrži veliki broj tumor-suppresor gena, uključujući i *CDKN2A*, *CDKN2B*, and *PTPRD*, se često može videti, pogotovu kod kratkoživećih pacijenata. (86,90,85). *CDKN2A* i *CDKN2B* kodiraju 3 važna proteina ćelijskog ciklusa: p14^{ARF} and p16^{INK4A}, and p15^{INK4B} [85,86,87,90), koji su uključeni u RB i P53 puteve. Delecija *CDKN2A* i *CDKN2B* je često udružena sa delecijom *CDKN2C* na chromosomu 1p32, koji kodira protein, p18^{INK4C}, takođe uključen u regulisanje ćelijskog ciklusa. (93). LOH hromozoma 1p se može videti i kod primarnih i sekundarnih glioblastoma i to u oko 12-15% (94), dok je kodelecija 1p/19q karakteristična za oligodendrogliome. LOH 19q se javlja kod 20-25 % glioblastoma i to uglavnom kod sekundarnih. LOD 22 q se javlja kod 20-30% glioma svih gradusa, mnogo je češći kod sekundarnih glioblastoma(27).

Tabela 4. Najčešće hromozomske alteracije u broju kopija gena kod glioblastoma.

Hromozom	citobend	Alteracija	učestalost	simbol	ime gena	funkcija proteina
4	4q12	amplif.	2–18	PDGFR A	Platelet-derived growth factor receptor	ćel. proliferacija i preživljavanje
7	7p11	amplif.	23–66	EGFR	Epidermal growth factor receptor	ćel. proliferacija i preživljavanje
7	7q31	amplif.	3–19	MET	Met proto-	ćel.

					oncogene	proliferacija i preživljavanje
9	9p21	delecija	26–66	CDKN2 A	Ciklin zavistan inhibitor kinaze 2A	regulator ćelijskog ciklusa
9	9p21	delecija	31–66	CDKN2 B	Ciklin zavistan inhibitor kinaze 2B	regulator ćelijskog ciklusa
9	9p23	delecija	14–46	PTPRD	Protein tyrosine phosphatase, receptor type, D	ćel. proliferacija i preživljavanje
10	10q23-24	delecija	5–70	PTEN	Phosphatase and tensin homolog	ćel. proliferacija i preživljavanje
13	13q14	delecija	3–47	RB1	Retinoblastoma 1	Regulator ćelijskog ciklusa
17	17p13	delecija	1–22	TP53	Tumor protein p53	Apoptoza
17	17q11	delecija	0–11	NF1	Neurofibromin 1	ćel. proliferacija i preživljavanje
19	19q	delecija	11–35	?		
22	22q12.3	delecija	53	TIMP3	TIMP metallopeptida se inhibitor 3	Extracellular matrix

1.3.3. Somatske mutacije

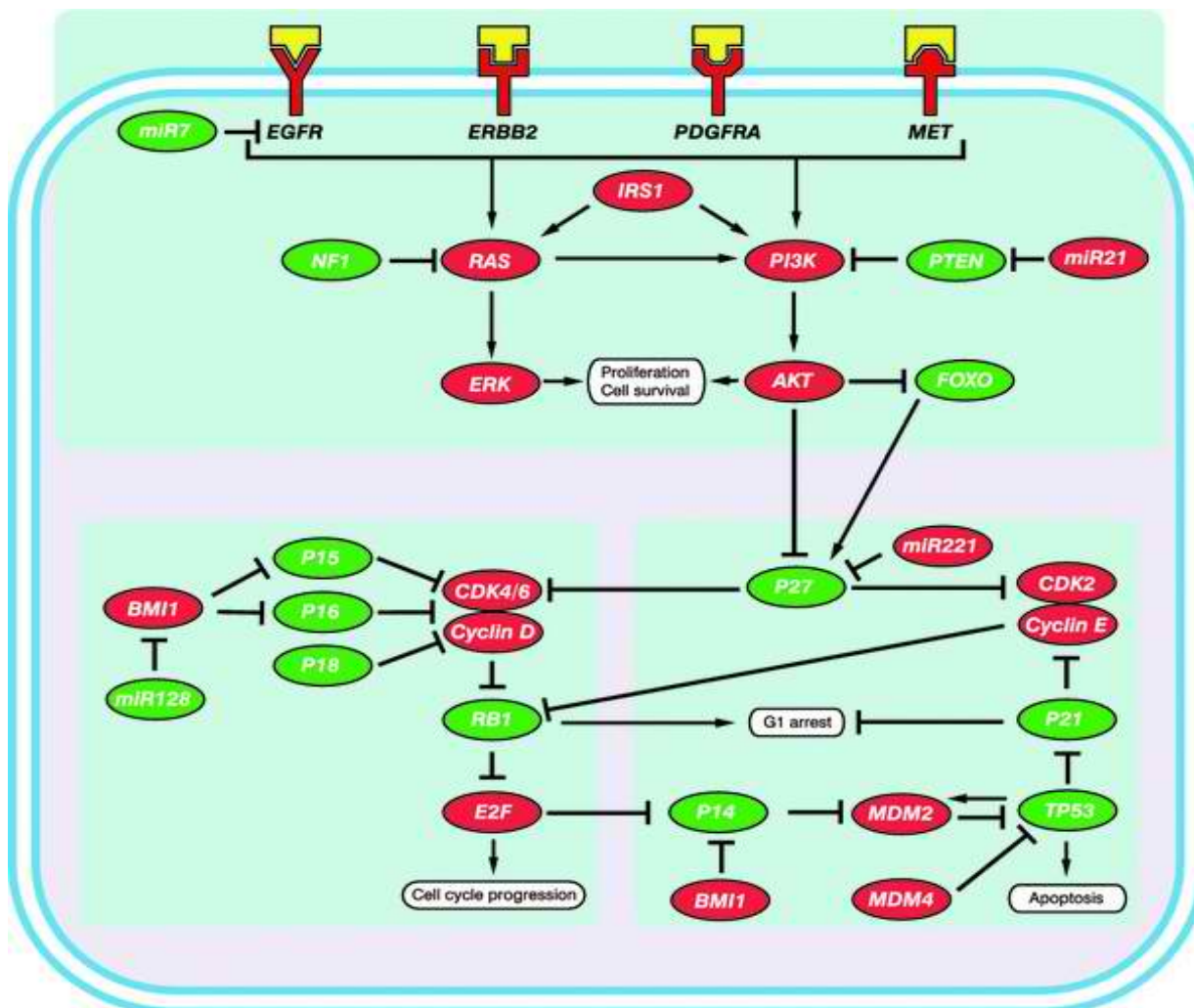
Karakteristika glioblastoma je mogućnost pojave različitih mutacija, koje dovode do poremećaja signalnih puteva. Pregled najčešćih mutacija dat je u tabeli 5.

Tabela 5. Najčešće mutacije kod glioblastoma.

Simbol gena	Ime gena	Funkcija proteina	Point mutacije
EGFR	Receptor epidermalnog faktora rasta	Ćelijska proliferacija i preživljavanje	14-15%
ERBB2	V-erb-b2 Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2	Ćelijska proliferacija i preživljavanje	0-7%
IDH1	Izocitrat dehidrogenaza	Sinteza NADPH	12-20%
NF1	Neurofibromin 1	Ćelijska proliferacija i preživljavanje	15-17%
PIK3CA	Fosfoinozitol 3 kinaza, katalitički alfa polipeptid	Ćelijska proliferacija i preživljavanje	7-10%
PIK3R1	Fosfoinozitol 3 kinaza, regulatorna podjedinica 1 (alfa)	Ćelijska proliferacija i preživljavanje	7-8%
PTEN	Homolog fosfataze i tenzina	Ćelijska proliferacija i preživljavanje	24-37%
PTPRD	Protein tirozin fosfatasza, receptor tip, D	Ćelijska proliferacija i preživljavanje	0-6%
RB1	Retinoblastom 1	Regulator ćelijskog ciklusa	8-13%
TP53	Tumor protein p53	Apoptoza	31-38%

Receptor za epidermalni faktor rasta(EGFR)

Gen koji kodira EGFR, ćelijski homolog v – erb B se nalazi na hromozomu 7 (84). EGFR kodira protein, transmembranski receptor. Njegovi ekstracelularni liganadi su EGF i RGF alfa, a intracelularni domen ima aktivnost tirozin kinaze i prenosi signal za proliferaciju (27). EGFR je najčešći amplifikirani gen u glioblastomu (javlja se u oko 40% primarnih glioblastoma (99, 104), dok je redak kod sekundarnih glioblastoma (78,104). Ova amplifikacija je povezana sa EGFR overekspresijom (98). Amplifikacija EGFR je obično povezana i sa stukturnim lezijama, najčešća varijanta je EGFR vIII koja je prisutna u oko 20-50% glioblastoma sa EGFR amplifikacijom (98,99,106). On je strukturalno i funkcionalno sličan v-erb B, i konstitutivno je aktivan, u ligand nezavisnom načinu, što vodi do proliferacije ćelije preko PI3 kinaze, RAS i mitogen aktivirane protein kinaze(27). EGFR vIII je obećavajuća meta za target terapiju, pošto je tumor specifičan i javlja se na površini ćelija glioblastoma koje imaju EGFR amplifikaciju. EGFR point mutacije su retke (109). Na osnovu najčešće mutiranih gena može se identifikovati više signalnih puteva, koji su prikazani na slici br. 15.



Slika br 15. Šematski prikaz integracije 3 najčešće izmenjena signalna puta kod glioblastoma. Gornji deo, Receptor faktora rasta/PI3K/AKT signalni put. Donji delovi RB signalni put (levo) i P53 signalni put (desno). Preuzeto iz Bleeker F, Molenaar R, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. J Neurooncol (2012) 108:11–2

Receptor tirozin kinaze/PI3K/PTEN/AKT/mTOR signalni put

EGFR ili drugi receptori faktora rasta postaju aktivni nakon vezivanja liganada – faktora rasta (EGF, TGF alfa) i vezuju PI3K (fosfatidil inozitol 3 kinaza(100)). Ovaj kompleks pretvara fosfatidilinozitol 4,5 bifosfat u PIP 3. PIP 3 aktivira molekule kao što su AKT i m TOR (malian target of rapamycin), što rezultira ćelijskom proliferacijom i ćeljskim preživljavanjem (27). PTEN gen lokalizovan je na 10q23.3. PTEN inhibira PIP3 signal i na ovaj način inhibira

ćelijsku proliferaciju. Aminoterminalni deo PTEN je homolog sa tenzinom i auksilinom, koji je važan u regulaciji ćelijske migracije i invazije, tako što direktno defosforilišu fokalnu adenozin kinazu (FAK). PTEN je mutiran u oko 15-40% glioblastoma i skoro isključivo samo u primarnim glioblastomima (99).

TP53/MDM2/p14 ARF signalni put

TP 53 gen kodira protein koji ima ulogu u regulaciji ćelijskog ciklusa, odgovoru ćelije na oštećenja, ćelijskoj smrti, ćelijskoj diferencijaciji i neovaskularizaciji (100). Nakon DNA oštećenja nekontrolisana aktivacija p53 indukuje transkripciju gena kao što su p21Waf1/Cip1. MDM2 gen kodira 54kDa protein koji se vezuje za wild type p53 i inhibira ga. Rast koncentracije p53 gena indukuje transkripciju MDM2 gena i na ovaj način funkcioniše povratna sprega. MDM2 dodatno promovira degradaciju p53. p14 ARF na hromozomu 9p21 kodira protein koji se vezuje za MDM2 i inhibira razgradnju p53. P53 inhibira ekspresiju p14ARF. Na osnovu ovoga poremećaj normalne p53 funkcije može nastati promenama na bilo kojem od navedenih gena (p53, MDM2 i p14 ARF (104)). Tp53 mutacije su znak za sekundarni glioblastom više od 65%, i obično su prisutne već u niskogradusnom prekursoru. Kod primarnih glioblastoma se viđaju u oko 25% slučajeva. Mutacije p53 kod sekundarnog glioblastoma su skoro uvek na tipičnim mestima (kodoni 248 i 273), dok su kod primarnih glioblastoma nasumično raspoređene u okviru egzona.

Amplifikacija ili overekspresija MDM2 je drugi način da ćelija izbegne p53 kontrolu rasta. Amplifikacija je dokazana u oko 10, a overekspresija u oko 50% primarnih glioblastoma (104).

Gubitak p14ARF ekspresije se javlja u oko 76% glioblastoma i korelira sa homozigotnom delecijom ili metilacijom promotera p14ARF gena. Ova mutacija se podjednako javlja kod primarnih i sekundarnih glioblastoma (78,104).

p16^{INK4a} /CDK4/RB signalni put

Ovaj signalni put je važan za kontrolu prelaska iz G1 u S fazu ćelijskog ciklusa. RB1 gen na hromozomu 13q14 enkodira 107kDa retinoblastom (RB1) protein. CDK/ ciklin D1 kompleks fosforiliše RB1 protein i indukuje transkripciju E2F faktora, koji aktivira gene uključene u G1 S

tranziciju. p16^{INK4a} gen na 9p21 kodira protein koji se vezuje za CDK4 i inhibira CDK4/ciklin kompleks, i negativno reguliše G1 S tranziciju (100). Disregulacija ćelijskog ciklusa može nastati gubitkom ekspresije p16^{INK4a}, overekspresije ili amplifikacije CDK ili gubitak funkcije RB1 proteina. p16^{INK4a} delecije i RB1 alteracije jedna drugu isključuju, a ove mutacije su karakteristične i za primarne i sekundarne glioblastome i viđaju se u oko 40-50%. CDK4 amplifikacije se viđaju u oko 15% visokogradusnih glioma. LOH na hromozomu 13q, uključujući i RB1 lokus se može naći u 12% primarnih i 38% sekundarnih glioblastoma. Metilacija RB1 promotora sve češće nalazi kod sekundarnih glioblastoma (43%)(78,100). S obzirom da je odsutna u niskogradusnim i anaplastičnim astrocitomima, smatra se da predstavlja kasni događaj u progresiji astrocitoma.

Mutacije TERT promotera

Point mutacije TERT promotera se najčešće javljaju na 2 mesta i to u velikom procentu, kojise kreće i do 80%. {1270}. Česte su kod IDH1-wildtype glioblastoma, a retke kod sekundarnih (IDH1-mutant) glioblastoma. Dovode do aberantne TERT ekspresije (27). Kod IDH1-mutant glioblastoma u upotrebi je alternativni put izduživanja telomera, kojeg aktiviraju mutacije ATRX gena.

IDH 1 mutacije

IDH 1 gen kodira izocitrat dehidrogenazu 1 i ima ulogu u metabolizmu energije (110). IDH je katalitički enzim, koji ima najmanje 3 izoforme, IDH 1, IDH 2 i IDH 3. IDH 3 je nikotinamid dinukleotid (NAD) zavistan enzim koji je uključen u Krebsov ciklus i njegove mutacije nisu do sada izolovane u gliomima. Normalana funkcija IDH 1 enzima je lokalizovana u citoplazmi, on katalizuje oksidativnu dekarboksulaciju izocitrata u alfa-ketoglutarat i nikotinamid nukleotid fosfat (NADPH). Ovi metaboliti su nakon toga uključeni u metabolizam holesterola i sintezu lipida. Identičnu ulogu ima IDH 2 enzim, ali u mitohondrijama. Mutirani IDH gubi sposobnost da sintetiše alfa-ketoglutarat i dobija sposobnost da pretvara alfa-ketoglutarat u 2 hidroksi glutarat koji se nakon toga akumulira u ćelijama glioma(27). Mutacija gena za izocitrat dehidrogenazu (IDH) javlja se veoma često kod niskogradusnih astrocitoma i oligodendroglioma, a takođe se javlja kod visokogradusnih glioma (Gr III i Gr IV), ako oni nastaju na terenu ranije postojećeg

niže gradusnog tumora (27,84,110). IDH mutacija je sada jasno izdvojena kao pozitivan prognostični faktor, ali još uvek nema uticaja na vođenje samog tretmana. Otkrivena je 2008.g. kao rezultat širokog sekvenciranja gena glioblastoma. Dalja istraživanja dovela su do zaključka da se ova mutacija ili mutacija IDH 2 gena javlja kod 55%-80% gr II ili gr III difuznih glioma (27). Suprotno tome IDH mutacija se javlja kod 5-10% primarnih glioblastoma i manje od 10% drugih primarnih tumora CNS a (pilocitični astrocitom, pedijatrijski glioblastomi, ependimom, meningeom). Pošto su pacijenti sa primarnim glioblastomima kod kojih je dokazano postojanje mutacije IDH 1 mlađeg životnog doba, imaju duže srednje preživljavanje i nemaju mutacije EGFR koje su karakteristika primarnih glioblastoma smatra se da je populacija primarnih glioblastoma sa ovom mutacijom u stvari podgrupa pacijanata sa sekundarnim glioblastomom, kod kojih primarni tumor nije bio dijagnostikovao. Zbog toga IDH 1 mutaciju možemo koristiti za diferenciranje primarnih od sekundarnih glioblastoma (111). S obzirom na to da IDH 1 mutacija inaktivira ovaj enzim, i može postati katalizator sinteze 2 hidroksi glutarata iz alfa keto gutarata, ovaj proces dovodi do promene u strukturi histona i može dovesti do promene u ekspresiji velikog broja gena (111).

Viskogradusni IDH mutant gliomi imaju takođe određene radiografske karakteristike. Predominantno se javljaju u u predelu čeonog lobusa, većih su dimenzija u vreme postavljanja dijagnoze, češće imaju komponentu tumora koja se ne prebojava kontrastom, nema nekrotične komponente. Predominiraju cistična i difuzno-infiltrativna komponenta(27). Ovi tumori po svojim neuroradiološkim karakteristikama više podsećaju na tumore nižeg gradusa. Tumori koji su IDH mutirani takođe često imaju i druge pozitivne prognostičke parametre, kao što su metilacija MGMT promotora i hipermetilaciju ostrvaca citozin fosfat- guanin kompleksa (G-CIMP), takođe postoje česte mutacije TP53, ATRX, kod tumora astrocitnog porekla i 1p19q kodelecija i TERT mutacija kod tumora poreklom oligodendroglioma.

Kao najvažnija razlika u odnosu na pacijente sa wild type IDH genom, pokazala se različita dužina preživljavanja (27). Retrospektivnim uvidom u genetski materijal u studijama NOA-04 i EORTC, nakon što su ispitani i drugi prognostički faktori kao što su starost, histologija, gradus, stepen resekcije, MGMT promotor metilacija, 1p/19q kodelecija, IDH 1 mutacija je ostala nezavistan visokoznačajan prognostički faktor. Nakon sprovođenja velikog broja studija 2016. je

kao jedan od ključnih parametara IDH status uključen kao glavni parametar klasifikacije glioma, tako da je sada cela grupa astrocitoma podeljena na IDH mutirane i IDH wild type tumora.

1.3.4. Epigenetski silencing mehanizmi

Epigenetski silencing tumor supresorskih gena je uobičajen vid nestabilnosti genoma tumora (112). Epigenetika je nasleđena karakteristika ekspresije gena koja nije povezana sa sekvencom nukleotida. Primeri su hipermetilacija promotera, deacetilacija histona, metilacija histona i druge modifikacije histona koje mogu promeniti strukturu hromatina. Postoje i mehanizmi silencinga RNA- kao što su RNA interference and microRNA (miRNA or miR) (113). U kontrastu sa globalnom hipometilacijom DNA koja se vidi kod glioblastoma i drugih tumora (114), tumor supresorski geni su obično hipermetilisani i na taj način “ugašeni” (113). DNA metilacija, deacetilacija histona, i miRs su najbolje proučeni na primeru glioblastoma.

MGMT promoter metilacija

MGMT je protein koji popravlja greške na DNK i otklanja promutagene alkil grupe sa O⁶ pozicije guanina na DNK. TMZ i drugi alkilirajući lekovi modifikuju O⁶-poziciju guanina formirajući DNA lezije koje progrediraju do ćelijske smrti. U slučaju metilacije MGMT promotera, nema transkripcije ovog gena, i samim tim nema popravka lezija koje je nastaju pod dejstvom temozolomida, pa su ovi tumori osetljiviji na alkilirajuće agense (27). Gubitak MGMT ekspresije može nastati metilacijom promotera ovog gena. Metilacija MGMT promotera je često prisutna u ćelijama glioblastoma 45-75% i povezana je sa dužim preživljavanjem ovih pacijenata nakon tretmana temozolomidom (12, 116, 115). Sekundarni glioblastomi pokazuju viši procenat metilacije nego primarni (117). Metilacija promotera MGMT gena je česta i u niskogradusnim astrocitomima, dok je retka (5%) kod rekurentnih glioblastoma (118). Osim metilacije ovog gena takođe se kod glioblastoma mogu videti i metilacije TP53, p14 ARF, RB1 i TIMP 3 gena. I pored ovoga mišljenja o MGMT metilaciji kao pozitivnom prognostičkom faktoru su i dalje podeljena. (119). Najbolji način procene metilacionog statusa je PSR specifičan za metilaciju (MSP) (120). U skorije vreme, kod pacijenata sa MGMT metilisanim tumorom koji nije reagovao na temozolomid utvrđena je važnost metilacionog statusa *FNDC3B*, *TBX3*, *DGKI*, and *FSD1* promotera. MGMT metilacija je takođe povezana sa pseudo-progresijom nakon konkomitantne

RT i temozololomida (121). Takođe je utvrđena i povezanost načina recidiviranja, uključujući vreme do pojave recidiva i lokalizaciju pojave recidiva, sa MGMT metilacionim statusom primarnog tumora (122).

Na osnovu genskih markera glioblastom je podeljen na 4 tipa, klasični, proneuralni, neuralni i mezenhimalni.(123, 124, 125, 126, 127, 128).

klasični podtip pokazuje genski obrazac overekspresije EGFR, kao i gubitka hromozoma 10 (125, 127, 128)

mezenhimalni tip pokazuje obrazac astrocita, ali i markere za mezenhimalne ćelije i mikro glije (128). Karakteriše ga mutacija NF1, PTEN delecije koje dovode do alteracije u PI3K/AKT. mTOR intracelularnom putu, ređe od ostalih ima EGFR.(128).

proneuralni tip ima proneuralne gene i gene karakterične za oligodendrocite. Katrakteriše ga alteracija tp53, PDGFR, i IDH. (129, 130, 128).

neuralni podtip ima tip genske ekspresije najbližiji normalnom moždanom tkivu, a to je genska ekspresija neurona, astrocita i oligodendroglija

GBM koji su IDH 1 wild type ima u svim podgrupama GBM. IDH1 mutirani su proneuralni tip, ali je samo 30% proneuralnog tipa IDH1 pozitivno. (131).

Na osnovu ovoga sekundarni GBM su homogenija grupa, koja pripada proneuralnom tipu koji je IDH1 pozitivan, dok su primarni GBM heterogeniji. (131).

1.4. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika pacijenata obolelih od multiformnog glioblastoma se ne razlikuje značajno od simptoma drugih pacijenata sa oboljenjem centralnog nervnog sistema. Oni mogu biti nezavisni od lokalizacije samog procesa i nastati kao posledica povišenog intrakranijalnog pritiska, kao što su glavobolja, mučnina, povraćanje, poremećaj stanja svesti, poremećaj vida, zastojna papila pri pregledu očnog dna, ispad funkcije n.abducensa. Nespecifičan simptom je takođe pojava epileptičkih napada. Prema Glioma Outcomes Projectu kod 53-57% pacijenata je vodeći simptom glavobolja, dok 23% pacijenata ima epileptičke napade (132). Glavobolja je kod pacijenata koji boluju od malignog glioma najčešće tupa, u dubini glave, slična osećaju pritiska, i obično najjača ujutru, dok je manje prisutna tokom dana i u toku fizičke aktivnosti. Smatra se da je ovo uzrokovano blagom hiperkapnijom koja se javlja u toku sna i dovodi do vazodilatacije i blagog porasta intrakranijalnog pritiska. Nije specifično lokalizovana, mada u slučaju da postoji zahvaćenost ili zatezanje meningi može da se javi dominantno na strani tumora (187). Epileptički napadi se javljaju kod oko 30% pacijenata sa malignim gliomima, u nešto manjem procentu u odnosu na niskogradusne gliome, i mogu biti različitog tipa, od različitih tipova fokalnih do generalizovanih motornih (187). Lezije u temporalnom lobusu često daju parcijalne jednostavne ili kompleksne napade, sa olfaktornim, vizuelnim i auditivnim halucinacijama i de ja vu fenomenom. Parcijalni motorni napadi Jacksonovog tipa ukazuju na leziju u regiji motornog korteksa. (187). Relativno često se javlja i psihička usporenost, dugotrajno spavanje u toku dana, zaboravnost, emocionalna nestabilnost, nemogućnost izvršavanja svakodnevnih zadataka i neadekvatna kontrola afekta. Ovi simptomi se mogu javiti nezavisno od lokalizacije, ali su posebno izraženi kod frontalnih i temporalnih tumora gde, nažalost, dugo ostaju neprepoznati i pacijent se javlja na pregled sa uznapređovalom tumorskom masom, kada se jave tipični znaci povišenog intrakranijalnog pritiska. U zavisnosti od anatomske lokalizacije i stepena invazije moždanog tkiva javljaju se neurološki ispadi u vidu motorne slabosti, poremećaja govora, ispada senzibiliteta, ispada u vidnom polju. Trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze je kraće nego kod drugih tumora glijalnog porekla, s obzirom na brz rast glioblastoma i obično je manje od mesec dana. Tumori lokalizovani u elokventnim zonama rano daju simptome i dijagnostiku se dok su manjih dimenzija. Simptomi mogu pored samog tumora biti uzrokovani i edemom. Ako nakon uvođenja kortikosteridne terapije dođe do povlačenja simptoma to ukazuje na očuvanje

integriteta elokvetnih struktura. Neurološki deficit koji nastaje kao posledica razaranja elokventne zone tumorom je ireverzibilan. Poremećaj hoda se često javlja po tipu frontalne ataksije, dok se kod bifontalnih lezija može javiti i inkontinencija.

1.5. DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE

1.5.1. CT endokranijuma

Prvi CT endokranijuma je stavljen u upotrebu 1972.g. Dobijanje slike se zasniva na različitom koeficijentu apsorbovanja x zraka u tkivima različitog sastava. Iako je sada MR pregled endokranijuma zlatni standard za vizuelizaciju tumora mozga, CT endokranijuma i dalje ima prednost u određenim okolnostima (133). Kao prvo, dostupnost CT aparata je značajno veća, i obično je CT endokranijuma prvi pregled kod pacijenta sa novonastalom neurološkom simptomatologijom, nakon kojeg se postavlja dijagnoza tumora mozga. Trajanje pregleda je znatno kraće u odnosu na MR pregled i može se obaviti kod pacijenata koji zahtevaju respiratornu potporu, kao i kod kojih je zbog agitiranosti nepohodna sedacija. Takođe predstavlja jedinu metodu kod pacijenata koji imaju ugrađen veštački materijal ili strana tela u organizmu zbog kojih ne mogu biti izloženi magnetnom polju (proteze kolena, kuka, pločice i šrafovi za fiksaciju preloma kostiju, pacijenti sa ugrađenim pacemakerom). MR pregled mnogo bolje prikazuje detalje, ali je CT endokranijuma i dalje superioran u prikazivanju krvavljenja i kalcifikacija. Na CT pregledu bez primene kontrasta glioblastom se prikazuje kao lezija sa centralnim niskim denzitetom, koji predstavlja nekrozu (134,135). Kalcifikacije su retke kod glioblastoma i kada su prisutne uglavnom predstavljaju znak da se radi o sekundarnom tumoru, koji potiče od nižegradusnog prekursora. Heterogenog su denziteta s obzirom na to da imaju zone nekroze, krvavljenja i povišene celularnosti. Krvavljenje je prisutno u oko 19% pacijenata sa glioblastomom (136). Osim nekroze i hemoragije, karakteristika glioblastoma je i prisustvo edema koji okružuje tumor, širenje duž puteva bele mase i mas efekat. Nakon aplikacije kontrastnog sredstva obično pokazuje izraženo prstenasto prebojavanje, sa debelim, iregularnim zidom i nodusima. (Slike 15-17).



Slika 15. Tipična CT prezentacija glioblastoma, sa nepravilom, parcijalno cistično-nekrotičnom tumorskom promenom koja se prebojava kontrastom i perifokalnim edemom



Slika 16. Tipična CT prezentacija glioblastoma, nepravilna prstenasta ekspanzija koja se rubno prebojava kontrastom, sa centralnom zonom nekroze i perifokalnim edemom



Slika 17. CT prezentacija glioblastoma, sa tankom prstenastom zonom, centralnom nekrozom i perifokalnim edemom, diferencijalno dijagnostički može odgovarati metastatskoj promeni.

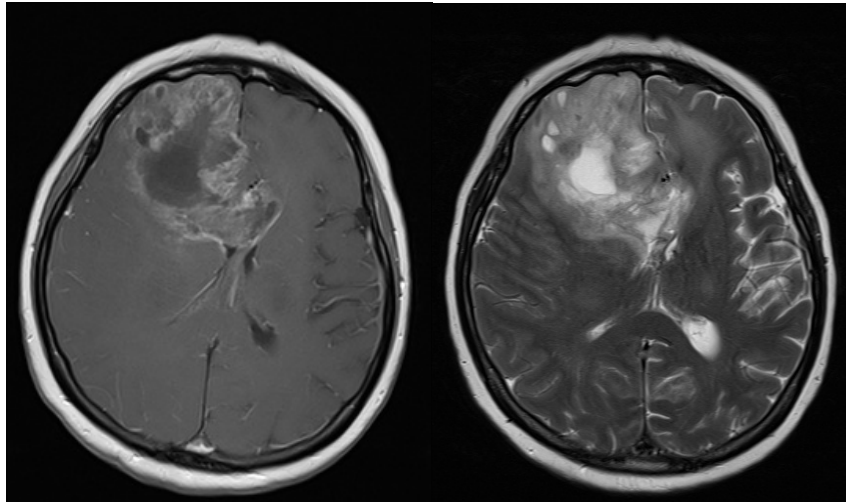
1.5.2. Magnetno rezonantni imidžing-MRI

Magnetno rezonantni imidžing (MRI) predstavlja suverenu metodu u dijagnostici, izboru terapije i praćenju stanja pacijenta sa patološkim promenama centralnog nervnog sistema (CNS). Dok se CT pregled odlikuje velikom brzinom, širokom dostupnošću i relativno niskim troškovima izvođenja, MRI pokazuje veću osetljivost u prikazu mekotkivnih struktura sa superiornijim kontrastom i ne zahteva primenu štetnog jonizujućeg X zračenja. MRI se zasniva na primeni elektromagnetnog radiofrekventnog (RF) zračenja koje dovodi do pobuđivanja atoma vodonika biološkog tkiva, čija oslobođena energija omogućava dobijanje MR prikaza (137).

Standardni MRI protokol pregleda endokranijuma podrazumeva primenu konvencionalnih T2W i T1W sekvencija u aksijalnoj, koronarnoj i sagitalnoj ravni. Cilj primene konvencionalnih MRI tehnika jeste neinvanzivan prikaz makroskopskih karakteristika lezije. Radiološka dijagnoza se postavlja nakon: detekcije lezije, određivanja lokalizacije i broja lezija, detekcije intenziteta signala (IS) pre i nakon primene kontrastnog sredstva, kao i prisustva perilezionog edema i kompresivnog (mas) efekta patološke promene.

Na konvencionalnom MRI glioblastom se prikazuje kao izrazito nehomogena, infiltrativna lezija sa fokusima cističnih formacija, nekroze i hemoragije (137). Postkontrastno pojačanje IS je intenzivno, heterogeno, dominantno rubno, sa izdvajanjem multiplih cističnih formacija iregularnih zidova i nodularnih formi unutar tumora (slika18 A) (137). Periferna zona koja se ne

prebojava kontrastom predstavlja vazogeni edem. Na T2 sekvenci glioblastom izgleda kao heterogena masa visokog intenziteta signala. Edem se uvek bolje prikazuje T2 sekvenci u poređenju sa T1-sekvencom. On je vazogenog porekla, a iako je MR imaging najsenzitivniji u idenifikovanju abnormalne količine vode u tkivima, nije dovoljno senzitivnan za razlikovanje samog tumora od edema. (138,139). Tumorske ćelije su prisutne i van zona makroskopski vidljivog tumora i perilezionog edema (slika 18 B) .



Slika 18 Klasična MRI slika glioblastoma:18A T1W sekvenca, 18B T2W sekvenca

Na DWI pokazuje niske ADC vrednosti nerestriktivne difuzije ili restriktivnu difuziju, a na PWI je vidljiva hiperperfuzija tumorskog tkiva. Tumor se često širi putevima bele mase, zahvatajući suprotnu hemisferu (137). Najčešće su zahvaćeni korpus kalozum, prednja i zadnja komisura, optička radijacija, kapsula interna (137). Od astrocitoma kod odraslih najčešće imaju intratumorske hemoragije i subarahnoidnu diseminaciju (2% do 5% slučajeva). Povremeno zahvata komore. Subependimalno širenje se može javiti i predstavlja loš prognostički znak. Leptomeningealna diseminacija je takođe opisana, sa 6–20% incidence na autopsijama. Ekstrakranijalne metastaze su izuzetno retke.

Sa ciljem određivanja diferencijalne dijagnoze, izbora odgovarajućeg terapijskog tretmana, kao i postterapijskog praćenje pacijenta primenjuju se napredne MRI tehnike. U njih se svrstavaju: difuzijski imidžing (DWI), difuzijski tenzor imidžing (DTI), perfuzijski imidžing (perfusion-weighted imaging, PWI), imidžing magnetne susceptibilnosti (SWI), funkcionalni MRI (fMRI) i

magnetno rezonantna spektroskopija (MRS) (137). Od naprednih tehnika rutinski se primenjuje DWI, dok se ostale tehnike primenjuju u skladu sa indikacijama. Ove tehnike omogućavaju neinvazivnu mikroskopsku analizu lezije, postavljanje dijagnoze, usmeravanje terapije i postterapijsko praćenje pacijenta obolelog od tumora mozga u cilju diferencijacija rest-recidiv tumora od postiradijacione nekroze, pseudoprogresije ili pseudoodgovora tumora na terapiju.

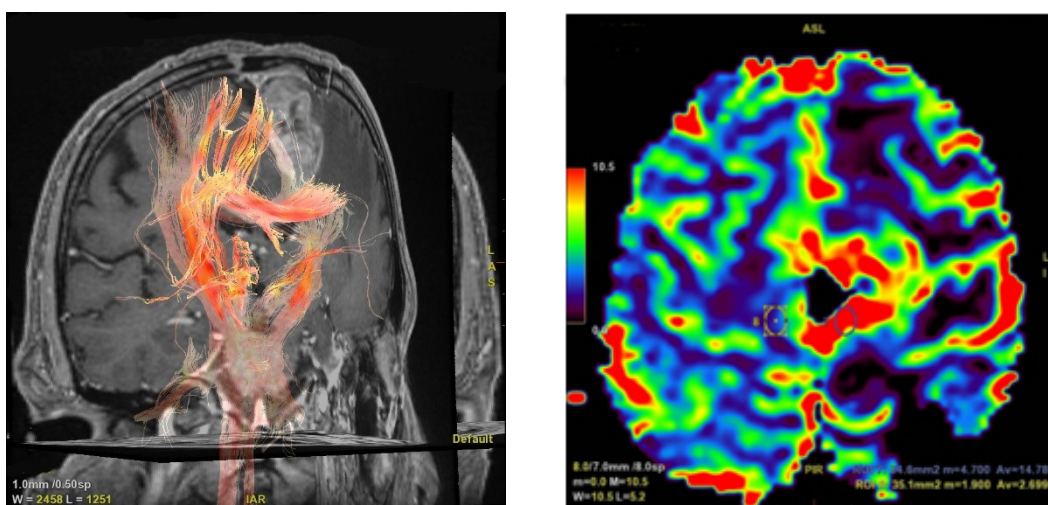
Diffusion-Weighted Imaging (DWI)

DWI je napredna MRI tehnika koja omogućava neinvazivnu, in vivo kvantitativnu analizu stepena difuzije slobodnih molekula vode unutar tkiva. Kako je kretanje molekula vode inicijalno uslovljeno anatomskim preprekama (npr. ćelijskim membranama, makromolekulima, aksonalnim snopovima), tako je parametar stepena difuzije molekula unutar ljudskog organizma nazvan prividnim difuzijskim koeficijentom - ADC. ADC vrednost normalnog moždanog parenhima iznosi 750 mm²/s. Veličina i sastav intracelularnog i ekstracelularnog prostora u patološkim stanjima mozga uslovljavaju povećanu (nerestriktivnu, olakšanu, komfornu) ili smanjenu (restriktivnu) difuziju slobodnih molekula vode. Tako se npr. nerestriktivna difuzija (ADC < 750 mm²/s) javlja kod gubitka neurona usled infarkta mozga, čime se povećava veličina ekstracelularnog prostora, a restriktivna difuzija (ADC > 750 mm²/s) kod umnožavanja tumorskih ćelija, kada se smanjuje veličina ekstracelularnog prostora. Po pravilu, visokogradusni tumori pokazuju restriktivnu difuziju sa niskim ADC vrednostima (137). Razlog za to su hipercelularnost tumora i reaktivna astroglioza i edem, koji zajedno smanjuju veličinu ekstracelularnog prostora i time redukuju stepen, odnosno brzinu difuzije molekula vode (140,141,142). Najveći broj drugih tumora pokazuje nerestriktivnu difuziju sa visokim ADC vrednostima usled oštećenja neurona i infiltrativnog rasta tumora (143,144,145).

Diffusion-Tensor Imaging (DTI)

Dok se DWI tehnika bazira na detekciji kretanja slobodnih molekula vode, DTI tehnika se zasniva na određivanju pravca njihovog kretanja. Naime, kretanje slobodnih molekula vode u beloj moždanoj masi je ograničeno u pravcima normalnim na aksone usled prisustva koncentričnih slojeva gustog mijelinskog omotača duž aksona neurona. Na osnovu fenomena anizotropne difuzije omogućena je indirektna rekonstrukcija putanja nervnih vlakana (168,169).

DTI je napredna MRI tehnika koja omogućava trodimenzionalni prikaz puteva bele mase CNS. Na osnovu stanja puteva bele mase i njihove važnosti za normalno funkcionisanje pacijenta vrši se izbor optimalnog terapijskog tretmana patološke promene endokranijuma. Trodimenzionalni prikaz distribucije CNS traktova je od posebnog značaja pri planiranju operativnog pristupa tumorskoj leziji mozga, s obzirom da njihovo oštećenje može dovesti do ireverzibilnog neurološkog deficita(171). Ukoliko se preoperativnom DTI analizom ustanovi samo dislokacija nervnih snopova, bez njihove infiltracije i destrukcije, intraoperativna resekcija moždanog tkiva na 2 cm od tumora može dovesti do potpunog neurološkog oporavka pacijenta. S druge strane, infiltracija neuronskih vlakana tumorom znači mogućnost bar parcijalnog postoperativnog oporavka neuronske funkcije, za razliku od njihove destrukcije koja vodi ka ireverzibilnom gubitku aksona. Visokogradusni tumori imaju tendenciju da destruišu puteve bele mase CNS (Slika) (172).



Slika 19. Napredne metode DTI i ASL(arterial spin labeling)

Perfusion-Weighted Imaging (PWI)

PWI je napredna tehnika MRI koja omogućava neinvazivnu, in vivo kvantitativnu i kvalitativnu analizu vaskularizacije tkiva. PWI determiniše hemodinamski status tkiva na mikrovaskularnom nivou. Praćenjem promene intenziteta signala tkiva softverski se generišu perfuzione mape: relativnog cerebralnog protoka (relative Cerebral Flow, rCBF), relativne cerebralne zapremine (relative Cerebral Volume, rCBV), kao i srednjeg tranzitnog vremena (Mean Transite Time,

MTT). Klinička primena PWI tehnika je od posebnog značaja u evaluaciji glioma mozga. Sa rastom tumora, rastu i njegove metaboličke potrebe usled ubrzanog ćelijskog rasta i proliferacije. Celularna hipoglikemija i hipoksija dovode do stvaranja citokina angiogeneze, čime nastaje kompleksna mreža patoloških krvnih sudova u peritumorskom prostoru, a usled čega dolazi i do porasta zapremine i protoka krvi na mestu tumora. Tumorsku vaskulaturu čine nezreli, permeabilni i tortuozni krvni sudovi, čime se produžava put krvi kroz tumor. Pored toga sam tumor svojim kompresivnim efektom direktno oštećuje hemato-encefalnu barijeru. Stoga gliomi višeg gradusa, po pravilu, demonstriraju zone povišenog CBV u poređenju sa niskogradusnim gliomima. Izuzetak su oligodendrogliomi koji nezavisno od gradusa imaju visok CBV(146,147, 148,149). Mesta koja imaju visok CBV mogu biti odabrana kao reprezentativna za uzimanje biopsije (150,151).

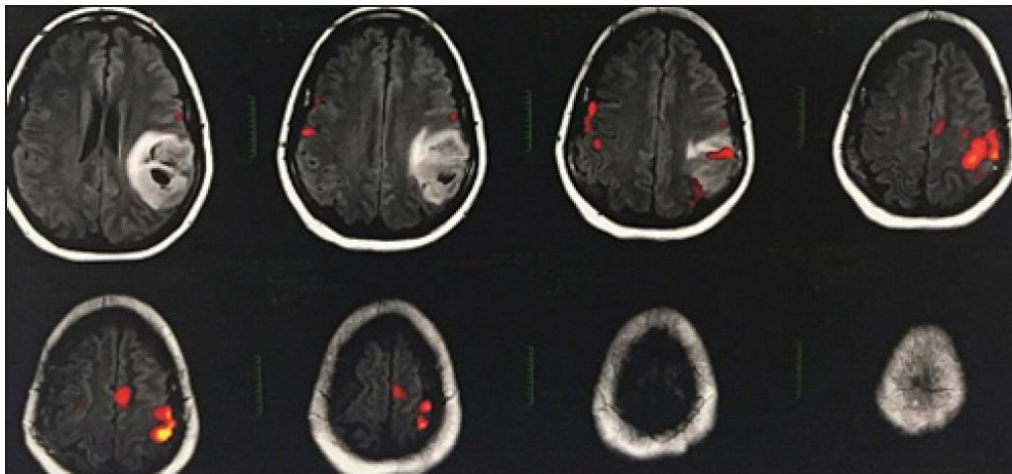
Pored određivanja gradusa tumora, PWI omogućava i diferencijaciju rest-recidiva tumora od radijacione nekroze, odnosno pseudoprogresije ili pseudoodgovora tumora na terapiju. Ovi entiteti se na osnovu konvencionalnih sekvencija ne mogu diferencirati. Naime, i rest-recidiv tumora i terapijske sekvele pokazuju postkontrastno pojačanje IS, perilezioni edem i kompresivni efekat. Međutim, rest-recidiv visokogradusnog tumora pokazuje jasnu hiperperfuziju za razliku od terapijskih sekvela (137).

Susceptibility- Weighted Imaging (SWI)

SWI predstavlja visokorezolutivnu MRI tehniku kojom se prikazuju male vene mozga. Zahvaljujući razlici u susceptibilnosti prikazanih struktura dobija se kontrast na SWI sekvencijama. SWI omogućava jasan prikaz vaskularnih malformacija u kojima je spor protok krvi u venulama i kapilarima (deoksigenisana krv), kao i detekciju paramagnetnih fokusa u tkivima, kao što su produkti krvi i depoziti kalcijuma u tumorima, kavernomima, traumatskim lezijama i kod amiloidne angiopatije. S obzirom da se visokogradusni tumori karakterišu nekrozom i hemoragijom SWI omogućava gradiranje glioma. Povećana metabolička aktivnost i potrošnja kiseonika kod neoplastičnih ćelija visokogradusnih tumora mogu dovesti do povećanja vrednosti deoksihemoglobina u vaskularnoj mreži, te do smanjenja IS na SWI. Dok angiografske studije prikazuju arterijsku podršku visokogradusnih tumora sa neovaskularizacijom, SWI može prikazati arhitekturu i gustinu venskih krvnih sudova i kapilara unutar i oko tumora (137).

Funkcionalni MRI (fMRI)

fMRI je napredna MRI tehnika koja omogućava uvid u funkcionalnu aktivnost kortikalne zone mozga. Funkcionalno aktivne kortikalne zone mozga imaju povećan protok krvi, tj. povećan nivo oksihemoglobina (137). Zahvaljujući paramagnetnim svojstvima oksigenisanog i deoksigenisanog hemoglobina moguće je pratiti promene u cerebralnom protoku krvi u zavisnosti od neuronske aktivnosti. Oksihemoglobin je dijamagnetik sa visokim IS, dok je deoksihemoglobin paramagnetik sa niskim IS na T2* sekvencijama. Na ovaj način se omogućava dobijanje slika koje određuju koje se moždane strukture aktiviraju u toku izvođenja različitih radnji. U većini slučajeva stimulacija mozga pacijenta se postiže vizuelno, auditivno i taktilno, različitim slikama, zvucima, dodirrom, kao i vršenjem različitih radnji (npr. pritisak na dugme). Tako se identifikuju centri za motoriku, govor i vid, a sve u cilju preoperativnog planiranja. Za razliku od drugih metoda funkcionalnog neuroimidžinga (PET i SPECT), fMRI tehnike ne zahtevaju primenu radioaktivnih jedinjenja.(slika 20).



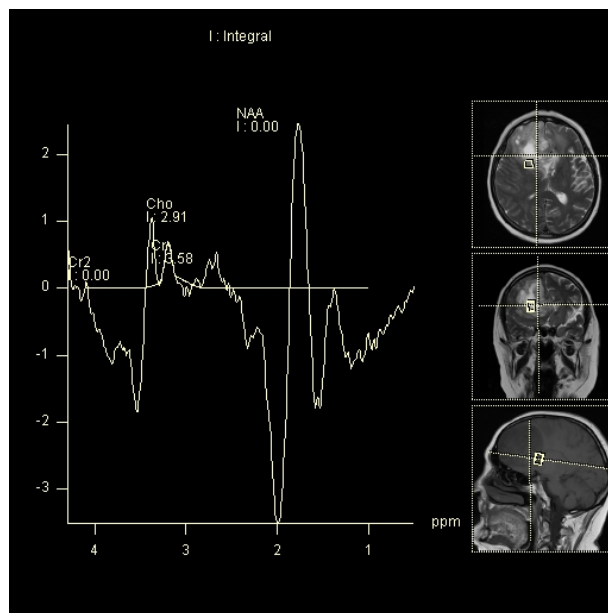
Slika 20. Funkcionalna MRI

Pri analizi nalaza fMRI treba imati na umu da se zahvaćenost kortikalnih centara tumorskim procesom određuje na osnovu njihove aktivnosti, a ne na osnovu volumena zahvaćenosti korteksa patološkim procesom(174,175). Distanca od 2 cm i više između lezije i funkcionalne zone omogućava hiruršku resekciju bez opasnosti od oštećenja određenog kortikalnog centra. Visokogradusni tumori dovode do deficita funkcije kortikalnih zona(176).

MR spektroskopija (MRS)

MRS je napredna MRI tehnika koja omogućava neinvazivan uvid u in vivo metabolizam tkiva, tj. njegov biohemijski profil. Metaboliti koji se rutinski posmatraju pri evaluaciji moždanog tkiva su: N-acetil aspartat (NAA), holin (Cho), kreatin (Cr), mioinozitol (mI), laktati (Lac), lipidi (Lip) (152,153). NAA je marker neurona, čije smanjene vrednosti ukazuju na disfunkciju ili destrukciju nervnih ćelija. Cho, kao marker stanja ćelijske membrane, biva povišen kod: neoproliferacije, astroglioze i mikroglialne proliferacije (sinteza ili destrukcija ćelijske membrane ili obe) (154,155,156). Cr determiniše energetske metabolizam, i može biti smanjen kod destrukcije neurona ili povišen kod maligne transformacije ćelije. mI je marker glijalnih ćelija koji je povišen kod niskogradusnih, a snižen kod visokogradusnih tumora. Lac su pokazatelji prisustva anaerobnog metabolizma i prisutni su kod nekrotičnih ili cističnih, kao i kod visokogradusnih tumora. Prisustvo Lip pika ukazuje na moždanu destrukciju, odnosno nekrozu koja je karakteristična za visokogradusne tumore (154,155).

Najčeće evaluirani metabolički odnosi su Cho/Cr (normalno 1.2, patološki > 1.5), Cho/NAA (normalno 0.6, patološki > 0.8), Cr/NAA (normalno 0.5, patološki > 0.6) (157,158,159). Na osnovu kvantitativnih vrednosti odnosa metabolita u normalnom i patološki izmenjenom tkivu omogućena je diferencijacija fokalnih lezija, odnosno gradiranje makroskopski vidljivih tumora. Za visokogradusne tumore je tipično povišena vrednost Cho uz prisustvo Lip i Lac pikova, dok su NAA i Cr smanjeni. Što je manja vrednost odnosa NAA/Cr, a veća vrednost odnosa Cho/Cr metabolita, to je veći gradus tumora. Tako vrednost metaboličkog odnosa Cho/Cr veća od 1.5 predstavlja graničnu vrednost u diferencijaciji nisko od visokogradusnih tumora (159). Vrednosti metabolita dobijeni MRS metodom omogućavaju i targetiranje dela lezije za izvođenje biopsije, što je posebno značajno kod heterogenih glioma (slika 21).

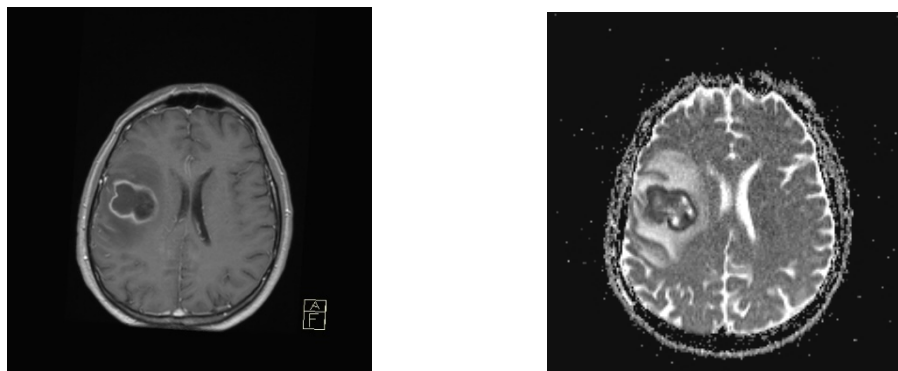


Slika 21. MR spektroskopija

MRS tehnika se može izvoditi kao singl-voksel (SVS) spektroskopija sa kratkim vremenom eha (time of echo, TE=30 ms) ili multivoksel (chemical shift imaging, CSI) spektroskopija sa srednjim vremenom eha (TE=135 ms). Generalno pravilo je da se SVS tehnika primenjuje pri inicijalnoj dijagnostici, s obzirom na je visok odnos signala i šuma (signal to noise ratio, SNR) i da se prikazuju svi metaboliti. Sa druge strane, CSI se primenjuje u daljnoj karakterizaciji patološki izmenjene regije, u analizi perilezionog tkiva sa ciljem određivanja propagacije lezije, kao i u određivanju odgovora tumora na primenjenu terapiju, tj. diferencijaciju rest-recidiva tumora od terapijskog odgovora.

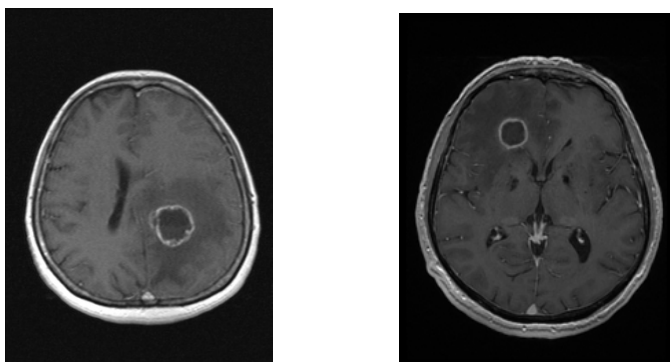
Diferencijalne dijagnoze na osnovu MRI nalaza:

Absces Prstenasto prebojavanje kod abscesa je obično tanje nego kod glioblastoma. T2 hipointenzna ivica i restrikcija difuzije je tipična (Slika br 22)(160,161,162). MRS može pokazati metabolite kao što su sukcinat i aminokiseline (163).



Slika br 22 Diferencijalna dijagnoza glioblastoma- absces mozga

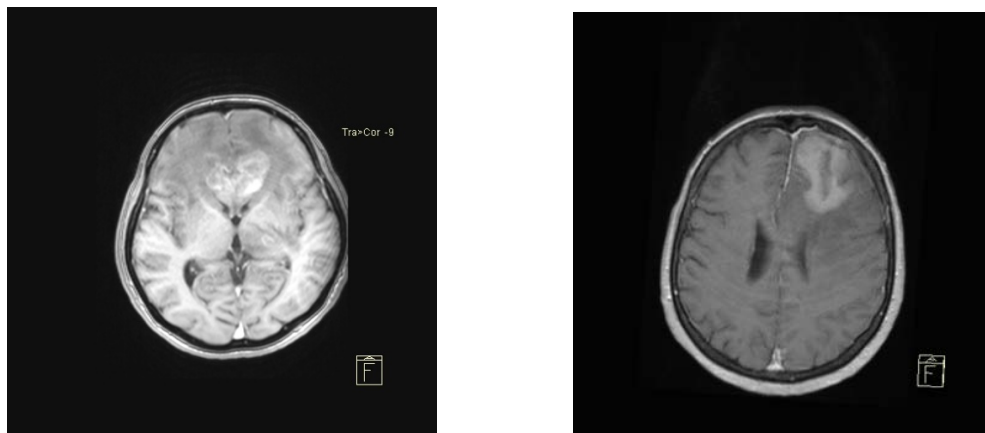
Metastaze Tipično su multiple lezije na prelazu iz bele u sivu masu. To su okrugle i infiltrativne lezije, kada postoji poznat primarni proces postavlja se sumnja na metastazu. Inače, kada postoji jedna promena ne mogu se uvek sa sigurnošću razlikovati (Slika br 23)(164). Difuzioni, perfuzioni imidžing i MRS mogu biti korisne metode, ali nisu u potpunosti pouzdane (165). ADC vrednosti su obično više kod metastaza, kao u samom tumoru, tako i u perilezionom edemu. Takođe postoji elevacija indeksaCho/Cr u perilezionoj T2 hiperintenznoj zoni kod glioma, što ukazuje na infiltraciju tumorskim ćelijama, dok se ona ne sreće kod meta promena (edem).



Slika 23. Diferencijalna dijagnoza glioblastoma i metastaze

Slika A Metastaza adenokarcinoma pluća. Slika B Glioblastom. Obe slike pokazuju tumor sa centralnom nekrozom, rubnim prebojavanjem kontrastom i perifokalni edem.

Primarni limfom CNS a Primarni limfom CNS a se obično prikazuje kao periventrikularna masa koja se prebojava kontrastom. Često prelaze korpus kalozum. Tipično su izointenzni do hipointenzni na T2W. Nekroza je uobičajena kod AIDS limfoma (166,167). (Slika 24)



Slika 24. Diferencijalna dijagnoza glioblastoma- limfom

*24A Limfom lokalizovan u regiji korpusa kalozuma 24B Limfom frontalne lokalizacije
Morfološki i imunohistohemijski nalaz odgovara difuznom B-krupnoćelijskom limfomu .*

Anaplastični astrocitom (AA) često se ne prebojava kontrastom. Prebojavanje može značiti transformaciju u glioblastom. Nekada se ne može razlikovati.

"Tumefaktivna" demijelinizacija Često je nekompletna, oblika potkovice, koja je otvorena prema korteksu. Lezije su česte kod mladih (168).

Subakutna ishemija se prikazuje na odreženoj vaskularnoj teritoriji, može imati giriformni obrazac prebojavanja i mas efekta od pomoći je praćenje.

Status epilepticus Aktivni napadi mogu uzrokovati abnormalnosti signala i prebojavanje kontrastom. Prebojavanje je obično dufuzno i zahvata i belu i sivu masu.

Arteriovenske malformacije (AVM) se prikazuju kao defekti (flow voids), sa minimalnim mas efektom. Kada su povezani sa hemoragijom mogu podsećati na glioblastom (137).

1.6. PRINCIPI HIRURŠKOG LEČENJA MULTIFORMNOG GLIOBLASTOMA

Hirurško lečenje multiformnih glioblastoma predstavlja prvi korak i osnovu za nastavak terapije kod pacijenata kod kojih postoji neuroradiološki verifikovana ekspanzivna lezija karakteristika malignog glioma.

Ciljevi operativnog lečenja (176):

1. postavljanje patohistološke dijagnoze
2. smanjenje tumorske mase sa ciljem da se eliminiše mas efekat, uklone znaci povišenog intrakranijalnog pritiska i povuče simptomatologija
3. smanjenje tumorske mase sa ciljem da se omoguće optimalni uslovi za nastavak onkološkog lečenja.

Operacija, iako ne dovodi do potpunog izlečenja, ostaje i dalje kritična komponenta u lečenju novodijagnostikovanog glioblastoma. Za sada ne postoji studija nivoa dokaza 1 koja pokazuje da li totalna resekcija glioblastoma poboljšava preživljavanje, a s obzirom na to da bi randomizovana studija bila neetička, ovaj nivo dokaza nije moguće ostvariti (176).

Ekstenzivna resekcija glioblastoma je izazov, zbog invazivnih, infiltrativnih osobina i česte zahvaćenosti elokventnih regija. (177). Sigurna ekstenzivna resekcija je postala moguća uvođenjem savremenih metoda kao što je intraoperativni monitorig, tehnika fluorescencije tumora i intraoperativni MRI (178-180). Do sada ima nekoliko studija koje imaju dokaze nivoa II da totalna resekcija poboljšava preživljavanje (176).

U prospektivnoj studiji 124 pacijenta sa novodijagnostikovanim glioblastomom, Brown i saradnici su pokazali da totalna hirurška resekcija poboljšava preživljavanje i kvalitet života. (181). U maloj prospektivnoj studiji Schneider i saradnici su pokazali da kompletna resekcija glioblastoma više nego duplo produžava srednje preživljavanje, bez značnog uvećanja morbiditeta (182). U analizi McGirta i saradnika je stepen resekcije nezavisni parametar za produžetak preživljavanja pacijenata sa glioblastomom (183). Maksimalni rezultati se postižu kod GTR, ali i kod pacijenata kod kojih je postignuta near total resection (NTR) što je u ovoj studiji definisano kao postojanje prebojavanja ivica kavuma, bez nodusa prebojavanja, kao i kod

STR (subtotalne resekcije) gde postoji nodularno prebojavanje (183). Ovi rezultati su bili nezavisni od godina starosti, funkcionalnog statusa i terapije koja je kasnije primenjena. Nekoliko studija je pokazalo jasnu prednost totalne resekcije naspram biopsije (184,185). Savremene neurohirurške tehnike uključujući sisteme za navigaciju, intraoperativni imidžing, intraoperativni ultrazvuk, funkcionalno mapiranje omogućavaju neurohirurgu da maksimalno odstrani tumor, uz minimalni neurološki postoperativni morbiditet (186). U literaturi se mogu naći različite klasifikacije stepena resekcije tumora mozga. Opšte je prihvaćeno da se pod totalnom ili radikalnom resekcijom glioblastoma podrazumeva potpuno uklanjanje tumora pod kontrolom optičkog mikroskopa, kao i uklanjanje kompletne zone T1 prebojavanja kontrastom na MR pregledu endokranijuma, iako je jasno da u okolnoj zoni naizgled zdravog moždanog tkiva, tj T2 hiperintenziteta postoje tumorske ćelije. U nekim radovima upotrebljava se termin: near total koji podrazumeva da zaostaje manje od 10% rezidualnog tumora. Subtotalna resekcija podrazumeva resekciju između 50 do 90 % a parcijalna manje od 50% tumora (181).

Planiranje same operacije se sprovodi nakon detaljne analize svih faktora

1. faktori vezani za samog pacijenta (starost, opšte stanje, neurološki status)
2. faktori vezani za tumor (lokalizacija, odnos sa elokventnim zonama mozga, postojanje multicentričnog rasta)

1.6.1. Evaluacija stanja pacijenta

Preoperativna evaluacija pacijenta sa tumorom mozga podrazumeva pažljivo uzimanje anamneze i neurološki pregled, obavezno uz preciznu procenu performantnog statusa, a nakon toga radiološku evaluaciju (186). Trajanje simptoma varira u zavisnosti od toga da li je tumor nastao iz nižegradusnog prekursora, kada simptomi traju duže ili se radi o primarnom glioblastomu, kada simptomi traju kraće. Glavobolje, koje su povezane sa tumorima variraju u težini, lokalizaciji i izgledu. Obično se razlikuju od glavobolja koje je pacijent imao ranije i pošto mogu biti izazvane povišenim intrakranijalnim pritiskom često su povezane sa mučninom i

povraćanjem i pojačavaju se. Iako može biti uzrokovan upotrebom droga, alkohola i metaboličkim poremećajima, prvi epileptički napad u životu kod odraslog pacijenta je često uzrokovan strukturnom lezijom mozga i zahteva imidžing. Neurološki znaci i simptomi variraju u zavisnosti od lokalizacije i veličine tumora. Dok veliki tumori u frontalnom lobusu mogu dati samo suptilne promene ličnosti, mali tumori u moždanom stablu ili elokventnim regijama mogu dovesti do nastanka teškog motornog deficita(186). Pacijenti sa malignim gliomom nemaju značajan gubitak težine i bolove u drugim delovima tela tako da ovi simptomi mogu ukazati pre na postojanje sistemskog maligniteta. Takođe su veoma važne informacije vezane za opšte stanje pacijenta, kao što je kardiopulmonalni status, primena lekova koji utiču na koagulaciju, što može značajno promeniti planiranje hirurške intervencije. Uloga antiepileptika ostaje kontroverzna. Za pacijente koji su imali epileptički napad jasno je da je ova terapija neophodna. Pacijenti kod kojih je planirano kortikalno mapiranje treba da se takođe zaštite od epileptičkih napada.

Kod pacijenata koji nikada nisu imali epileptičke napade diskutabilna je primena antiepileptika. Kortikosteroidi se rutinski daju pacijentima sa visokogradusnim gliomima. Deksametazon je lek izbora, zbog svojeg visokog glukokortikoidnog i minimalnog mineralokortikoidnog efekta. Steroidi smanjuju peritumorski edem i intrakranijalni pritisak i dovode do redukovanja simptoma. Kada se daju pre operacije predstavljaju značajnu protekciju od hirurške traume. Normalna dnevna produkcija steroida je manja od 1mg deksametazona(186,187).

1.6.2. Pozicioniranje i flap

Pacijent treba da bude pozicioniran tako da su sve tačke pritiska adekvatno zaštićene, a vrat u neutralnoj poziciji, da bi se obezbedila adekvatna venska drenaža glave. Tumor bi trebalo da bude lokalizovan u najvišoj tački, a glava i grudni koš blago podignuti. Nakon adekvatnog uvoda u opštu anesteziju, može se primeniti hiperventilacija i manitol (1.0 g/kg u opštoj anesteziji, 0.5 g/kg sa funkcionalnim mapiranjem)(187). (Slika 25)

Rez na koži treba da je dovoljno veliki da dozvoli potencijalnu reoperaciju, kada dođe do pojave recidiva. S obzirom na to da ovi tumori često imaju kortikalnu prezentaciju i veliku tumorsku masu, kraniotomija treba da bude dovoljno velika da se prikaže ceo tumor i omogući mapiranje. U slučaju lokalizacije tumora u neelokventim zonama poželjno je uraditi široku resekciju, van

zone samog tumora, s obzirom na verifikovano postojanje ćelija glioblastoma i u okolnom, naizgled zdravom mozgu (186,187). Položaj pacijenta i oblik samog reza zavise od lokalizacije tumora. Preoperativno je često, a pogotovu kod tumora sa velim mas efektom i duboko lokalizovanih potrebno preoperativno plasirati spoljašnju lumbalnu drenažu u cilju maksimalne relaksacije moždanog parenhima. Za površno lokalizovane tumore važi i da se resekciji pristupa uz minimalnu primenu automatskih ekartera. Aspiracija samog tumora vrši uz pomoć CUSA-e. Na ovaj način se minimalno traumatizuje moždani parenhim a takođe se smanjuje i potreba za primenom koagulacije i gubitak krvi. Hemostaza se uspostavlja nakon odstranjivanja tumora relativno lako, koagulacijom, plasiranjem vatica i hemostatskih agenasa. U slučaju postojanja ostatka tumora uspostavljanje definitivne hemostaze može biti izuzetno teško. Kod duboko lokalizovanih tumora, bez kortikalne i subkortikalne prezentacije kraniotomija može biti manja, ali dovoljno velika da bi se, izabrao sulkus kroz koji bi trebalo pristupiti tumoru. Zid lateralne komore je veoma često infiltrisan tumorom, tako da je neophodno da se komora široko otvori da bi se postigla maksimalna hirurška radikalnost.(186,187) U ovim slučajevima može doći do poremećaja cirkulacije likvora, koji je najčešće prolaznog karaktera i može se razrešiti lumbalnim punkcijama, ali nekad zahteva i ugradnju šanta.



Slika 25. Glioblastom sa kortikalnom prezentacijom

1.6.3. Savremeni principi resekcije malignih glioma

Neuronavigacija i intraoperativni imidžing

Neuronavigacija pomaže u planiranju pristupa tumoru, kao i u toku resekcije, u evaluaciji stepena resekcije. Pored standardnog sistema sa ramom, sada se upotrebljavaju i savremeni-*framless*-sistemi.(193,199). Trakcija tkiva, resekcija tumora, oticanje likvora, može dovesti do intraoperativnog pomeranja moždanog tkiva, nakon čega intraoperativni nalaz više neće odgovarati planu. (194,196,198). Kombinacija sistema za neuronavigaciju sa intraoperativnim ultrazvukom pruža mogućnost da se delimično prevaziđu ovi problemi (195). Intraoperativni ultrazvuk ima jedinstvenu osobinu da prikazuje sliku u stvarnom vremenu. Teže ga je tumačiti jer se teško razlikuje normalno od bolesnog tkiva, Krv i razgradni produkti krvi mogu dovesti do otežane interpretacije rezultata. Druga tehnika koja daje važne informacije tokom operacije je intraoperativni MRI. Upotreba ovog aparata zahteva upotrebu MR kompatibilnih instrumenata. Takođe postoje problemi sa nejasnoćama na samoj slici koja se dobijika a na ovaj način i nastaje na granici vazduha i tkiva, kao i zbog ekstrasvazacije kontrasta koja nastaje zbog narušavanja krvno moždane barijere hirurpkom manipulacijom, kada se ova pojava može tumačiti kao ostatak tumora. Tronnier i saradnici (201), kao i Black i saradnici (197) su zaključili da intraoperativni MRI pruža značajne informacije koje mogu poboljati stepen resekcije tumora, a može se upotrebljavati i kao vodič za uzimnje biopsije. U drugoj studiji kod 16% pacijenata intaroperativni MR je pokazao postojanje značajnog ostatka tumora koji je zahtevao dalju resekciju (200). U ovoj studiji autori su zaključili da intaroperativni MRI nije olakšao identifikaciju granice između niskogradusnog glioma, edema i normalnog moždanog tkiva. Dodatno, kada je MR aparat smešten u susednoj prostoriji, ne zahteva primenu amagnetičnih instrumenata, ali dodatno komplikuje operaciju jer je neophodno da se pacijent transportuje u drugu prostoriju.

5 ALA (5-Aminolevulinska kiselina)

Nakon što je postalo jasno da je stepen resekcije tumora značajno povezan sa preživljavanjem pacijenata sa glioblastomom dolazi do razvoja tehnika koje omogućavaju radikalniju resekciju (202). 5-Aminolevulonska kiselina(5-ALA)- dovodi do fluorescencije koja je tumor specifična i

omogućava razlikovanje tumorskog od zdravog tkiva. Nakon unosa 5 ALA u organizam dolazi do njenog metabolisanja i značajnog nakupljanja protoporfirina IX (PpiX), u malignim ćelijama (203). Studije su pokazale da se PpiX akumulira sa visokom specifičnošću u ćelijama visokogradusnih glioma nakon čega je moguća vizuelna identifikacija tumora fluorescencijom(203). Za ovu metodu potrebna je primena posebnog mikroskopa. Za sada su rezultati obećavajući, i pokazuju da ova metoda može biti korisna u postizanju maksimalne hirurške radikalnosti.

Neuromonitoring

Intraoperativni neuromonitoring minimalizuje rizik od permanentnog postoperativnog deficita. Pokazano je da resekcija tumora u blizini ili u elokventnim regijama nije sugurna, u smislu pogoršanja neurološkog deficita, čak iako hirurg ostane u granicama tumora. Takođe se na ovaj način mogu identifikovati subkortikalne projekcije motonih i senzornih puteva. Gliomi lokalizovani u rolandičnom korteksu, suplementarnoj motornoj zoni, koroni radijati, kapsuli interni i fascikulusu uncinatusu. predstavljaju glavne indikacije za primenu neuromonitoringa (187). Zbog tendencije glioma da se šire putevima bele mase, važno je da se identifikuju i kortikalne zone i subkortikalni putevi (206). Kada je u pitanju lokalizacija govorne zone, tradicionalni koncept o dve zone, Brokinoj zoni, koja je lokalizovana u zadnjem delu donjeg frontalnog girusa, kao i Vernikeovoj zoni (perisilvijski i temporoparijetalni korteks) je doveden u pitanje, nakon što je utvrđeno da je lokalizacija govorne zone visoko varijabilna. Takođe, očuvanje granice resekcije dominantnog temporalnog lobusa, 4cm od temporalnog pola i sa izbegavanjem uklanjanja gornjeg temporalnog girusa, može biti povezano sa govornim ispadima (204,205).

Tehnički principi izvođenja operacija sa neuromonitoringom

Pacijent se pozicionira u planirani položaj. Posebna pažnja se mora posvetiti položaju ekstremiteta, koji moraju da budu dobro zaštićeni. Potrebno je da se temperatura pacijenta ćebetom održava na +/- 1C od normalne temperature. Za održavanje anestezije nakon fentamil dripa se koristi propofol. Ako je potrebno da se radi stimulacija govora koristi se nazalna kanila za dodatnu oksigenaciju. Plasira se urinarni kateter. Antibiotici se primenjuju za vreme uvoda u

anesteziju. Potrebno je široko otvaranje da bi se obezbedilo da se prikažu kortikalne zone. Deo skalpa gde se planira rez se infiltriše lokalno lidokainom (0,5%) ili markainom (0,25%) sa natrijum bikarbonatom. Pošto je dura osetljiva na bol infiltriše se takođe lidokainom (187).

Identifikacija motornog korteksa

Nakon što se otvori dura mapiranje se započinje identifikacijom motornog korteksa. Bipolarna elektroda (5mm razmaka) plasira se na površnu mozga i vrši se stimulacija u trajanju od 2-3 sekunde, sa amplitudom između 2 i 16 mA. Intenzitet struje kojom se dobija motorni odgovor zavisi od dubine anestezije i potrebno je da bude manji kada je pacijent budan. Početni intenzitet može biti 4mA, kada je pacijent uspavan, ali je potrebno da se započne sa 2mA, kada je pacijent budan. Intenzitet stimulacije se nakon toga povećava za 1-2mA, do dobijanja motornog odgovora. Registracija na multikanalnom aparatu omogućava niži intenzitet stimulacije (207). Nije potrebno upotrebiti struju jaču od 16mA(7). U slučaju da dođe do pojave fokalnih motornih epileptičkih napada potrebno je imati u pripravnosti ledeni Ringerov rastvor, koji se tada upotrebljava za irigaciju korteksa (208). Prvo se strip elektrodama identifikuje motorna zona za ruku i lice, s obzirom na to da se noga nalazi na medijalnoj strani hemisfere. Nakon toga se može stimulisati i medijalna strana hemisfere, što je bezbedno jer u projekciji motorne zone obično nema značajnijih bridging vena. Strip elektroda se može plasirati i subduralno, ako je motorni korteks u blizini, ali ne ispod kraniotomije. Nakon toga su pristupa subkortikalnoj stimulaciji. Potrebno je po završetku operacije ponoviti kortikalnu stimulaciju, da bi se potvrdila očuvanost motornih puteva, ovo je važno zato jer u slučaju da su putevi očuvani iako dođe do postoperativnog pogoršanja može se očekivati da se deficit oporavi narednih nekoliko dana do nedelja. Iako SEEP mogu biti od pomoći u identifikaciji centralnog sulkusa nisu od značaja za lokalizovanje motornih puteva. Širenje struje je minimalno pri upotrebi bipolarnih elektrode, pa je potrebno da se resekcija zaustavi kada se stimulacijom bipolarnom elektrodom dobije odgovor (187).

Identifikacija govorne zone

Za identifikaciju govorne zone je neophodno da pacijent bude budan. Plasiraju se elektrode za elektrokortikografiju i identifikuju se motorni putevi. Upotrebljava se bipolarna elektroda. Stimulacija može rezultirati after discharge potencijalima, koji se vide na monitoru (187). Prisustvo ovakvih potencijala ukazuje na to da je intenzitet struje koja je upotrebljena za stimulaciju prejaka, pa je potrebno smanjiti je do potpunog iščezavanja ovih potencijala. Nakon toga se od pacijenta traži da broji do 50 dok se bipolarnom probom stimuliše Brokina zona. Zona čijom stimulacijom dolazi do potpunog izostanka govora se obično nalazi neporedno ispred zone za lice. Nakon toga se od pacijenta traži da imenuje objekte na slikama koje se menjaju svake 4 sekunde. Potrebno je svaku tačku stimulisati 3 puta i nakon toga je obeležiti papirićima. Sve vreme se prati elektrokortikogram, radi smanjenja mogućnosti pojave epi napada i prekida govora zbog propagacije struje prilikom stimulacije(187). U slučaju da se stimulacijom dobiju negativni rezultati potrebno je da se identifikuje u svakom slučaju zona govora, čak i ako nije u kontaktu sa tumorom da bi se izbegla greška. Udaljenost ivice resekcije (tumora) od govorne zone je glavni prediktor ishoda - da li će se preoperativni deficit govora oporaviti, da li će biti postoperativnog deficita govora i koliko će trajati i da li će se povući. Smatra se da je sigurno rastojanje oko 1cm(187).

Hirurške opcije kod pacijenta koji imaju i epilepsiju:

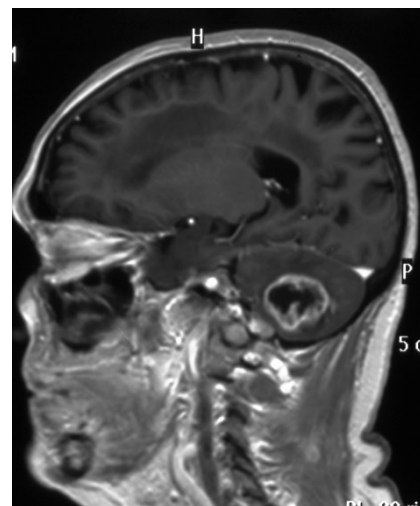
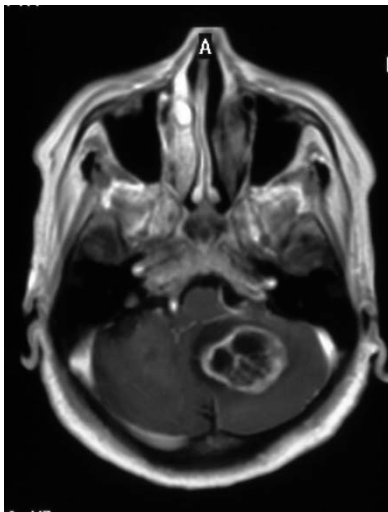
Planiranje operacije kod pacijenata koji imaju tumor i epilepsiju je kontroverzno. Hirurške opcije podrazumevaju samo resekciju tumora, bez primene elektrokortikografije i resekciju sa mapiranjem fokusa. Kod pacijenata koji imaju dobru kontrolu epileptičkih napada, obično se radikalnom hirurģijom postiže dobra postoperativna kontrola napada, nekad čak i nakon ukidanja leka. Dokazano je elektrokortikografijom da fokusi koji su udaljeni od tumora mogu izgubiti svoju aktivnost nakon resekcije tumora (209,210). Dobra kontrola epilepsije se može očekivati i kada je moguće osim samog tumora otkloniti i okolni potencijalno epileptogeni sloj mozga, a ovo se sve može uraditi bez elektrokortikografije. Zbog ovoga neki autori ne preporučuju rutnisku primenu elektrokortikografije kod pacijenata sa kontrolisanom epilepsijom,. Druga grupa autora je mišljenja da se kontrola epilepsije i ukidanje entiepileptičkih lekova ne može postići bez primene elektrokortikografije (187). Značaj primene kortikografije je veći kod

pacijenata sa niskogradusnim gliomima, kod kojih je epilepsija često jedini simptom, i s obzirom da se kod njih može očekivati duže preživljavanje bez progresije, dok je od malog značaja kod glioblastoma, gde se epileptički napadi ređe javljaju i ne dominiraju u kliničkoj slici, vreme preživljavanja je kratko a izražen je infiltrativni i multicentrični rast. Kao lek izbora kod pacijenata sa malignim gliomima se preporučuje valproična kiselina, koja je inhibitor deacetilaza histona, što dovodi do smanjenja ekspresije MGMT gena i samim tim potencira dejstvo temozolomida, smanjujući rezistenciju na ovaj lek. Iako je ovo dokazano u in vitro uslovima, i dalje nema kliničku primenu (413).

1.6.4. Specifične lokalizacije

Cerebellum

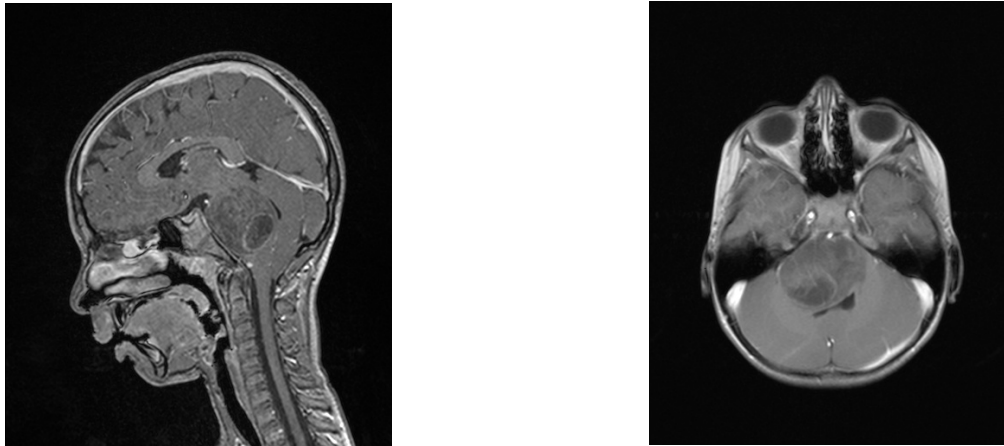
Ova lokalizacija je izuzetno retka. Primarni cerebelarni glioblastom čini samo 0,4-3,4% svih intrakranijalnih glioblastoma (Slika br 27). Hirurški pristup se ne razlikuje od standardnog pristupa tumorima zadnje lobanjske jame. Imaju veću tendenciju za leptomeningealnu diseminaciju u poređenju sa drugim lokalizacijama (188, 189).



Slika 27. Glioblastom cerebeluma

Moždano stablo

Lokalizacija glioblastoma u regiji moždanog stabla je retka kod odraslih. Kod dece je ova lokalizacija češća i najveći broj difuznih glioma ponsa je patohistološki glioblastom. (Slika 28). Ove lezije nisu operabilne, a u dečijem uzrastu, kada je u pitanju tipična neuroradiološka prezentacija i klinička slika nije indikovana ni biopsija (190,191). Epstein (191) i Stronk(192) su u svojim radovima ukazali na neadekvatnu reprezentativnost uzorka, gde rizik od komplikacija prevazilazi eventualni klinički benefit. Prognoza je u svakom slučaju loša i pored onkološkog lečenja (zračna i hemioterapija)(176).



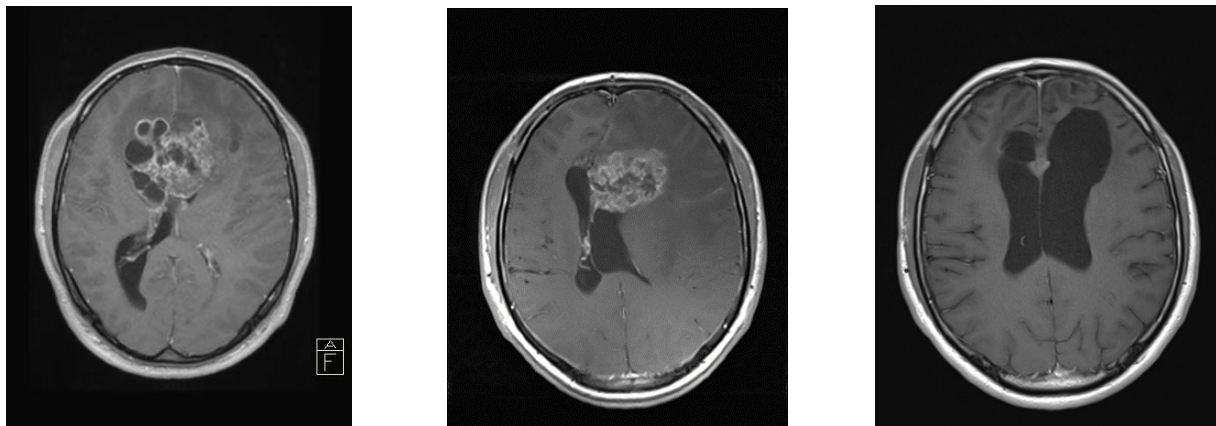
Slika 28. Glioblastom moždanog stabla (difuzni gliom ponsa)

Bilateralni gliomi

Maligne ćelije glioma imaju usled poremećene interakcije sa ekstracelularnim matriksom i drugim ćelijama tendenciju širenja u okolni moždani parenhim. Najčešći put širenja je duž vlakana bele mase. Zbog toga je vrlo česta propagacija malignih glioma u kontralateralnu hemisferu kroz prednju i zadnju komisuru, korpus kalozum, intertalamičnu komisuru. Ovi tumori po svojoj neuroradiološkoj prezentaciji podsećaju na leptir i zbog toga se nazivaju butterfly gliomi (26,27). Ranije su ovakvi tumori smatrani inoperabilnim, a s obzirom da su otkrivani relativno kasno, kada su bili velikih dimenzija, dalji onkološki tretman nije dovodio do značajnog produžetka preživljavanja. Kod pacijenata kod kojih postoji očuvan neurološki, a pogotovu kognitivni status može se pretpostaviti da je očuvan deo komisuralnih vlakana, pa je u

ovom slučaju indicovana hirurška intervencija. Kod ovih tumora radikalna hirurška intervencija bez teškog oštećenja kognitivnih funkcija bi bila nemoguća, pa se primenjuje biopsija ili unilateralna redukcija tumora, sa strane na kojoj je tumorska masa veća. U slučaju dobre kontrole bolesti moguće je uraditi i operaciju kontralateralnog tumora u drugom aktu, ali je broj pacijenata pogodnih za ovakav kombinovani pristup relativno mali, zbog agresivnih osobina glioblastoma.

Najčešći izabrani metod je bio unilateralna frontalna kraniotomija, sa strane gde je veća tumorska masa. Nakon toga se pristupi resekciji tumora, prilikom čega je najčešće neophodno široko otvoriti frontalni rog lateralne komore. Medijalno se nastavlja sa resekcijom do nivoa korpusa kalozuma, uz očuvanje a. pericallosa, uz prikazivanje falksa i kontralateralne hemisfere. Nekada postoji hernijacija moždanih masa zahvaćenih tumorom ispod falksa na suprotnu stranu, kada je neophodno često načiniti manju resekciju falksa u cilju postizanja maksimalne radikalnosti. Vodi se računa o očuvanju forniksa i prednje komisure. U opisanoj regiji se zaustavlja dalja resekcija nakon postizanja hemostaze. (Slika 29.)



Slika 29 Bilateralni glioblastom

29A Inicijalni MRI pregled endokranijuma. 29B MRI endokranijuma nakon prve operacije i hemioterapije. 29C MR endokranijuma nakon druge operacije

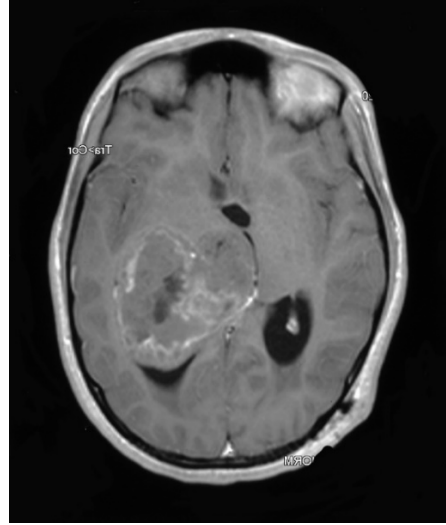
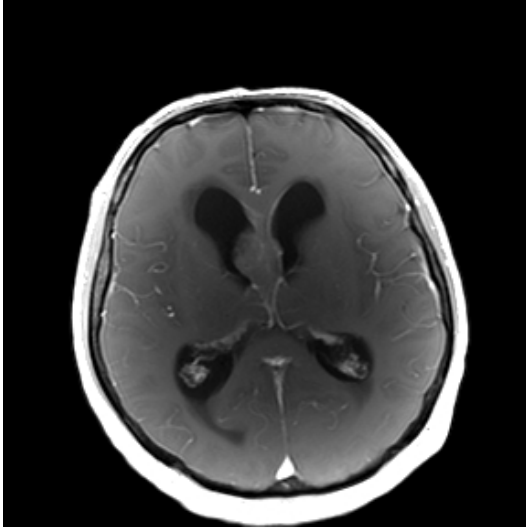
Kod pacijenata kod kojih je postoji simetrična bilateralna tumorska masa može se pristupiti bilateralno. Nakon bifrontalne kraniotomije, dura se otvori bifrontalno, sa podvezivanjem

sagitalnog sinusa, resekcira se falks, i pristupi resekciji tumora do nivoa korpusa kalozuma i grana a. cerebri ant. I u ovom slučaju je često neophodno otvoriti frontalne robove lateralne komore.

Kod lokalizacije u splinijumu korpusa kalozuma takođe je moguće primeniti unilateralni pristup, kod asimetričnih tumora. Kod najvećeg broja bilateralnih tumora je indicovana samo biopsija, a i pored agresivnog onkološkog tretmana imaju lošu prognozu (176).

Intraventrikularni glioblastomi

Primarna lokalizacija glioblastoma u regiji lateralnih komora i III komore je retka.(444-447) Do sada je u literaturi objavljeno dvadesetak slučajeva. Najčešće tumor sekundarno zahvata komorski sistem, pa se zapravo ne radi o pravim intraventrikularnim tumorima, a resekciji se pristupa na uobičajen način, u zavisnosti od primarne lokalizacije. Ipak, glioblastomi mogu nastati i primarno intraventrikularno, najčešće u regiji trigonuma i korpusa lateralne komore a često polaze iz srednje linije, infiltrišući fornikse i interventrikularni septum, a u kliničkoj slici dominira hidrocefalus. Tumorima lokalizovanim u lateralnoj komori se pristupa na uobičajenim pristupom za ovu lokalizaciju. Kod glioblastoma lokalizovanih u regiji septuma, forniksa i III komore, radikalna resekcija obično nije moguća, te je neophodno samo uraditi biopsiju (447). Rešavanje hidrocefalusa kod ovih pacijenata može biti kompleksno, s obzirom na često postojanje obstrukcije oba Monroova otvora, kada unilateralno plasiranje VP šanta ne omogućava adekvatnu drenažu obe polovine komorskog sistema. Kod ovakvih pacijenata preporučuje se endoskopska biopsija, pelucidotomija i nakon toga ugradnja VP šanta. Ovi tumori imaju izuzetno brzu progresiju i loš odgovor na terapiju. Prema novoj WHO klasifikaciji iz 2016.g. verovatno bi pripadali grupi difuznih srednjelinijskih glioma, sa H3 K27M-mutacijom (27). (slika 30)



*Slika 20 Intraventrikularni glioblastom 20A Glioblastom u regiji intraventrikularnog septuma
20B Glioblastom u regiji trigonuma lateralne komore*

Spinalni glioblastomi

Glioblastom može biti primarno lokalizovan u regiji kičmene moždine. Ova lokalizacija je veoma retka i nije obuhvaćena ovim radom.

1.6.5. Komplikacije hirurškog lečenja glioblastoma

Komplikacije se mogu definisati kao bilo kakvo odstupanje od normalnog postoperativnog toka. (419). Komplikacije se mogu podeliti na neurološke, regionalne i sistemske (419) što je prikazano u tabeli 6.

Tabela br 6. Klasifikacija komplikacija

Neurološke	Regionalne	Sistemske
Motorni ili senzorni deficit	Epileptički napad	Pneumonija
Afazija/disfazija	hidrocefalus	Duboka venska tromboza
Poremećaj vida	pneumocefalus	Embolija pluća
	meningitis	Sepsa
	likvoreja	Gastritis
	Infekcija rane	Infekcija urinarnog trakta
	Hematom	Infekcija centralnog venskog puta
	cista	Psihoza

Ukupan morbiditet nakon kraniotomije zbog intraaksijalnog tumora mozga varira u serijama starijeg datuma između 25% i 32% . Smatra se da na učestalost komplikacija mogu uticati lokalizacija tumora, stepen resekcije tumoram veličina tumora, starost pacijenta, preoperativni neurološki status i postojanje udruženih bolesti. (448).

Neurološke komplikacije se mogu definisati kao pojava novog ili pogoršanje postojećeg neurološkog deficita koje je direktna posledica operacije i uzrokovane su direktnim oštećenjem moždanog parenhima, krvnih sudova ili pojavom edema. U literaturi su prisutne u 3-8% pacijenata (449). Faktori povezani sa samim pacijentom kao što su više od 60 godina starosti, preoperativni Karnofski performance score (KPS) manji od 60, lokalizacija tumora, posebno blizina tumora elokventnim regijama (420) povećavaju rizik od komplikacija. Posebno je razmatran rizik maksimalno radikalne hirurške resekcije i ponavljanih operacija. Nekoliko studija je dokazalo ne samo da radikalna hirurgija ne povećava rizik od neurološkog oštećenja, nego ga i smanjuje, smanjući intenzitet edema i verovatnoću krvavljenja iz ostatka tumora, kod pacijenata sa subtotalnom resekcijom. (183,424-426)

Vaskularna lezija Učestalost lezije krvnih sudova nije velika i kreće se od 1–2% (450). Vaskulane komplikacije mogu biti podeljene u lezije arterijskih i venskih krvnih sudova. Nakon oštećenja arterijskog krvnog suda neurološki deficit odgovara teritoriji koju ovaj krvni sud ishranjuje i prisutan je odmah nakon buđenja iz anestezije. Postoperativni kontrolni CT

endokranijuma, ako je urađen 6 ili više sati nakon operacije obično pokazuje postojanje klinaste zone hipodenziteta, koja odgovara vaskularnoj teritoriji oštećenog krvnog suda. Za preoperativnu procenu odnosa tumora i krvnih sudova potrebna je analiza T2 sekvence, koja optimalno pokazuje odnos krvnih sudova i tumora. U slučaju da tumor okružuje krvne sudove, može se ostaviti deo tumora na samom krvnom sudu, ili načiniti pažljiva subpijalna resekcija, ali to može dovesti do nastanka vazospazma, kada dolazi do razvoja neurološkog deficita, a da nije intraoperativno načinjeno vidljivo oštećenje arterije. (Neuloh and Schramm, 451). Nakon resekcije se krvni sudovi mogu obožiti Gelfaomom natopljenim papaverinom radi smanjivanja rizika od pojave vazospazma. Sa druge strane oštećenje venskih krvnih sudova dovodi do pojave lokalne i generalizovane kongestije, i može se klinički manifestovati satima, ili čak danima nakon operacije. Deficit koji nastaje nakon venske lezije je obično reverzibilan, ali se ovo stanje može završiti i letalnim ishodom, u zavisnosti od značaja samog venskog krvnog suda. Lezije velikih venskih sinisa, u zavisnosti od položaja pacijenta mogu dovesti do masivnih vazdušnih embolija, ali se kod hirurgije glioblastoma ovo retko dešava. Kada su u pitanju parasagitalni tumori potrebno je izbeći žrtvovanje parasagitalnih vena, posebno u parijetalnoj regiji, gde su kolaterale najslabije razvijene. Posebnu pažnju treba posvetiti očuvanju Trolardove i Labbeove vene. Najopasnija je lezija dubokih vena kao što je v. cerebri interna, koja može biti ozleđena kod resekcije tumora III komore, septuma i zadnjeg dela korpusa kalozuma. Venska thromboza i venski infarkt se prikazuju kao venska kongestija ili hemoragija na Ctu.

Diretna kortikalna i subkortikalna lezija. Direktna lezija moždanog parenhima se manifestuje takođe odmah nakon buđenja i nije progresivnog karaktera. Najčešće nastaje preterano agresivnom resekcijom infiltriranih zona, u kojima ima još uvek funkcionalnog moždanog tkiva. Granicu između tumora i mozga, mnogo je teže odrediti kod niskoradusnih glioma nego kod glioblastoma, a primena savremene tehnologije, na prvom mestu intraoperativnog neuromonitoringa i operacije u budnom stanju smanjuju na minimum verovatnoću pojave neurološkog deficita (419).

Hematomi Postoperativni hematomi koji dovode do pojave neurološkog deficita se javljaju kod 1-4% pacijenata u objavljenim radovima (419,452,453). Ovi pacijenti se obično prezentuju poremećajem stanja svesti, fokalnim neurološkim deficitom i epileptičkim napadima i zahtevaju što hitniju intervenciju da bi se izbeglo trajno neurološko oštećenje. Hematomi često nastaju kao

posledica dejstva više faktora, uključujući koagulacioni status pacijenta, hemostazu postoperativnog kavuma, postojanje rezidualnog tumora, postoperativne vrednosti krvnog pritiska (419). (Slika 31 B). Preoperativno je neophodno pažljivom evaluacijom pacijenta, njegove terapije i laboratorijskih analiza smanjiti mogućnost postojanja koagulopatije. Od posebnog je značaja česta primena antiagregacione i antikoagulantne terapije. (Gerlach, 454). Intraoperativno, postojanje ostatka tumora može dovesti do povećanog rizika od postoperativnog krvavljenja. Nakon završetka uklanjanja tumora sve tačke krvavljenja moraju biti pažljivo koagulirane a kavum može biti obložen hemoastatskim agensom kao što je Surgicel ili Floseal Takođe se kao komplikacija mogu javiti i hematomi lokalizovani subgalealno, subduralno, i epiduralno. Subgalealni hematomi obično nastaju kao posledica neadekvatne hemostaze kože i potkože. Obično ne zahtevaju reintervenciju, verovatnoća njihovog nastanka može se smanjiti plasiranjem subgaleanog drena. Subduralni hematomi (SDH) mogu nastati trakcijom bridging vena, kada za vreme operacije, nakon značajne dekompresije dođe do „pada“ mozga. U zavisnosti od veličine i stanja pacijenta nekada je neophodna hirurška intervencija i evakuacija hematoma, ali se češće, kada su manjih dimenzija, a pacijent u dobrom stanju mogu tretirati konzervativno. Hronični subduralni hematomi mogu da se vide, ali retko, nekoliko nedelja nakon operacije glioblastoma i leče se kao hronični subduralni hematomi bilo koje etiologije. Epiduralni hematomi najčešće nastaju zbog neadekvatne hemostaze u mekim tkivima, kada se propagiraju iz subgaleanog prostora. Mogu se sprečiti plasiranjem centralne suspenzije, plasiranjem voska na koštani pokopac, upotrebom Gelfoama i DuraGena na površini dure, da bi se sprečilo krvavljenje. (419). Epiduralni hematomi zahtevaju hitnu evakuaciju

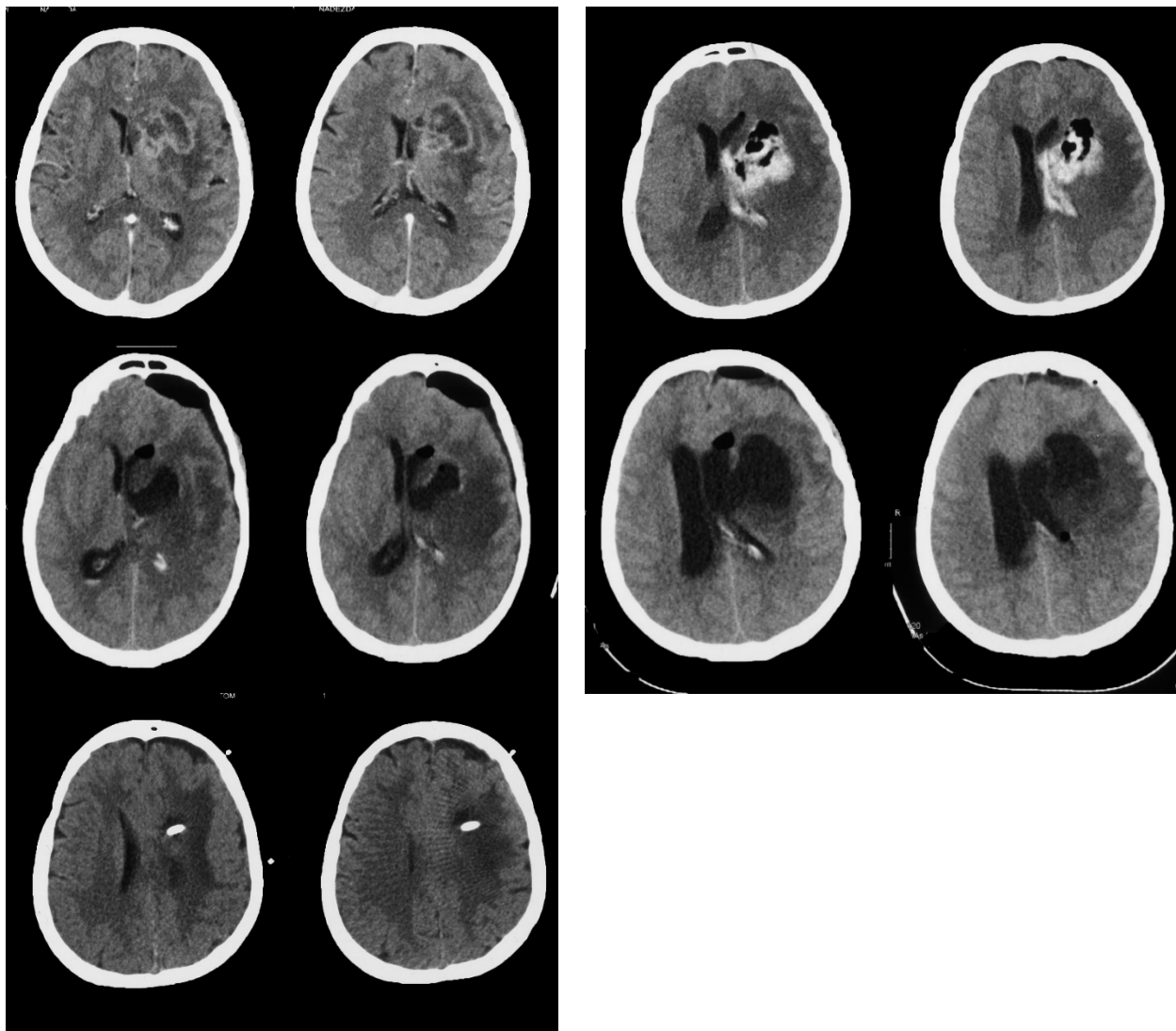
Regionalne komplikacije

Regionalne komplikacije mogu biti povezane sa endokranijumom, a ne dovode do pojave neurološkog deficita (infekcija, epileptički napadi, pneumocefalus, hidrocefalus). Učestalost im se procenjuje na 3% do 5% (452-453) do 1–7% (426). Starosna dob pacijenta značajno utiče na učestalost regionalnih komplikacija, koje su češće kod pacijenata starijih od 61 godinu (420).

Epileptički napadi se javljaju kod 1–7.5% pacijenata nakon operacije. Veća je učestalost kod pacijenata koji su ih imali preoperativno, kao i kod operacija na tumorima lokalizovanim uz motornu zonu (419). Rani postoperativni epileptički napadi se obično javljaju 24-48 h nakon operacije i nastaju zbog iritacije moždanog parenhima u toku resekcije. Sistemski metabolički poremećaji kao što su hiponatremija i acidoza smanjuju prag za pojavu epi napada. Iako je profilaktička primena antiepileptika kontroverzna u savremenoj literaturi se preporučuje primena levitiracema.(455-456). Intermitentna upotreba benzodiazepina (lorazepam) se preporučuje kao dodatna terapija u akutnoj fazi za zaustavljenje napada. Kod nastanka epileptičkih napada perioperativno uvek treba uraditi CT endokranijuma da bi se isključilo postojanje edema, ishemije ili krvavljenja, kao uzroka

Infekcija Učestalost infektivnih komplikacija se kreće od 1% to 3%; i to u vidu infekcije rane (0.75–2.9%), meningitisa (0.5–1%), i subduralnog empijema (0.325%) (419). Faktori koji utiču na pojavu infekcije su upotreba kortikosteroida, dijabetes melitus, blizina paranazalnih šupljina, postojanje likvoreje i trajanje operacije, kao i dužina boravka u bolnici (458). Najčešće do infekcije dolazi bakterijama koje naseljavaju kožu, uključujući *Staphylococcus aureus* and koagulaza-negativan *staphylococcus*, ali se sreću i intrahospitalni sojevi, gram negativne bakterije kao što su *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Klebsiella* (459). U slučaju da se intraoperativno otvori šupljina paranazalnog sinusa, može doći do infekcije respiratornom florom, kao što su *Haemophilus*, *Streptococcus pneumoniae*, i *Moraxella catarrhalis*(460). Profilaktička doza antibiotika u vreme incizije kože je efikasna u cilju profilakse infekcije saprofitnom bakterijskom florom kože. Prema trenutnim protokolima primenjuju se cefalosporini 2. generacije. U slučaju da operacija traje duže od 4 sata ovu dozu je potrebno ponoviti. (457) . Postoperativna sekrecija iz rane, crvenilo i toplota mogu ukazivati na infekciju hirurške rane. Površne infekcije mogu biti tretirane sistemskim antibioticima, mada ponekad može biti neophodan hirurški debridman , sa osvežavanjem ivica rane. Dalje širenje infekcije dovodi do pojave osteomijelitisa i meningitisa. Dijagnoza se postavlja na osnovu citobiohemijskog nalaza u likvoru, i nakon toga se uvodi polimikrobna antibotska terapija, koja pokriva gram pozitivne, gram negativne bakterije i anaerobe, do pristizanja rezultata bakteriološkog pregleda likvora. Subdurani empijem predstavlja tešku infektivnu komplikaciju koja zahteva operativno lečenje i dugotrajnu primenu antibiotika.

Hidrocefalus Postoperativno se hidrocefalus javlja kod 0.25–1.5% pacijenata (452). Obstruktivni hidrocefalus nastaje kod lokalizacije tumora koja blokira protok likvora, što je kod glioblastoma retko, ali češće kada prilikom resekcije tumora u komorski sistem dospe izvesna količina krvi, koja blokira dalji normalan protok. (419). Malresorptivni hydrocephalus se može javiti nakon ponavljanih operacija, posebno kada se velike zone resekcije u kontaktu sa komorskim sistemom. Proteini i razgradni produkti krvi sa površine resekcionog kavuma mogu blokirati resorpciju likvora na sličan način kao krv nakon subarahnoidne hemoragije. Još jedna komplikacija koja se javlja zbog otvaranja komore nakon u toku resekcije tumora je formiranje ciste u resekcionom kavumu. Hidrocefalus koji se javlja u odloženom periodu nakon operacije može nastati kao posledica difuzne leptomeningealne diseminacije. Kod najvećeg broja pacijenata poremećaj protoka i resorpcije likvora je trajan i zahteva ugradnju šanta. (419).



***Slika 31 Komplikacije u hirurgiji glioblastoma** 31A Preoperativni CT endokranijuma 31B Postoperativni CT pokazuje postojanje hematoma u tumorskoj loži. 31C CT endokranijuma nakon reoperacije i evakuacije hematoma 31D razvoj hidrocefalusa 31E CT endokranijuma nakon plasiranja spoljašnje drenaže.*

Likvoreja

Ukupna incidenca likvoreje u hirurškim serijama varira u zavisnosti od lokalizacije tumora i pristupa. Učestalost je 3–14% (461). Javlja se češće kod kraniektomije, ako je otvorena paranazalna šuplina, ako postoji defekt dure veći od 1cm i kod mlađih pacijenata. U slučajevima kada nije jasno da li se radi o likvoru (dd nazolikvoreja) mogu se uraditi analize kao što je **b2**

tau-transferrin. CT endokranijuma može pokazati nivo tečnosti u sinusima, kao i pneumocefalus. Likvoreja dovodi do produžetka trajanja hospitalizacije, i povišenog rizika od infekcije. Važan aspekt prevencije likvoreje je veličina kraniotomije. Male kraniotomije, veličine 4-5 cm smanjuju rizik od likvoreje. Kod dubokih lezija kraniotomija može biti 3-4cm promera sa linearnim rezom na koži koja smanjuje mogućnost nakupljanja likvora u subgalealnom prostoru. Takođe je važno pažljivo zatvaranje dure i ušivanje u više slojeva. Ako dođe do pojave likvoreje, prva mera može biti lumbalna spoljana drenaža likvora, ako nema kontraindikacija, koja obezbeđuje privremenu derivaciju likvora i omogućava spontano zatvaranje likvorne fistule. Smatra se da je potrebno drenažu držati 3-5 dana nakon prestanka likvoreje. Lekovi kao što je acetazolamid, koji smanjuju produkciju likvora mogu se primeniti nakon odtranjenja spoljašnje drenaže (462). Ako i pored navedenih mera nema poboljšanja potrebno je uraditi reintervenciju.

Sistemske komplikacije.

Sistemske komplikacije se javljaju kod 4–8% (422). One uključuju kongestivno srčano popuštanje, pneumoniju, duboku vensku trombozu i emboliju pluća, srčane aritmije. Stariji pacijenti su u najvećem riziku od pojave komplikacija i zato zahtevaju pažljivo praćenje. (452). Različiti preoperativni komorbiditeti kao što su koronarna srčana bolest, dijabetes i hipertenzija takođe imaju uticaj na pojavu opštih komplikacija i preživljavanje. (422). ***Duboka venska tromboza*** najčešća i jedna od najznačajnijih opštih komplikacija nakon operacije glioblastoma je razvoj duboke venske tromboze i plućne embolije. Ranije studije su pokazale neposredni postoperativni rizik od 1-10%, sa kumulativnim rizikom do 31% u prvoj godini nakon operacije. (457,463). Novije studije su pokazale manju učestalost, 2-3 %, verovano zbog bolje mehaničke i medikamentozne profilakse (422). Klasična Virholjeva trijada koja podrazumeva vensku stazu, endotelijalno oštećenje i hiperkoagulabilnost dovodi do sklonosti ka dubokoj venskoj trombozi. Pacijenti sa gliomima imaju hiperkoagulabilnost, koja je dodatno komplikovana u slučajevima kada pacijent ima hemiparezu ili je nepokretan (450). Postavljanje dijagnoze može biti teško, s obzirom na to da manje od 50% pacijenata ima klasičnu kliničku sliku. Obično su prisutni bol i otok donjeg ekstremiteta. Dijagnostička metoda izbora Doppler krvnih sudova donjih ekstremiteta. Preventivne mere podrazumevaju primenu elastičnih čarapa, primena malih doza heparina koja kada se primenjuje 24 sata nako operacije sprečava pojavu tromboembolijskih komplikacija a ne povećava rizik od intrakranijalnog krvavljenja (419). U randomizovanoj,

dvostrukoslepoj studiji, pacijenti koji su dobijali fraksiparin su imali 50% smanjenja učestalosti duboke venske tromboze, bez razike u učestalosti hemoragijskih komplikacija (464). Lečenje duboke venske tromboze podrazumeva primenu antikoagulantne terapije. Kod pacijenata sa glioblastomom kontraindikovano je prevođenje na oralnu antikoagulantnu terapiju do završetka hemioterapije, s obzirom na to da zbog česte hematotoksičnosti u toku primene ove terapije, u kombinaciji sa oralnom antikoagulantnom terapijom može doći do teških hemoragijskih komplikacija. **Plućna embolija** Nastaje propagacijom tromba u plućne krvne sudove i može biti fatalna. Incidenca varira od 2-3%. Faktori koji utiču na veću učestalost plućne embolije su loš Karnofski indeks, starija životna dob, hipertenzija i postojanje motornog deficita (422). Klinička slika podrazumeva tahipneju i dispneju, tahikardiju, bol u grudima. Kao inicijalna dijagnostika se primenjuje EKG, gasne analize, radiografija pluća. Zlatni standard predstavlja pulmonarna angiografija, ali se sada primenjuje CT angiografija koja je manje invazivna. U slučaju da nema značajnih hemodinamskih poremećaja lečenje podrazumeva primenu antikoagulantne terapije. Masivna embolija može zahtevati primenu trombolize i uklanjanja embolusa. **Pneumonija** Postoperativne plućne komplikacije podrazumevaju atelektazu i pneumoniju. Atelektaza je komplikacija koja nastaje zbog reverzibilnog kolapa bazalnih delova pluća, koja nastaje kao posledica ležanja. Može dovesti do razvoja pneumonije. Klinička slika pneumonije podrazumeva temperaturu, kašalj, sa iskašljavanjem, i radiografskim i kliničkim znacima konsolidacije pluća. Na učestalost utiču postojeće obstruktivne bolesti pluća, pušenje, gojaznost, starija životna dob i dugo trajanje anestezije (463). Preventivne mere podrazumevaju vežbe disanja, posturalnu drenažu sa fizikalnom terapijom. Terapija je antibiotska.

Mortalitet

Mortalitet u novijim studijama opada, na prvom mestu zbog tehničkih poboljšanja u izvođenju operacije i sada se kreće oko 1,7%. Ova učestalost je veća kod starijih pacijenata sa lošim Karnofski indeksom (452,453).

1.6.6. Značaj hirurģije u lečenju pacijenata sa multifokalnim ili multicentričnim tumorima

Glioblastom se prezentuje multiplim sinhronim lezijama u 0,5-20% slučajeva.(211). Lezije sa jasnim putevima širenja, bilo lokalno, bilo putevima bele mase, likvornim putevima se smatraju

za multifokalne (212) dok se multicentrilnim smatraju tumori koji su udaljeni, bez jasnog dokaza o načinu diseminacije (212,213). Smatralo se da predstavljaju maligniji, invazivniji oblik, sklon ka migraciji, što je povezivano sa lošijim ishodom(213). Za sada nema protokola za lečenje ovih tumora. Neki autori su predložili resekciju jednog, većeg ili simptomatskog nodusa, a nakon toga primenu radio i hemioterapije. Drugi su predlagali biopsiju zbog povećanog operativnog rizika i minimanog produžetka preživljavanja (213). Novije studije su pokazale da hirurška resekcija može imati pozitivan uticaj na preživljavanje ovih pacijenata. Salvati i sar. su pokazali da su pacijenti koji su operativno lečeni zbog jedne promene u sklopu multifokalnog rasta imali duže preživljavanje u poređenju sa pacijentima kod kojih je rađena samo biopsija (9,5 naspram 2,8 meseci). Biopsiju su imali pacijenti sa lezijama koje nisu hirurški dostupne za resekciju ili u elokventnim regijama. Na osnovu rezultata preporuka je da se kad god je to moguće ovi pacijenti operišu (215). Hassaneen i saradnici su prikazali rezultate agresivnog hirurškog pristupa, gde su u toku jedne anestezije radili multiple kraniotomije radi resekcije multifokalnog tumora (213). Pokazali su da je rizik od komplikacija i preživljavanje uporedivo sa pacijentima istih karakteristika koji su imali operaciju solitarne promene, ako je postignut isti stepen resekcije.

1.6.7. Biopsija

Iako savremeni terapijski principi podrazumevaju maksimalnu radikalnost, kao cilj hirurgije, kod određenog broja pacijenata biopsija tumora predstavlja prvi korak u daljem planiranju lečenja. Ovo je nekada slučaj kod multifokalnih/multicentričnih tumora, tumora koji zahvataju velike regije mozga i šire se po tipu gliomatoze, gliomima sa propagacijom preko srednje linije i nepristupačnim lokalizacijama. Kada se radi o površnim lezijama, indikovana bi bila otvorena biopsija. Na ovaj način se može načiniti optimalno uzorkovanje materijala za patohistološku analizu. Kod površnih lezija lokalizacija tumora je jednostavija, a stepen hirurških komplikacija je manji. Dijagnostička stereotaksična biopsija se primenjuje kod pacijenata sa malim tumorima, dubokom lokalizacijom, multiplim promenama (186). Može se uraditi u lokalnoj anesteziji. Uz primenu savremene tehnologije ova procedura može dati optimalno uzorkovanje tkiva uz mali morbiditet i mortalitet. U seriji iz Toronta, Bernstein i saradnici su ustanovili 6% stopu ukupnih komplikacija, 2% mortalitet a 8% rizik od uzimanja neadekvatnog materijala za dijagnozu(216,217). Ovi podaci su slični i u drugim serijama (218,219). Greška u dijagnozi obično se javlja

kada se visokogradusni gliom protumači kao niskogradusni. Za analizu se preporučuju frozen sekcije (220).

1.6.8. Operativno lečenje glioblastoma kod pacijenata u starijem životnom dobu.

Jedan od najvažnijih faktora vezanih za samog pacijenta, koji može značajno uticati na planiranje, kako operativnog, tako i onkološkog lečenja predstavljaju godine starosti. U svetu ne postoji saglasnost vezana za protokol lečenja pacijenta starije životne dobi. Učestalost glioblastoma raste sa godinama. U literaturi nije jasno definisana granica "starosti" i mada je generalno prihvaćeno da je granica 65 godina u nekim studijama ova granica podrazumeva i 70, pa čak i 80 godina (221). Kod pacijenata ovog životnog doba postojanje udruženih bolesti (hipertenzija, druga oboljenja kardiovaskularnog sistema, bolesti sistema za disanje, dijabetes) povećava rizik operativnog lečenja. Mnoge epidemiološke studije su pokazale da stariji pacijenti ređe budu lečeni kompletnim multimodalnim pristupom. Analiza Medicare Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) baze podataka pokazala je da pacijenti stariji od 75 godina ređe budu operisani i zračeni i dobijaju hemioterapiju u poređenju sa grupom između 65 i 74 godine starosti (222,223). U ovoj studiji nije zabeležen funkcionalni status pacijenta. Ipak starosna dob ne mora biti sama po sebi isključujući faktor kada je u pitanju operacija glioblastoma, kao i nastavak lečenja. Nekoliko studija je pokazalo da multimodalna terapija ne samo da može biti bez značajnih komplikacija, već i da može produžiti preživljavanje (224-227). I u ovoj grupi su prognostički faktori performantni status i MGMT metilacioni status (224-227). Postoji studija I nivoa dokaza da je kod pacijenata starijih od 65 godina značajno duže preživljavanje nakon operacije u poređenju sa biopsijom (228). Takođe je u nekoliko studija III nivoa dokaza potvrđeno da kod starijih pacijenata sa glioblastomom operacija doprinosi produžetku preživljavanja. U novijim studijama je praćen i stepen resekcije i njegov uticaj na preživljavanje starijih pacijenata. Može se zaključiti da je i u ovoj starosnoj grupi maksimalno radikalna hirurgija apsolutno indikovana, kod pacijenata sa dobrom performantnim statusom (KPS 70 i veći). Podaci su prikazani u tabeli.

Tabela br 7. Rezultati hirurškog lečenja glioblastoma kod starijih

Studija	Granica starosti	Broj pacijenata	Ukupno preživljavanje	Komplikacije
Whittle et al 1991	>60	63	U korist	U korist biopsije
Kelly and Hunt	>65	128	U korist	Bez razlike
Whittle et al 200211	>60	80	U korist	Bez razlike
Patwardhan et al	>59	13	Bez razlike	Bez razlike
Piccirilli et al 200613	>80	22	U korist	Bez razlike
Stark et al 200734	>60	185	U korist	Bez razlike
Barnholtz-Sloan et al	>65	1753	U korist	Bez rezultata
Combs et al 200835	>65	43	U korist	Bez rezultata
Mukerji et al 200836	>65	34	U korist	Bez razlike
Iwamoto et al	>65	394	U korist	Bez rezultata
Chaichana et al	>65	80	U korist	Bez razlike
Ewelt et al 201138	>65	103	U korist	Bez rezultata
Scott et al 201128	>70	206	U korist	Bez rezultata

Kada je u pitanju pristup operaciji, i u ovoj grupi pacijenata treba težiti ka radikalnosti, zbog veće učestalosti postojanja intracerebralnog krvavljenja kod pacijenata nakon reduktivne hirurgije. U slučaju da postoji veliki rizik od otvorene hirurgije može se razmotriti stereotaksična biopsija. Treba imati u vidu i mogućnosti adjuvantne terapije kod ove starosne dobi. Stariji pacijenti imaju lošiju toleranciju na zračnu terapiju, te je nekad neophodno pristupiti redukciji doze. Takođe češća je pojava sistemske toksičnosti kod primene hemioterapije. Temozolomid, kao prvi lek izbora se kod starijih dobro podnosi, tako da se čak predlaže kod metilisanih pacijenata starije dobi primena temozolomida, bez zračne terapije, kao nastavak lečenja.

1.7. PRINCIPI ZRAČNE TERAPIJE

Zračenje predstavlja energiju koja potiče iz radioaktivnog izvora. Može se sastojati iz elektromagnetnih talasa ili iz čestica. Čestice mogu biti elektroni, protoni i alfa čestice, dok elektromagnetni talasi mogu biti u vidu x zraka ili gama zraka (186).

1.7.1. Izvori zračenja

Kao izvori terapijskog zračenja koriste se linearni akcelerator, koji je izvor elektrona i x zračenja, kao i radioizotopi koji su izvor protona, neutrona i gama zraka. Kao izvor gama zraka koristi se radioaktivni kobalt 60. Teške čestice kao što su protoni, neutroni i alfa čestice se ponekad koriste u radioterapiji. Najčešće se upotrebljavaju protoni. Oni se generišu u ciklotronu. Protonsko zračenje omogućava bolju lokalizaciju doze i distribuciju u poređenju sa x zracima, ali zbog izuzetno velike cene nije u širokoj upotrebi. Zračenje može biti direkto ili indirektno jonizujuće. Indirektno jonizujuće zračenje je elektromagnetno zračenje (x i gama zraci), koje kada prolazi kroz sredinu bogatu vodom dovode do formiranja slobodnih radikala, koji nakon toga dovode do oštećenja DNK. Sa druge strane čestice dovode do direktnog oštećenja DNK (232).

Oštećenje ćelija koje su tretirane zračenjem može biti smrtonosno (letalno), subletalno, koje se može reparirati i kao potencijalno letalno, koje je u normalnim slučajevima letalno, ali se može reparirati u specifičnim okolnostima. Tumori koji su radiorezistentni imaju veliki kapacitet za repariranje subletalnih oštećenja (187). Doza zračenja mora biti dovoljno velika da dovede do letalnog oštećenja tumorskih ćelija, ali ne previše velika, da bi se izbeglo oštećenje zdravih ćelija. Da bi se optimalizovao efekat zračenja ukupna doza se deli-frakcionira. Ovo omogućava zdravim ćelijama koje su primile subletalnu dozu zračenja da poprave oštećenja, dok se smatra da tumorske ćelije nemaju toliku mogućnost reparacije i da ne mogu da prežive subletalna oštećenja. Između dve frakcije zračenja tumorske ćelije koje su bile u fazi ćelijskog ciklusa u kojoj su manje osetljive na zračenje prelaze u fazu deobe i u sledećoj frakciji zračenja bivaju uništene. Hiperfrakcionisanje je podela dnevne doze zračenja u više (2-3) manjih frakcija, sa ukupnim trajanjem sličnim kao kod standardnog frakcionisanja. Manjom dozom koja se daje u jednoj frakciji se postiže smanjenje kasnih efekata zračenja, tako da ukupna doza zračenja koja se daje može biti veća i na ovaj način se postiže bolja kontrola tumora. Akcelerisano

frakcioniranje je kada se smanjuje ukupno trajanje tretmana, bez značajnog smanjenja doze. Ovo se obično postiže tako što se daje više od jedne frakcije dnevno. Na ovaj način se takođe može poboljšati kontrola tumora(229, 230,231). Prisustvo tj odsustvo kiseonika značajno modifikuje efekat zračenja. U prisustvu kiseonika oštećenja se teže repariraju. Čelije koje su u hipoksiji mogu izbeći smrt nakon radijacije. U proseku je oko 10-15% tumora u hipoksiji. Hiperfrakcionisanje poboljšava efekat zračenja tako što između dve frakcije dolazi do reoksignacije hipoksične frakcije tumora. **Lekovi koji povećavaju osetljivost tumora na zračenje (radiosenzitivizatori)** Postoje dve osnovne grupe radiosenzitivizatora. To su hipoksički senzitivizatori i halogeni pirimidini. Hipoksični radiosenzitivizatori su lekovi koji se ponašaju slično kao kiseonik i onemogućavaju reparaciju oštećenja DNK koja su izazvali slobodni radikali. Do sada u kliničkim studijama nisu pokazani značajni efekti ovih lekova. Halogeni pirimidini kao što su bromodeoksiuridin i jododeoksiuridin imaju strukturu sličnu pirimidinu i ugrađuju se u DNK na njegovom mestu i na taj način slabe lanac DNK, koji postaje osetljiviji na oštećenja koja izaziva zračenje. Iako su obećavali u laboratorijskim uslovima nisu se pokazali u kliničkoj praksi (187). **Radioprotektori** Radioprotektori su lekovi koji smanju biološki efekat zračenja. Za sada je najviše upotrebljavan amifosfin, koji preuzimaju i aktiviraju zdrave ćelije više nego tumorske i ako se zračenje sprovede odmah nakon njegove primene štiti zdrave ćelije. Za sada nije našao značajniju primenu.

1.7.2. Nove tehnologije u zračenju

Trodimenzionalna konformalna zračna terapija

Pre samo nekoliko godina, većina pacijenata je tretirana konvencionalnim zračenjem. Ova tehnika se sada koristi uglavnom samo za palijaciju metastatskih promena u kostima i mozgu. Trodimenzionalna konformalna zračna terapija (3D CRT) je dizajnirana da bi se povećala preciznost zračenja, to jest da bu tumor dobio što veću, a okolna tkiva što manju dozu zračenja. Planiranje se vrši na osnovu CT pregleda endokranijuma koji se uradi pre započinjanja tretmana i na osnovu kompjuterske obrade ovog snimka se konstruiše trodimenzionalni prikaz. Fizičar ocrta tumor i kritične normalne strukture na svakom preseku i planira zračenje. Distribucija doze se može proceniti uvidom u izodozne linije i histograme doze i zapremine (187).

Intensity-Modulated zračna terapija (IMRT) je još preciznija tehnika za minimalizovanje doze koju dobija zdravo tkivo. Razlikuje se od 3D CRT u algoritmu kompjuterskog planiranja, gde se dobija veliki broj sub beamova sa varirajućim intenzitetom zračenja, što dovodi do vrlo strmih gradijenta između tumora i okolnih struktura (187).

Radiohirurgija i frakcionirana stereotaksična zračna terapija

Ove tehnologije se zasnivaju na preciznoj stereotaksičnoj lokalizaciji mete, imobilizaciji pacijenta i čestoj registraciji pacijenta dodatnim imidžingom - MRI. SRS je tretman u jednoj frakciji i upotrebljava se za promene manje od 3cm, FSRT se upotrebljava za multiple tretmane većih tumora. Uloga ovih terapija je kod glioblastoma veoma ograničena, ima primenu samo u tretmanu recidiva.

Brahiterapija se sastoji od plasiranja izvora zračenja u blizinu samog tumora. Nema značajnu primenu u lečenju tumora mozga.

Terapija česticama

U ovu terapiju spada zračenje protonima, neutronima ili drugim česticama, koje ima veći relativni biološki efekat. Zbog velike cene nije u standardnoj upotrebi.

1.7.3. Radioterapijski protokoli u lečenju pacijenata sa glioblastomom.

Kod pacijenata sa multiformnim glioblastomom zračna terapija predstavlja deo standardnog terapijskog protokola. Ona može produžiti srednje preživljavanje za 9-12 meseci. Potrebno je da se sa ovom terapijom započne 4-6 nedelja nakon operacije. Terapijska doza je 60 Gy. Eskalacija doze preko ove vrednosti nije doprinela produžetku preživljavanja, kao ni hiperfrakcioniranje, dodatak radiosenzibilizatora i proširenje polja. Pojava recidiva je u 90% slučajeva 1-3 cm od prvog žarišta.

Protokol zračenja: imobilizacija: pacijent je na leđima, sa individualnom imobilizacijom u Perspex ili termoplastičnoj masci. Moguća je i preciznija imobilizacija stereotaksičnim ramom ili mouth biteom. Za planiranje se upotrebljava CT, a kompjuterska obrada omogućava fuziju sa MRI.

Definisanje tumorskog volumena: GTV je ivica tumora koja se boji kontrastom. CTV se definiše u zavisnosti od doze i odražava stepen infiltracije, u zavisnosti od PH. Za glioblastom iznosi CTV 50 GTV +25mm, za CVT 60 GTV + 15mm., PTV, dodaje se 5mm na ivicu CTV.

Konvencionalno zračenje: Jednostavna koplanarana organizacija ili suprotna polja, koja se definišu na simulatoru od 6MV, može biti odgovarajuća za palijaciju.

Konformalno Uz upotrebu CT a za planiranje i MLC volumeni se prave tako da se izbegne što više normalnog tkiva. Obično se upotrebljava 3 zraka koja ne moraju da budu koplanarna i koja omogućavaju adekvatnu doznu distribuciju.

Kompleksno: Bolja homogenost doze se može postojati IMRT planiranjem sa polje u polje aranžmanom.

Frakcioniranje doza CTV 50 , 50 Gy u 25 frakcija, za 5 nedelja. CTV 60 , 10Gy u 5 dnevnih frakcija za 1 nedelju.

Kao neželjeni efekat zračenja može nastati radijaciona povreda mozga. Postiradijacione lezije mogu biti akutne (za vreme zračenja), subakutne ili rane odložene (do 12 nedelja nakon zračenja). i kasne (mesecima nakon zračenja)(264).

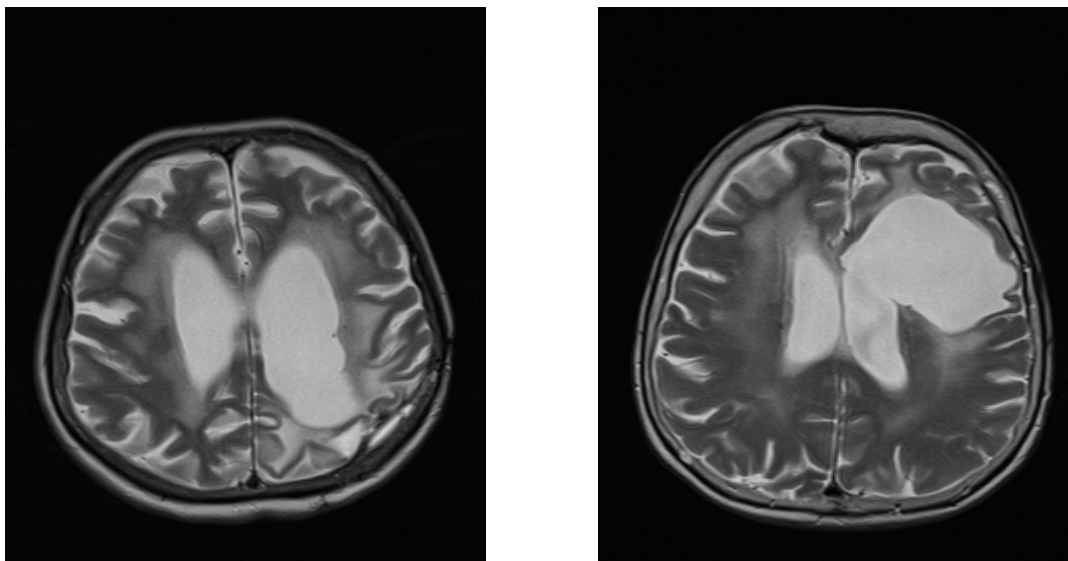
1.7.4. Akutni i subakutni radijacioni efekti:

Akutni i subakutni tipovi radijacione povrede su uzrokovani vazodilatacijom, disrupcijom krvnomoždane barijere i edemom. (265). Klinički simptomi su znaci povećanog intrakranijalnog pritiska (mučnina , povraćanje i glavobolja) ili pojava novog ili pogoršanje ranije postojećeg neurološkog deficita. Sa niskim dozama koje se sada upotrebljavaju ovi simptomi su blagi i prolazni, i leče se primenom kortikosteroida. U vreme pojave ovih simptoma MRI može pokazati postojanje edema, ali je obično normalan. U subakutnom tipu iradijacione povrede klinička slika je pospanost i malaksalost. MRI može da varira od hiperintenziteta bele mase na T2, što ukazuje na edem, do pojave novih ili uvećanje starih promena koje se boje kontrastom (266). Pojava ovih efekata zavisi od doze i zračnog polja. Obično se povuku za nekoliko nedelja a kortikosteroidi se primenjuju kod izraženih tegoba i neurološkog pogoršanja. (267).

1.7.5. Kasni radijacioni efekti

Kasni radijacioni efekti su često progresivni i ireverzibilni. Kasne radijaciono indukovane lezije su leukoencefalopatija, prava radionekroza i druge, često vaskularne lezije, kao što su lakunarni infarkti, okluzija velikih krvnih sudova, moya moya sindrom, teleangiektazije, kalcifikacije moždanog parenhim i abnormalnosti bele mase (267,268).

Leukoencefalopatija : Klinički leukoencefalopatija se karakteriše poremećajem hoda, urinarnom inkontinencijom, poremećajem memorije i mentalnom usporenošću. Tipično se leukoencefalopatija manifestuje pojačanjem T2 signala i FLAIR MRI periventrikularne bele mase, zajedno sa atrofijom. U težim slučajevima ekstezivne promene u beloju masu mogu dovesti do diseminovane nekrotizirajuće leukoencefalopatije. (269). Faktori koji ukazuju na predispoziciju za leukoencefalopatiju su udružene bolesti, kod kojih već postoji oštećenje krvnih sudova, kao što su dijabetes, hipertenzija i odmakla životna dob. (270). Konkomitantna primena HT takođe povećava mogućnost nastanka leukoencefalopatije. Najveću stopu komplikacija daje kombinacija metotreksata i WBRT, koja se primenjuje kod limfoma. (271). (Slika 32).



Slika 32. Postiradijaciona leukoencefalopatija 32 A postiradijaciona leukoencefalopatija kod pacijentkinje nakon operacije tumora temporookcipitalne lokalizacije i 32 B frontalne lokalizacije, kod obe pacijentkinje bez znakova lokalnog recidiva

Radionekroza Radionekroza je teška lokalna reakcija na radioterapiju, sa znacima oštećenja krvno moždane barijere, edemom i mas efektom na MRI. Histopatološke karakteristike uključuju nekrozu, edem, gliozu, i dodatno zadebljanje endotela, hijalinizaciju, fibrinoidne depozite, trombozu i okluziju krvnih sudova. Ponekad su prisutne hemoragija i kalcifikacije. Na histološkim preparatima nekroza je isprepreletana sa tumorskim ćelijama, nepoznate vijabilnosti. (270). Radionekroza se javlja oko 3-12 meseci nakon zračne terapije, ali može se javiti i kasnije. (266,272). Kod odraslih je prijavljena incidenca nekroze oko 3-24%. Incidenca je povezana sa dozom, dnevnom dozom i površinom mozga koja je zračena. Učestalost nekroze raste nakon što se doza uveća preko 65Gy u dnevnim frakcijama 1,8-2 Gy. (273). Postoji rizik od 5% od pojave radionekroze u 5 godina nakon zračenja, kada se 50Gy primeni na 2/3 mozga ili 60 Gy na 1/3 mozga. (274). Ovaj rizik je možda potcenjen, jer pacijenti sa tumorima mozga često žive kratko, da bi ispoljili kasne efekte. Kod pacijenata koji su lečeni zračenjem zbog promena koje imaju bolju prognozu (leukemija kod dece), zabeležena je mnogo veća incidenca (275,276). Dodatni faktor je velika doza po frakciji (veća od 2,5Gy) (273), intersticijalna brahiterapija i stereoteksična radiohirurgija (278), reidarijacija (279,280), i kombinovana radiohemioterapija (270).

Klinički tok radionekroze je varijabilan. Pacijenti mogu da imaju fokalni motorni deficit, ali i znake povišenog intrakranijalnog pritiska, ali mogu biti i asimptomatski. nekad je neophodna i hirurška intervencija i mogu biti fatalne, ali nekad dolazi do spontane rezolucije,.

Radionekroza se javlja najčešće na mestu koje je primilo najveću dozu zračenja, obično na mestu gde se nalazio tumor. Najveći broj lezija se boji kontrastom na T1 imidzingu i ne može se standardnim metodama razlikovati od progresije tumora. Na T2 solidni deo radijacione nekrotične mase ima nizak intenzitet signala, a centralna nekrotična komponenta ima povećan intenzitet signala. (266). Predilekciono mesto za radionekrozu je periventrikularna bela masa. Ova pozicija je možda posledica lošije vaskularizacije ove regije. Ređe se nekroza javlja udaljeno od ležišta tumora, u drugoj hemisferi ili subependimalno. (266) Može se javiti i oštećenje kranijalnih nerava, posebno vulnerabilni su optički nervi.

1.8. PRINCIPI HEMIOTERAPIJE

Hemoterapija je deo multimodalnog tretmana tumora mozga, uz hirurgiju i zračnu terapiju. Može se primenjivati nakon postavljanja dijagnoze, pre drugih vidova terapije -neoadjuvantno, paralelno sa drugom terapijom (konkomitantno) ili adjuvantno, nakon operacije i zračne terapije. **Kliničke studije** Multififormni glioblastom i dalje predstavlja smrtonosnu bolest. Intezivno se radi na novim terapijama, ali za razliku od drugih lokalizacija za sada nije bilo značajnijih rezultata. Da bi novi lekovi bili primenjeni kao standardni tretman, neophodno je da prođu preklinička i klinička ispitivanja. **FAZA 1** se sprovodi na malom broju pacijenata i dizajnirana je da se utvrdi toksičnost i maksimalna doza. Kada se utvrdi odgovarajuća početna doza započinje se **FAZA 2**, da bi se procenio terapijski odgovor na većoj grupi pacijenata. Ako su faza 1 i faza 2 pokazale odgovarajuće rezultate prelazi se na **FAZA 3**, kada se pacijenti randomizuju radi poređenja u grupe sa standardnim i novim tretmanom.

Citocitostatici su hemijske supstance koje mogu inhibirati rast tumora ubijajući tumorske ćelije. Njihovo dejstvo se zasniva na osobini tumorskih ćelija da se brže dele od normalnih. Ove supstance su nespecifične i neminovno deluju i na zdrave ćelije, dovodeći do nuspojava (mijelosupresija, alopecija).

Hemoterapija se definiše kao primena farmakološkog agensa, sa ciljem da se uništi tumorska ćelija ili da se zaustavi njen rast. *Neki citostatici deluju samo u određenim trenucima ćelijskog ciklusa* (cell-cycle specific). Kod tumora mozga aktivno deleća porcija tumorskih ćelija je relativno mala (<30%).(187) Zbog toga je potrebna učestala primena citostatika. Osim ovoga specifičnost vezana za CNS je postojanje krvno moždane barijere (187). Ona se sastoji od tight junctions između endotelnih ćelija krvnih sudova mozga. Molekuli veći od 40 kDa koji nisu liposolubilni ne mogu da prođu kroz ovu barijeru. Iako se smatra da je krvno moždana barijera narušena u delovima tumora koji se prebojavaju kontrastom, to nije dovoljno da se postigne zadovoljavajuća koncentracija velikih, hidrosolubilnih molekula u tumoru. Takođe, ćelije koje su najvažnija meta za citostatike se često nalaze izvan granica prebojavanja kontrastom. Glioblastom je izrazito heterogen tumor. Neki njegovi delovi mogu biti osetljivi na citostatik, dok su drugi rezistentni. Ovi rezistentni delovi vrlo brzo mogu postati dominantna populacija. Otpornost na lek može biti urođena ili stečena. Na primer P glikoprotein može delovati kao

pumpa koja odstranjuje molekule lekova nazad kroz krvno moždanu barijeru. O6-alkilguanin-DNK alkiltransferaza (O6-AGAT) je enzim koji otklanja alkil grupu sa O6 pozicije guanina, i tako doprinosi rezistenciji tumora na alkilirajuće agense (187).

1.8.1. Najčešće upotrebljavani citostatici

Temozolomid, prokarbazin i dakarbazin

Temozolomid je derivat dakarbazina (DITC). Pogodan je za oralnu primenu. In vivo se metaboliše u aktivni oblik. Deluje kao alkilirajući agens, koji dovodi do metilacije O6 pozicije guanina. Ima aktivnost kod visokogradusnih ali i niskogradusnih glioma, kao adjuvantna terapija a i pri pojavi recidiva (12,233). Toksičnost se ispoljava kao slabost, glavobolja, konstipacija, mučnina, povraćanje i mijelosupresija. Dobro se toleriše u poređenju sa drugim lekovima. S obzirom na efikasnost i dobar profil toksičnosti postao je prva linija hemioterapije za gliome. Prokarbazin i DITC su agensi koji metilišu i dovode do lomljenja lanca DNK. Prokarbazin se primenjuje oralno. Njegov aktivan metabolit deluje kao ciklus nespecifičan agens koji inhibira sintezu DNK, RNK i proteina. Kao nuspojave ima slabost, mučninu, povraćanje, mijelosupresiju i osip. Takođe se ponaša i kao MAO inhibitor, pa je neophodno da pacijenti izbegavaju hranu koja sadrži tiramin. Daje se kao monoterapija, ali češće u kombinaciji sa CCNU i vinkristinom (PCV). Pokazao je visoku aktivnost kod malignih i niskogradusnih glioma, PNETa i primarnog CNS limfoma (234,235).

Nitrozouree, BCNU i CCNU

Ovi lekovi su godinama bili osnovna terapija za lečenje glioma (236,237). Mehanizam dejstva je alkiliranje guanina, adenina i citozina. BCNU se daje intravenski, a CCNU oralno. Toksičnost se ispoljava u vidu slabosti, mučnine, povraćanja, mijelosupresije i dozno zavisne plućne fibroze. Upotrebljavaju se u lečenju malignih i niskogradusnih glioma, PNETa i nešto manje, ependimoma.

Platinum grupa

Karboplatin i cisplatin su ciklus nespecifični agensi koji alkiliraju N7 poziciju guanina. (238). Primjenjuju se intravenski. Ne prolaze zbog hidrosolubilnosti kroz intaktnu krvno moždanu barijeru, ali ima odgovora u pojedinim CNS tumorima, verovatno zbog intratumorskog oštećenja krvno moždane barijere. Toksičnost karboplatine uključuje slabost, mučninu, povraćanje i mijelosupresiju. Cisplatin ne uzrokuje mijelosupresiju ali ispoljava ototoksičnost, nefrotoksičnost i perifernu neuropatiju. Mogu da se koriste kao mono i kombinovana terapija. Pokazuju aktivnost protiv malignih glioma, PNET, ependimoma i tumora germinativnih ćelija.

Vinca alkaloidi i epipodofilotoksini

Ovi lekovi dovode do poremećaja formiranja deobnog vretena. Daju se intravenski i teško prolaze kroz krvno moždanu barijeru (239). Toksičnost je primarno neurološka (periferna neuropatija) i konstipacija. Vinblastin se retko daje kod CNS tumora. Vinkristin se često koristi u kombinaciji sa prokarbazinom i CCNU (PCV). Ima aktivnost kod malignih glioma, PNET a , niskogradusnih glioma, ependimoma i primarnih limfoma CNS a. ***Epipodofilotoksini*** kao VP16 (etoposide) inhibiraju topoizomerazu II i dovode do razaranja DNK. Ispoljavaju toksičnost u vidu: mučnine, povraćanja, periferne neuropatije i mijelosupresije. Češće se koristi kod pedijatrijskih tumora.

Kamptotecin derivati kao što je topotekan i CPT-11 (irinotekan) su inhibitori topoizomeraze I i dovode do lomljenja lanca DNK. ***Irinotekan*** pokazuje aktivnost protiv malignih glioma u ranim kliničkim studijama (240).

Taksani kao što su paklitaksel i docetaksel sprečavaju formiranje mikrotubula. Nisu pokazali aktivnost protiv glioma.

Nitrogen mustards dovode do formiranja reaktivnog karbonijum jona koji dovodi do oštećenja DNK. Ovoj grupi pripadaju ciklofosamid, melfalan, izosfamid, hlorambucil i mehlortamin. Ciklofosamid je pokazao slabu aktivnost kod rekurentnih malignih tumora mozga.

Antraciklini

Antraciklini (antitumorski antibiotici) su nespecifični za fazu ćelijskog ciklusa i utiču na sintezu DNK, RNK i proteina. U voj grupi su doksorubicin, daktinomicin, bleomicin i plikamicin. Loše prolaze hematoencefalnu barijeru i imaju malu ulogu u lečenju tumora CNSa.

Antimetaboliti

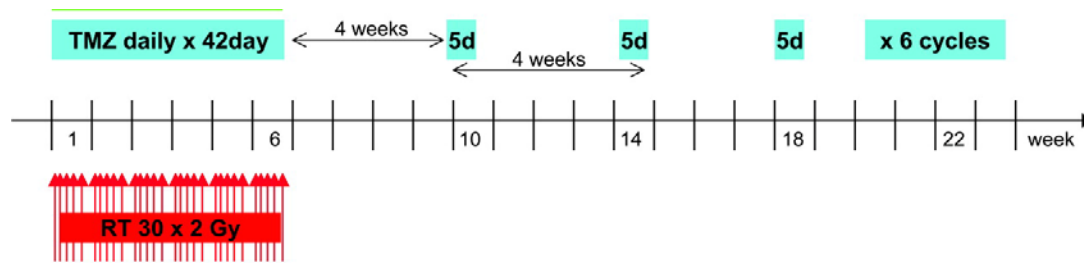
Metotreksat je analog folne kiseline specifičan za S fazu. Upotrebljava se u lečenju limfoma CNSa, kod leptomenimgealnih metastaza i pedijatrijskog PNETa. Citarabine je analog pirimidina, specifičan za S fazu. Ima iste indikacije kao metoreksat.

Lekovi koji usporavaju rast tumora ne dovodeći direktno do ćelijske smrti

Cis-Retinoična kiselina je analog vitamina A. Pokazuje skromno dejstvo u vidu usporavanja rasta glioma. Daje se u kombinaciji sa klasičnim citostaticima. ***Talidomid*** deluje na mehanizmu antiangiogeneze. Ima skromno dejstvo kod glioma, daje se uz standardnu terapiju. ***Tamoxifen*** je antiestrogen, u visokim dozama inhibira protein kinazu C i ima skromnu aktivnost u lečenju malignih glioma.

1.8.2. Standardni hemioterapijski protokol u lečenju glioblastoma

Prva linija hemioterapije u lečenju glioblastoma podrazumeva primenu temozolomida, nakon što je Stupova serija pokazala produženje srednjeg preživljavanja sa 12.1 na 14.6 meseci i uvećanje 2- godišnjeg preživljavanja sa 10.4% na 26.5% (12). Režim primene podrazumeva konkomitantnu primenu temozolomida sa zračenjem, u dozi od 75 mg/m²/d a nakon toga 6 ciklusa adjuvantnog temozolomida u dozi od 150-200 mg/m², 5 dana svakog ciklusa od 28 dana (Slika br)(12). Ne postoji trenutna saglasnost u literaturi, vezano za drugu liniju hemioterapije.



Zračna terapija, 60 Gy za 6 nedelja na zapreminu tumora i margine 2- 3cm
 Za vreme zračenja (konkomitantno)Temozolomid, 75mg/m² dnevno, i za vreme vikenda, do 49 dana, primena 1-2 sata pre započinjanja zračenja, a pre podne danima kada nema zračenja
 Održavanje (adjuvantna primena): 150-200mg/m² dnevno,u ciklusima od 5 dana, do ukupno 6 ciklusa

Slika 33. Šematski prikaz protokola za primenu temozolomida

Glioblastomi su izrazito otporni na tretman, i to zbog:

1. lošeg dostavljanja leka u tumor zbog delimično očuvane krvno moždane barijere i visokog intersticijalnog pritiska
2. nestabilnosti genoma, koja se odlikuje tačkastim mutacijama, gubitkom heterozigotnosti, delecijama, amplifikacijama gena i epigenkim mehanizmim, što dovodi do genotipske i fenotipske heterogenosti i pojave ćelija koje su rezistentne na tretman.
3. inavazivnih osobina ćelija glioblastoma, da se pružaju putevima bele mase, prema korpus kalozumu, moždanom stablu i čak do kičmene moždine, gde je krvno moždana barijera u potpunosti intaktna.
4. prisustva neural stem like tumorskih ćelija, koje se mogu prilagođavati i razvijati otpornost na tretman.
5. zadržavanja enzima koji repariraju DNK oštećenja koja je prouzrokovala hemo i radioterapija (187).

Imajući u vidu prosečno preživljavanje kod pacijenata sa multiformnim glioblastomom, koje i nakon uvođenja temozolomida ostaje ispod 18 meseci, a najčešće do pojave recidiva tj progresije dolazi lokalno (kod 90% pacijenata recidiv je lokalizovan unutar 2 cm od lokalizacije prvobitne lezije), razmatrano je uvođenje lokalne primene lekova. Sistemska hemioterapija je ograničena

zbog dozno zavisnih sistemskih toksičnih efekata. Takođe kod većeg broja postoji ograničenost zbog loše propustljivosti kroz hematoencefalnu barijeru, krvno likvornu barijeru i krvno tumorsku barijeru. Zbog ovoga su do sada u lečenju korišćeni samo mali liposolubilni molekuli – nitrozouree, kao i alkilirajući agensi-temozolomid. Razvijeno je nekoliko pristupa da bi se zaobišla hematoencefalna barijera, kao što su povećanje permeabilnosti i disrupcija hematoencefalne barijere i intraarterijska primena citostatika (187).

Povećanje permeabilnosti krvno moždane barijere Prolazak kroz krvno moždanu barijeru hidrofилnih molekula se može povećati vezivanjem ovakvih molekula za nosilac koji može da prolazi krvno moždanu barijeru. Takođe se lek može vezati i za antitelo koje prolazi krvno moždanu barijeru vezivanjem za specifične receptore (187). Narušavanje krvno moždane barijere se može postići primenom manitola, koji povećava permeabilitet akutnom dehidratacijom endotelних ćelija i proširenjem prolaza između ćelija ili vazoaktivnim molekulima kao što je bradikinin ili njegov analog RMP 7 ili IL 2. Ovakav način primene ima prednost kod lekova koji se, kada jednom prođu krvno moždanu barijeru vezuju za tumor i ne prolaze nazad u krvotok. Dok manitol deluje na zdravu krvno moždanu barijeru, RPM 7 selektivno utiče na krvno tumorsku barijeru. Primena ovih lekova sa citostaticima koji ne prolaze krvno moždanu barijeru u studijama kod rekurentnih malignih glioma do sada nije dovelo do poboljšanja preživljavanja.(187).

Intraarterijska primena leka Direktna intraarterijska primena leka, kad se koristi krvni sud koji ishranjuje ciljani organ doprinosi primeni viših koncentracija leka u toku prvog prolaska kroz cirkulaciju, tako da ovak način primene ima najvažniju primenu kod tumora sa malim krvnim protokom, kod lekova sa visokim i brzim klirensom iz plazme, ili kada se lek vezuje za druga tkiva. Nakon prvog prolaska kroz tkivo tumora lek se vraća u sistemsku cirkulaciju i nakon toga ima istu farmakokinetiku kao da je aplikovan intravenski. Dizajniranjem mikrokatertera ovakva primena lekova je znatno jednostavnija, ali za sada nema podataka o poboljšanju efikasnosti nakon intraarterijske primene kod lekova koji se primenjuju u lečenju malignih glioma.

Lokalna primena leka Na ovaj način se prevazilazi problem krvno moždane barijere i omogućava direktna primena leka uz pomoć plasiranja katetera u tumor, dok se uz pomoć Omaja

rezervoara lek aplikuje u bolusima. Na ovaj način su aplikovani mutirani herpes simpleks virus i mitoxantron, kao i mnoge druge supstance, ali sa varijabilnim uspehom (241).

Postoje dva glavna ograničenja za ovakvu primenu leka, kao prvo mali volumen distribucije jer je primarni način širenja leka difuzija, kao drugo neurotoksičnost. Konektovanjem na pumpu koja ubrizgava lek pod pritiskom može se pojačati difuzija leka. Ovaj mehanizam primene se naziva *convection enhanced delivery*

Polymer Based Delivery Dostavljanje leka uz pomoć polimera (implantable nonbiodegradable ethylene vinyl acetate (EVAc) koji može da otpušta postepeno male molekule opisan je 1976. (Langer and Folkma). (242) Stepen difuzije leka zavisi na prvom mestu od hemijskih osobina samog leka, što uključuje molekularnu težinu, naelektrisanje i rastorljivost u vodi. Biodegradabilni sistem polimera se razlaže pri kontaktu sa vodom i oslobađa lek. Razgradnja polimera se može podesiti na vremenski period od 1 dana, do nekoliko godina menjanjem strukture polimera (243). Sistemska primena nitrozourea, niskomolekularnih liposolubilnih alkilirajućih lekova, koji prolaze krvnomoždanu barijeru i dokazano su aktivni u lečenju malignih glioma (244), je ograničena relativno kratkim vremenom raspada i značajnom sistemskom toksičnošću, sa mijelosupresijom i plućnom fibrozom. Zbog toga je BCNU ugrađen u polimere (Gliadel Wafer, Eisai). 1996.g. je Gliadel odobren od strane FDA. U prospektivnoj randomizovanoj duplo-slepoj studiji koja je obuhvatala 32 pacijenta sa novodijagnostikovanim malignim gliomom, kod kojih je Gliadel plasiran u toku prve operacije srednje preživljavanje je bilo 58 nedelja u BCNU grupi i 40 nedelja u placebo grupi, jednogodišnje preživljavanje je bilo 63% u BCNU i 19% u kontrolnoj grupi, a dvogodišnje preživljavanje je bilo 31% naspram 6% a trogodišnje preživljavanje 25% naspram 6% u kontrolnoj grupi (245). Kao neželjeni efekti u grupi kod koje su plasirani BCNU wafeli učestaliji su bili infekcija, intrakranijalna hipertenzija i likvoreja (246,247). Iako se rezultati različitih studija ne podudaraju, samo je Gliadel (BCNU wafer) pokazao produženje preživljavanja kod novodijagnostikovanog glioblastoma, kada se primenjuje zajedno sa Stupovim protokolom. Ovo je neophodno testirati u studiji faze 3. Konvekcijom pojačana difuzija leka do sada nije pokazala značajne rezultate. (187)

1.9. PROCENA ODGOVORA NA TERAPIJU

1.9.1. Macdonald kriterijumi

Procena terapijskog odgovora u lečenju glioblastoma se trenutno zasniva ili na trajanju ukupnog preživljavanja pacijenta ili kod pacijenata sa recidivom, na radiografskoj proceni terapijskog odgovora i PFS. (187). Progresiju bolesti možemo definisati na osnovu neuroradiološke prezentacije, što je najčešće i slučaj, ili na osnovu kliničkog statusa pacijenta. Baseline MRI je potrebno uraditi 24-48 sati nakon operacije, i ne kasnije od 72 sata. U suprotnom interpretacija rezultata je izrazito otežana postojanjem razvijenih postoperativnih promena, koje se nakon ovog vremena prebojavaju kontrastom, te ih nije moguće u potpunosti razlikovati od ostatka tumora. Smatra se da se ovakve promene povlače nakon 12 nedelja. Prvi posterapijski MR endokranijuma potrebno je uraditi 4-6 nedelja nakon završetka hemoiradijacije, a nakon toga na 3-mesečnom nivou. Macdonald i sar su 1990.g. publikovali kriterijume za procenu terapijskog odgovora kod pacijenata sa visokogradusnim gliomom (248), koji su sumirani u tabeli 8. Ovi kriterijumi su obezbedili objektivnu radiološku procenu i bazirani su bili primarno na CT pregledu i dvodimenzionalnom merenju tumora (249,250). Oni su takođe uzimali u obzir upotrebu kortikosteroida i promene u neurološkom statusu pacijenta. Macdonald kriterijumi su korišćeni u mnogim kliničkim studijama. Iako je originalno dizajniran za CT pregled, s obzirom na to da je MRI pregled endokranijuma postao zlatni standard u praćenju tumora, u upotrebi je MR pregled endokranijuma a pod lezijom se podrazumevaju promene koje se boje kontrastom(251).

Tabela 8. Macdonald kriterijumi za procenu terapijskog odgovora kod pacijenata sa visokogradusnim gliomima

Odgovor	Kriterijum
Kompletan odgovor	<p>Neophodno je sve od navedenog:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. kompletno povlačenje svih merljivih i nemerljivih lezija koje se boje kontrastom, sa održanjem od najmanje 4 nedelje 2. bez novih lezija 3. bez primene kortikosteroida 4. stabilan ili bolji klinički status
Parcijalni odgovor	<p>Neophodno je sve od navedenog:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 50% smanjenja u poređenju sa baseline pregledom u zbiru perpendikularnih dijametara svih merljivih lezija, sa održanjem od najmanje 4 nedelje 2. bez novih lezija 3. stabilna ili redukovana doza kortikosteroida 4. stabilan ili bolji klinički status
Stabilna bolest	<p>Neophodno je sve od navedenog:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ne kvalifikuje se za kompletan odgovor, parcijalni odgovor ili progresiju 2. stabilan klinički
Progresija	<p>Potreban je makar jedan od kriterijuma:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. uvećanje zbira perpendikularnih dijametara lezija koje se boje kontrastom 2. nova lezija 3. kliničko pogoršanje

Ograničenja McDonaldovih kriterijuma

Iako su i dalje standard za procenu terapijskog odgovora postoje ograničenja u primeni McDonald kriterijuma (249,251). Ona podrazumevaju teškoće u merenju tumora iregularnog oblika, razlike koje potiču od osobe koja opisuje MRI, promene koje se ne boje kontrastom se ne razmatraju, nema kriterijuma za procenu kada postoje multifokalni tumori, teškoće pri merenju promene, kada postoji rubno prebojavanje hirurškog kavuma, ili ciste, tj. da li i sam kavum treba uključiti u merenje. Prema MacDonalldovim kriterijumima uvećanje prebojavanja kontrastom veće od 25% se smatra progresijom i nakon toga bi trebalo pristupiti promeni tretmana. Ipak prebojavanje kontrastom nije specifično i ono jasno reflektuje samo disrupciju krvno moždane barijere, bez obzira na uzrok. Promena u prebojavanju kontrastom se može javiti i kao posledica zračenja, promene u dozi kortikosteroida, primene antiangiogenih lekova, postoperativnih promena, subakutne ishemije, epileptičkih napada (253-257).

Greška u izostavljanju merenja dela tumora koji se ne boji kontrastom. Glioblastom je izrazito infiltrativan tumor a ekstenzija ćelija glioblastoma je daleko izvan zone koja se prebojava kontrastom. Ova zona infiltracije se može prikazati na T2W I FLAIR sekvenci, ali se ne može jasno ralikovati od zone peritumorskog edema, kao i od zone postiradijacione leukoencefalopatije. Nakon uvođenja antiangiogene terapije primećeno je da pacijenti koji inicijalno imaju smanjenje zone koja se boji kontrastom imaju progresivno uvećanje hiperintenzne zone na T2W sekvenci, koja ukazuje na uvećanje infiltrativnog dela tumora (263). Zbog velikog broja diferencijalnih dijagnoza tačna procena progresije je teška, a na nju mogu ukazati postojanje zbrisanih sulkusa, ventrikularne kompresije i zadebljanja korpusa kalozuma i lokalizacija izvan zračnog polja. Progresija dela tumora koji se ne boji kontrastom je obično povezana sa kliničkim pogoršanjem, kada je i samo kliničko pogoršanje kriterijum za progresiju bolesti.

1.9.2. RANO kriterijumi

Zbog ograničenja koje imaju Macdonald kriterijumi, postoji međunarni naponi da se unapredi procena terapijskog odgovora. RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) radna grupa

se sastoji od neuroonkologa, neurohirurga, radioterapeuta, neuroradiologa, neuropsihologa i eksperta u proceni kvaliteta života.

Standardizacija definicija imidžinga Specifične lezije se moraju pratiti i praviti poređenje i zona koje se prebojavaju kontrastom i onih koje se ne boje kontrastom. Veličina lezije koja se boji kontrastom se meri u dve dimenzije (maksimalni promeri).

Merljive lezije se definišu kao dvodimenzionalno prebojavanje kontrastom, sa jasno definisanim ivicama na CTu ili MR pregledu, sa dva perpendikularna dijametara od bar 10mm, koji se prikazuje na najmanje 2 aksijalna preseka, koji su napravljeni na 5mm. Kao kod RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) verzije 1.1, u slučaju da je MRI urađen na tanjim presecima, veličina merljivih lezija bi trebala da bude najmanje duplo veća od debljine preseka (263). Merenje tumora oko cistične šupljine koja je nastala nakon resekcije tumora je posebno zahtevno. U principu bi ove lezije trebalo smatrati nemerljivim, osim ako postoji nodus promera većeg od 10 mm. Nemerljive lezije su one koje se mere samo u jednoj dimenziji, mase nejasno definisanih ivica ili lezije manje od 10mm.

Ako postoje **multiple lezije** koje se boje kontrastom, najmanje 2 najveće lezije bi trebalo meriti, a nakon toga izračunati zbir proizvoda perpendikularnih dijametara, kao što se predlaže u RECIST 1.1.10 Kod pacijenata kod kojih se prati više lezija, u slučaju da je jedan broj stabilan ili u regresiji, a druge se jasno uvećavaju ili se pojavila nova lezija ovo se smatra za progresiju (tabela9)

Tabela 9 Kriterijumi za procenu terapijskog odgovora koji kombinuje MRI i kliničke faktore (RANO) (263).

<p>Potpuni odgovor (complete response) CR</p>	<p>Neophodno je sve:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. kompletan nestanak svih merljivih i nemerljivih lezija koje se boje kontrastom, koji se održava najmanje 4 nedelje 2. da nema novih lezija 3. Da su lezije koje se ne boje kontrastom (T2/FLAIR) stabilne ili u poboljšanju 4. Pacijent ne sme da bude na kortikosteroidnoj terapiji 5. Kliničko stanje pacijentat mota da bude stabilno ili u poboljšanju
<p>Delimičan odgovor:</p>	<p>Potrebno je sve od navedenog:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 50% smanjenja u poređenju sa baseline zbirom proizvoda svih merljivih lezija koje se održava najmanje 4 nedelje 2. Nema progresije nemerljivih promena, nema novih lezija, stabilne ili u smanjenju promene na T2/FLAIR sekvencama 3. Na istoj ili manjoj dozi kortikosteroida u poreženju s baseline 4. Stabilni ili u kliničkom oporavku
<p>Stabilna bolest (Stable disease) SD</p>	<p>Zahteva sve od navedenog:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ne uklapa se u kompletan odgovor,

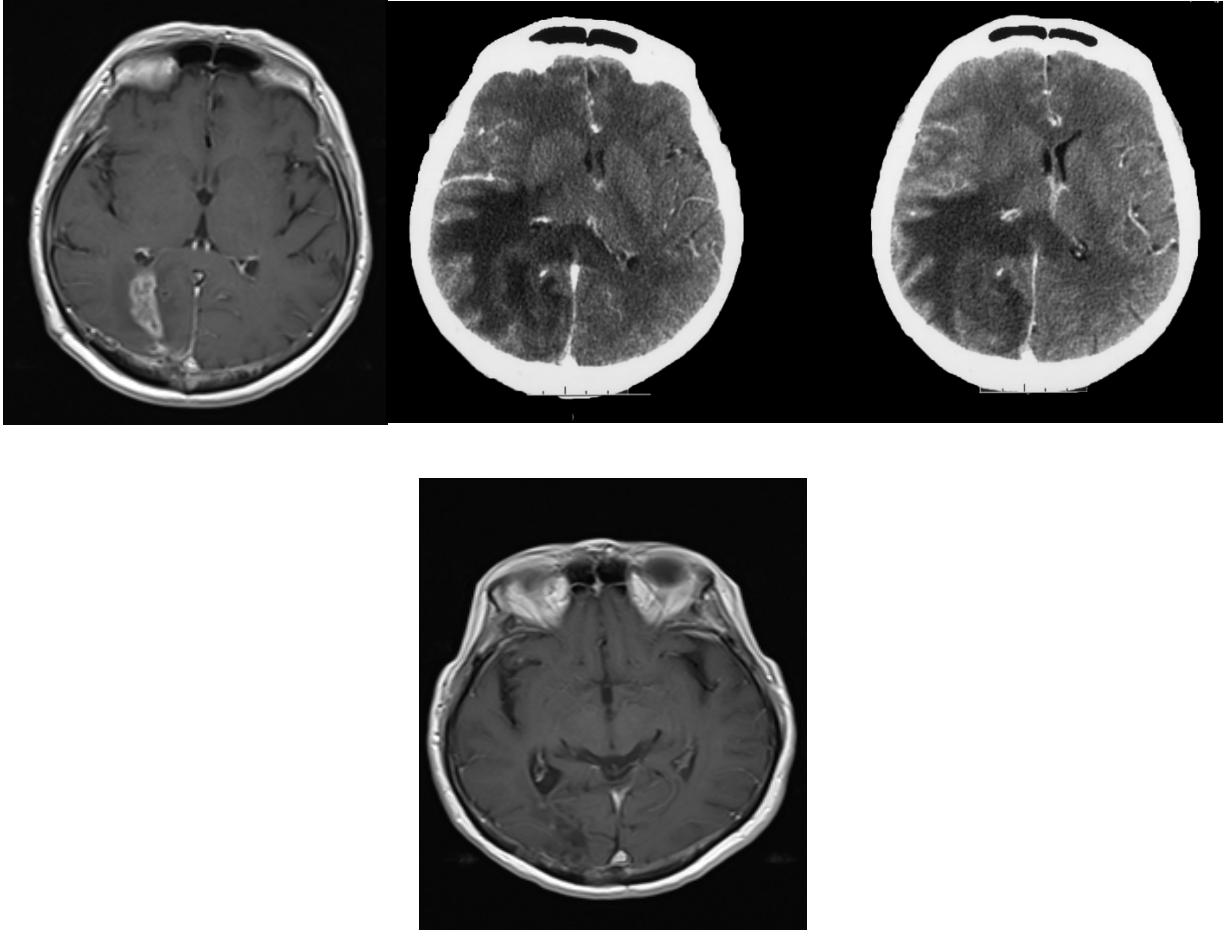
	<p>parcijalni odgovor ili progresiju</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Stabilna veličina promena koje se ne prebojavaju (T2/ FLAIR) 3. Ista ili manja doza kortikosteroida u poređenju sa baseline
<p>Progresija bolesti (Progressive disease) PD</p>	<p>U slučaju da je makar jedan kriterijum ispunjen:</p> <p>25% uvećanja u proizvodi perpendikularnih dijametara lezija koje se prebojavaju kontrasto, u poređenju sa najmanjim promerom lezije, koji je izmeren ili na baseline skenu ili na skenu sa najboljim odgovorom</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. na stabilnoj ili dozi kortikosteroida kojase uvećava <p>Značajno uvećanje lezija koje se ne boje kontrastom u T2/FLAIR sekvencama</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Bilo koja nova promena 5. Kliničko pogoršanje koje se ne može objasniti drugim uzrokom osim tumorom

1.9.3. Pseudoprogresija

Jedna od najvećih promena u Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) kriterijumima je prepoznavanje radiološkog kriterijuma pseudoprogresije (263). Pseudoprogresija podrazumeva nastajanje nove lezije koja se boji kontrastom, kod pacijenata nakon hemioradijacije, koja se nalazi u zračnom polju i koja nestaje bez promene terapije. Smatra se da ove promene nisu posledica postojanja tumora, već postterapijskih sekvela. Histološka analiza kod pseudoprogresije pokazuje amorfnu nekrotično tkivo i hijaline krvne sudove. Prvi je ove alteracije opisao Hofman i saradnici (302) 1979.g. kod pacijenata koji su lečeni radioterapijom i karmustinom, i u intervalu od 8 nedelja su imali CT ili MRI sken. Unutar 18. nedelja nakon zračenja 49% pacijenata je imao deterioraciju koja je ukazivala na progresiju tumora. U 28% slučajeva je došlo do spontane regresije ovih promena. Vreme regresije je bilo od 4 do 8 nedelja. Kako vreme oporavka odgovara vremenu obnavljanja mijelina postavljena je teorija da ove promene odgovaraju demijelinizaciji. Drugu teoriju je dao Pratt i sar (303) koji je u uzorku pacijenta koji je reoperisan pokazao postojanje nekroze i endotelijalne proliferacije. Protiv demijelinizacije kao mehanizma govori i to da u drugim demijelinizujućim oboljenjima nema nekroze (304). Nekroza je kod pacijenata koji su metilisani verovatno posledica radiohemoterapije. Chakravati i sar (305), su pokazali da zračenje i temodal deluju istim mehanizmom indukcije lezije DNK, koja se u nedostatku aktivne forme MGMT ne obnavlja. Ovakvo dejstvo je udruženo i može da se smatra kao radionekroza, jer predstavlja kombinovano dejstvo radio i hemioterapije i ukazuje na efikasnost tretmana. Verovatno je osnova njenog nastanka izražena lokalna reakcija tkiva na terapiju sa inflamatornom komponentom, edemom i poremećajem hematoencefalne barijere (258-262). Može biti praćena pogoršanjem kliničkog statusa i simptoma i prema nekim studijama češće se javlja kod pacijenata sa metilisanim promotrom MGMT gena. (262). Kada se pogrešno protumači kao progresija dovodi do preranog prekida terapije. Ograničava vrednost PFS kao krajnje tačke lečenja sem ako ne postoji uslov o histološkoj potvrdi progresije. Ima veliki značaj i kod pacijenata koji su u kliničkim studijama za lečenje recidiva glioblastoma. Ako se pacijent u ovu studiju uključi sa pseudoprogresijom daće lažne rezultate o postojanje odgovora na ispitivani lek. I uz trenutno dostupne savremene metode nije moguće na osnovu neuroradiološkog nalaza postaviti definitivnu dijagnozu pseudoprogresije (282-286). Definitivna dijagnoza može se uspostaviti samo daljim praćenjem ili patohistološkom verifikacijom. Zbog

toga RANO kriterijumi dozvoljavaju da se ako se unutar prvih 12 nedelja nakon hemoiradijacije javi neuroradiološka progresija, ona se tako klasifikuje ako je većina lezije van zračnog polja. (iza high-dose regije ili 80% izodoze), ili ako se patohistološki dokaže progresija bolesti. (262). Kod pacijenata kod kojih postoji promena koja odgovara pseudoprogresiji indikovano je češće praćenje (MRI na 4 nedeje). Iako se učestalost pseudoprogresije u radovima kreće i do 50% (278), kriterijumi nisu u potpunosti usaglašeni, a jedno od najvećih neslaganja je da li lezije koje su stabilne, a nisu se povukle treba shvatiti kao pseudoprogresiju. U slučaju da se ne može jasno dijagnostikovati da li se radi o pseudoprogresiji ili progresiji potrebno je da pacijent nastavi sa terapijom. Velika je razlika u incidenci pseudoprogresije i ona varira između 12 i 64% (288) u studijama koje imaju mali broj pacijenata. Chamberlain i saradnici su u seriji od 51 pacijenta koji su reoperisani unutar 6 meseci nakon hemoiradijacije kod 14% na patohistološkim preparatima ustanovili postojanje nekroze. Incidencija pseudoprogresije je najveća unutar prve 4 nedelje, a nakon toga opada. ***Pseudoprogresija nakon 12 nedelja*** Iako je prema RANO kriterijumima definisano da se javlja unutar 12 nedelje, nekoliko studija je pokazalo da se pseudoprogresija može videti i nakon ovog perioda (288). Chaskis i saradnici(289). su u kohorti od 25 pacijenata našli 3 pacijenta sa pseudoprogresijom 2, 4 i 6 meseci nakon završetka radiohemioterapije. Oni nisu definisali ni jedan slučaj neposredno nakon završetka radiohemioterapije i zaključili da se pseudoprogresija može javiti u toku 6 meseci nakon završetka hemoiradijacije. U seriji Stuplicha i saradnika (290) otkrivna su 3 pacijenta sa pseudoprogresijom u 10, 19 i 39 nedelji. Slični zaključci su doneti u studiji Radbruch et al. (288). Na osnovu rezultata ove studije smatra se da vremenski limit za definisanje pseudoprogresije treba da se promeni.

Neophodno smanjenje kontrastnog pojačanja za definisanje pseudoprogresije Za sada nema saglasnosti da li pseudoprogresija treba da se ograniči na pacijente kod kojih su lezije imale značajnu redukciju i koje su se potpuno povukle, ili i lezije kod kojih nije evidentirana dalja progresija. RANO kriterijumi obuhvataju samo lezije koje su se smanjile, ali većina studija i one koje su ostale stabilne. (263). Mala učestalost potpune rezolucije pseudoprogresije ukazuje na to da mehanizam njenog nastanka nije samo privremeno povećanje permeabilnosti nastalo zbog dejstva terapije. Najverovatnije je da postoji stalno povećanje permeabilnosti krvno moždane barijere, koje je posledica dejstva rekurentnog tumora, tako da se najverovatnije najčešće radi o mešovitoj leziji- progresija i pseudoprogresija. (288).



Slika 34 Pseudoprogresija

34 A Prvi posterapiski MR endokranijuma, progresija radiološkog nalaza, klinički bez tegoba
34B CT endokranijuma nakon 2 meseca, kliničko pogoršanje, ekstenzivan edem 34 C potpuna regresija nakon uvođenja kortikosteroidne i nastavka hemioterapije

Potencijalni mehanizmi nastanka pseudoprogresije

Lezija krvnih sudova i VEGF. Smatra se da je ozleda endotelnih ćelija koja dovodi do smrti ovih ćelija ključna za razvoj akutne i subakutne toksičnosti. (264). Wong i van der Kogel (264) smatraju da radijaciona nekroza endotelnih ćelija dovodi do sloma krvno moždane barijere, sa vazogenim edemom, ishemijom i hipoksijom. (264). Smatra se da svoju ulogu imaju i trombociti i leukociti. Hipoksija dovodi do ushodne regulacije VEGF koji dodatno povećava propustljivost krvnih sudova sa pojavom demijelinizacije i nekroze (291). I samo zračenje povećava VEGF koji sa druge strane smanjuje apoptozu i tumorskih i endotelijalnih ćelija i dovodi do pojačanja angiogeneze. Ovo može doprineti otpornosti glioma na zračenje (292). Zbog ovoga je VEGF signalni put atraktivna meta za target terapiju- bevacizumab.

Primena naprednih MRI tehnika u cilju dijagnostikovanja pseudoprogresije

Standardni T2 i T1 postkontrastni imidžing ne može da razlikuje progresiju od pseudoprogresije. DWI MRI (ili perfuzioni MRI) meri relativni moždani volume krvi (rCBV). rCBV se koristi za gradiranje glioma (293,298), procenu prognoze pacijenata sa gliomom (293-297) i razlikovanje rekurentnog tumora od radionekroze (299-301). Zbog razvoja neovaskularizacije rCBV je povećan u toj zoni, a smanjen je u zoni edema i nekroze (311). Precizno merenje rCBV korišćenjem standardne DCS se zasniva na intravaskularnoj lokaciji kontrasta u tkivu od intersovanja. Ovo može biti kompromitovano lošom krvno moždanom barijerom, koja je prisutna kod tumora, a posebno nakon radiohemioterapije. Brza ekstravazacija kontrasta iz krvnih sudova u ekstravaskularni/ ekstracelularni prostor može lažno proceniti da je rCBV manji i kod pacijenata sa progresivnim oboljenjem. (300,301) Difuzioni MRI detektuje mobilnost vode u tkivima, na celularnom nivou. Alteracije u tumoru mogu podrazumevati celularni otok zbog gubitka ćelijske homeostaze vode, nakon čega dolazi do nekroze ili apoptoze ćelije i pojave visokog ADC (koeficijenta difuzije), dok niske ACD vrednosti manifestuju visoku celularnost. ADC može pomoći u diferencijaciji visokogradusnog glioma i normalnog tkiva ali ne može pomoći u diferencijaciji visokogradusnog glioma i edema. (312,313).

MR spektroskopija Povećanje holina koje se viđa kod tumora je posledica veće koncentracije sastojaka ćelijske membrane (hipecelularnost) i može biti upotrebjeno za gradiranje tumora i

distinkciju tumorskih od netumorskih promena. Specifične promene koje karakterišu radijacionu leziju se manifestuju kao redukcija NAA i nespecifične promene u Cho i Cr (305,306). U principu elevacija holina se viđa kod progresije bolesti, a redukcija kod nekroze. Nažalost najčešće se radi o mešovitim lezijama, koje sadrže i tumorsko tkivo i nekrozu, i spekri su manje jasni nego kod čiste progresije i čiste nekroze. (308). Prema podacima iz literature odnos Cho/NAA ili Cho/Cr od 1,8 i viši ukazuje na prisustvo tumora (309). Takođe odnos lipida ili laktata i holina manji od 0,75 može biti dijagnostički u smislu tumora nasuprot nekroze (310). *Kod glioblastoma, povećan metabolizam membrana (visoki holin), visoka vaskularizovanost (visoki rCBV), i visoka celularnost (niski ADC), ukazuju na prisustvo tumora u leziji koja se boji* (313).

FDG PET je koristan u detekciji radijacione povrede od rekurentnog visokogradusnog glioma, senzitivnost je 81 do 86%, a specifičnost od 40-94%. Ipak povećani metabolizam glukoze se vidi kod inflamatornih oboljenja, subliničke epi aktivnosti i postoperativno do 3 meseca. Radijaciona povreda može aktivirati mehanizme reparacije, koji dovode do povišenog metabolizma glukoze. (313).

1.9.4. Pseudoodgovor nakon primene antiangiogene terapije

Antiangiogeni lekovi, posebno oni čija je meta vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF)-bevacizumab ili njegov receptor-cediranib, mogu da dovedu do značajnog smanjenja u prebojavanju kontrastom izuzetno rano, 1-2 dana nakon početka primene terapije

i obično dovode do visoke stope radiološkog odgovora, od 25% do 60% (43-46) Ovi prividni odgovori mogu biti rezultat normalizacije permeabilnosti krvnih sudova tumora. i ne predstavljaju znak efikasnosti antitumorskog dejstva. Zbog ovoga je neophodan oprez pri tumačenju efekta antiangiogene terapije. I pored jasne neuroradiološke regresije ova vrsta lekova do sada nije pokazala benefit na vreme ukupnog preživljavanja(303).

Asocijacija MGMT gena i pseudoprogresije Pokazana je jasna asocijacija između MGMT statusa i pojave pseudoprogresije, što je verovatno posledica veće osetljivosti na tretman metilisanih pacijenata (262).

1.9.5. Lečenje pseudoprogresije

Za simptomatsku pseudoprogresiju lečenje se započinje primenom kortikosteroida. Ako steroidi nisu dovoljni, a ne razmatra se operacija postoji malo opcija. Bevacizumab je pokazao dobre rezultate kod male serije pacijenata ali ostaju sporna pitanja, u kojoj dozi treba davati bevacizumab, i koliko dugo, kao i koji je rizik od pojave ozbiljnih neželjenih efekata.

Antioksidativna terapija kombinacijom pentoksifilina i vitamina E redukuje postiradijacionu fibrozu kod žena nakon zračenja dojke (313). Ova terapija je pokazala redukciju edema i tegoba nakon postiradijacione nekroze nakon gama noža, a takođe se razmatra i primena barokomore. Nema radova vezanih za primenu ove terapije kog pseudoprogresije (313)

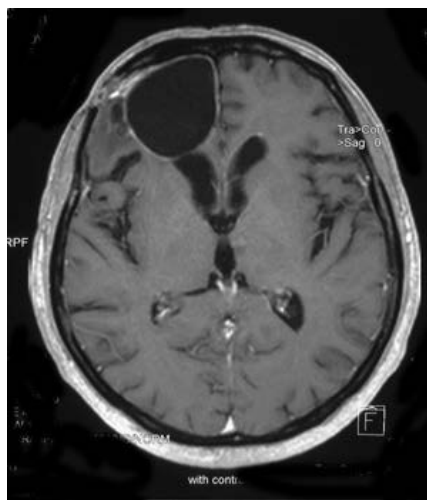
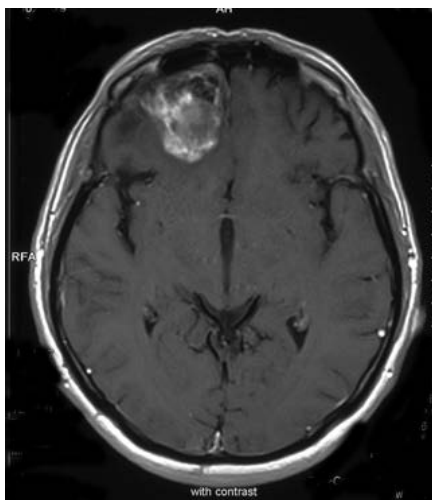
1.10. LEČENJE RECIDIVA GLIOBLASTOMA:

1.10.1. Uloga hirurgije u lečenju recidiva glioblastoma

Bez obzira na primenjenu terapiju glioblastomi se uvek vraćaju. recidiv se obično viđa 34-36 nedelja nakon prve operacije (314,315). Nema standardne terapije za recidive, a terapijske opcije podrazumevaju reoperaciju ili onkološko lečenje, hemioterapiju ili reiradijaciju. Rizici i kratko preživljavanje su ograničili primenu reoperacije (316). Ipak, u zadnje vreme objavljene su studije koje pokazuju da reoperacija može biti sprovedena sa prihvatljivim rizikom i dovesti do poboljšanja funkcije i produžetka preživljavanja. (tabela 11) (Slika 34)(317-319). Studije su definisale preoperativni KPS, stepen resekcije, starost pacijenta, vreme između prve operacije i reoperacije i prisustvo oligodendroglijalne komponente kao prediktore produžetka preživljavanja nakon reoperacije (316-321). Park i saradnici su u svojoj seriji predložili scoring sistem za procenu preživljavanja nakon reoperacije koji obuhvata zahvaćenost elokventnih regija, Karnofski performans status manji od 80 i zapreminu tumora veću od 50 cm³. Ako pacijent nema ni jedan od ovih faktora očekivano preživljavanje je 10,8 meseci, a ako su prisutna sva 3, mesec dana. (320). (tabela br 10)

Tabela 10 NIH skala za procenu ishoda reoperacije glioblastoma

NIH skor	Srednje preživljavanje (meseci)	95% interval poverenja	Prognostička grupa
0	10,8	8,9-16	Dobra
1-2	4,5	2,7-6,1	Srednja
3	1,0	0,9-1,1	Loša



Slika br 34 Lokalni recidiv glioblastoma 34A Preoperativni MRI, propačunati NIH skor je 1, pacijent je u srednjoj grupi rizika. 34 B postoperativni MRI bez sigurnih znakova recidiva, ECOG PS 1.

Iako u ovoj studiji nije uzet u obzir postoperativni tretman, ona pokazuje da pažljivom selekcijom pacijenata može da se izdvoji grupa pacijenata koji će imati korist od reoperacije. Druge studije su pokazale da reoperacija dovodi do stabilizacije neurološkog statusa, kao i boljeg regulisanja epilepsije. Hong i saradnici su predložili agresivan tretman sa višestrukim reoperacijama i potom primenom adjuvantne terapije, sa značajno dužim preživljavanjem kod reoperisanih pacijenata (321). Oni su takođe objavili značajno duže preživljvanje kod pacijenata koji su bez progresije 3 meseca nakon reoperacije.

Tabela 11. Prikaz rezultata operativnog lečenja recidiva visokogradusnih glioma

studija	Broj pacijenata	Srednje vreme između prve i druge operacije	Srednje preživljavanje nakon reoperacije
Ammirati et al	35	10,8	9
Harsh et al	39	/	9
Dirks et al	43	10	4,8
Barker et al	176	6,6	9
Park et al	34	11,1	7,4
Hong et al	42	/	19

1.10.2. Opcije za lečenje recidiva glioblastoma hemioterapijom

Hemioterapija se kod recidiva glioblastoma može primenjivati kod pacijenata koji su reoperisani, kao i kod onih kod koji nisu pogodni za reoperaciju. Randomizovana duplo slepa, studija, sa placebo u kontrolnoj grupi koja je ispitivala primenu vafera sa (Gliadel Wafers, Eisai, Woodcliff Lake, NJ) koji je plasiran prilikom reoperacije je pokazala produženje preživljavanja od 8 nedelja (322), a šestomesečno preživljavanje je bilo 50% veće nego u placebo grupi. Ova terapija je opcija kod pacijenata sa unilateralnim resektabilnim fokusom. Gliadel je odobren od strane FDA za primenu kod novodijagnostikovanih i rekurentni malignih glioma.

Temozolomid ostaje okosnica hemoterapije koja se primenjuje u vreme relapsa. Razmatra se više režima primene, koji su sa intenzivnijim doziranjem, sa idejom da se prevaziđe MGMT zavisna reparacija DNK. Ovi režimi uključuju 150 mg/m²/d od 1 do 7 i od 15 do 21 dana (7 days on/7 days off), 75 mg/m²/d u 21 od 28 dana, and metronomic at 50 mg/ d. Doziranje 21 od 28 dana pokazuje 6 mesečno PFS 30% ali je povezano sa značajnim nuspojavama (323). Režim 7/7 dana je pokazao šestomesečno PFS 48% (324). Metronomska primena temozolomida je pokazala 57% šestomesečno PFS (325). Ovaj vid primene temozolomida se pokazao kao dobar kod pacijenata sa tranom progresijom ili nakon prekida terapije temozolomidom. U poređenju sa temozolomidom prokarbazin je pokazao lošije preživljavnje (21 naspram 8%) i lošije se

podnosi (326). PCV protokol je pokazao efikasnost koja se poredi sa temozolomidom. U retrospektivnoj analizi pacijenata koji su tretirani karmustinom srednje PFS je bilo 11 nedelja, a srednje ukupno preživljavanje je bilo 22 nedelje (327), dok je toksičnost, pogotovu hematološka bila velika.

1.10.3. Reiradijacija

Zbog kratkog vremena nakon inicijalne radioterapije ponovljena radioterapija se uglavnom ne može primeniti. Zbog toga se uglavnom sada ispituju mogućnosti primene stereotaksične terapije, frakcionirane, ili u jednoj dozi. Za sada ne postoje dokazi nivoa I i II. Postoje dokazi nivoa III i IV, da stereotaksična radiohirurgija može produžiti preživljavanje od 7,5 do 30 meseci (328). Combs i saradnici su pokazali podužetak preživljavanja nakon radioterapije od 8 meseci, dok je hipofrakcionirana terapija (35 Gy u frakcijama od 3,5Gy) je produžila preživljavanje 11 meseci kod pacijenata sa glioblastomom (329). Kod većine pacijenata su smanjene su tegobe i upotreba steroida.

1.10.3. Lečenje inhibitorima angiogeneze

Istraživanja na molekularnom nivou su na polju lečenja tumora dovela do uvođenja ciljane “target” terapije, gde se lečenje usmerava na molekule specifične za određenu vrstu tumora. Glioblastomi su visoko vaskularizovani, a jedan od glavnih mehanizama angiogeneze je posredovan *VEGF* (tumor -derived vascular endothelial growth factor) (VEGF). Bevacizumab (Avastin, Genentech) je humanizovano monoklonalno antitelo koje selektivno vezuje VEGF-A, i koje je odobreno od strane FDA za lečenje rekurentnog glioblastoma. Iako većina pacijenata dobro podnosi bevacizumab, može da uzrokuje fatalne nuspojave uključujući spontane gastrointestinalne perforacije, hipertenziju i povećanje rizika od krvavljenja i tromboembolijskih komplikacija. Takođe je otežano zarastanje rana, tako da je potrebno da prođe najmanje 4 nedelje nakon prekida terapije, ako se razmatra reoperacija. Nema dokaza I nivoa za primenu bevacizumaba. Bevacizumab je odobren od strane FDA na osnovu dve studije (330,331), od kojih nijedna nije pokazala produžetak preživljavanja. Pregled Evropskih registara pacijenata koji su dobijali Bevacizumab, van studija pokazali su kliničko poboljšanje kod 78% pacijenata, prekid upotrebe steroida kod 37, 6 % pacijenata, srednje preživljavanje nakon uključanja

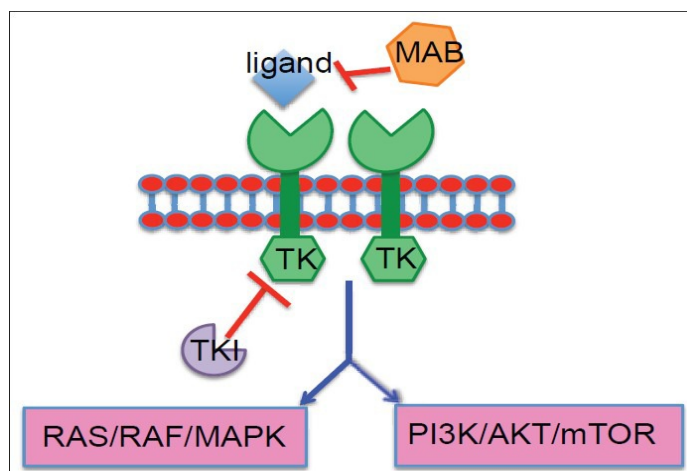
Bevacizumaba u terapiju bilo je 8,5 meseci. Tumorska progresija je obično jako brza kod pacijenata koji razviju rezistenciju na bevacizumab, nijedan pacijent nije preživeo 6 meseci. Kada se prekine sa primenom bevacizumaba dolazi do naglog kliničkog i neuroradiološkog pogoršanja.

Dijagnoza i lečenje rekurentnog glioblastoma ostaje izazov uprkos napretku u imidžingu, tehnologiji i razvoju molekularnih target terapija. Prvi korak je potvrda da je u pitanju progresija tumora, a ne pseudoprogresija, nakon toga moguće su različite terapije, na prvom mestu potrebno je razmotriti reoperaciju, a nakon toga retreatman temozolomidom, pogotovu kod MGMT pozitivnih pacijenata. Gliadel je takođe terapijska opcija kod resektabilnih solitarnih lezija. Bevacizumab je takođe odobren za primenu kod rekurentnog glioblastoma.

1.11. POTENCIJALNE TERAPIJSKE METE I BUDUĆE PERSPEKTIVE

Genetski glioblastomi su izuzetno heterogeni. Unutar istog tumora se nalaze citogenetski povezani i nepovezani klonovi (332). Jedan od uzroka visoke rezistencije ovog tumora na terapiju je upravo ova genska raznolikost koja uvek ostavlja mogućnost postojanja ćelijskog klona koji ne reaguje na primenjenu terapiju. Idealan pristup lečenju glioblastoma bi bio da se na prvom mestu identifikuje signalni put koji je izmenjen, a nakon toga ciljano deluje na ovaj put, ili na više izmenjenih signalnih puteva, i na ovaj način zaustavi rast tumora, uz minimalno oštećenje zdravih ćelija. Najnovija genska istraživanja su osnova za target terapiju glioblastoma (332).

Veliki broj mutacija se javlja na receptorima za faktore rasta. Najveći broj receptora za faktore rasta su transmembranski glikoproteini, koji funkcionišu kao tirozin kinaze. Za njihov ekstracelularni deo se vezuje faktor rasta a intracelularni deo ima aktivnost kinaze, koja nakon toga reguliše procese rasta, preživljavanja i invazije tumorskih ćelija, kao i produkciju faktora angiogeneze. (Slika 35)



Slika 35. Šematski prikaz funkcionisanja transmembranskih receptora.

Na osnovu ovoga molekularne target terapije se mogu grubo podeliti na inhibitore malih molekula i monoklonska antitela. Inhibitori malih molekula prolaze ćelijsku membranu i deluju na intracelularni domen tirozin kinaze. Mogu biti specifični za samo jedan tip tirozin kinaze ili nespecifični. Monoklonska antitela ne prolaze ćelijsku membranu i dizajnirana su za blokadu receptora na ćelijskoj membrani.

1.11.1. Inhibitori faktora rasta

Amplifikacija EGFR je jedna od najčešćih genskih alteracija kod GBM (332, 333). Preko 60% GBM ima overekspresiju EGFR, a kod polovine od ovih pacijenata u pitanju je mutirani receptor EGFR vIII, kod kojeg je domen kinaze kontinuirano aktivan. Ovo promovira rast, preživljavanje, angiogenezu i invazivnost tumora. EGFR je takođe overekspresivan i u drugim tumorima. Mali molekuli koji inhibiraju intracelularni domen EGFR (gefitinib i erlotinib) se do sada nisu pokazali efikasnim. (334-337). Cetuximab je himera životinjskog monoklonskog AT koje blokira aktivaciju EGFR, preklinički rezultati su bili obećavajući, klinički nisu pokazali benefit. (338-340).

Overekspresija PDGFR je druga česta alteracija glioblastoma. PDGF stimuliše rast tumora autokrinim signalnim putem i parakrinim dejstvom na endotelne ćelije (342). Imatinib je mali molekul koji inhibiše tirozin kinazu PDGFR, kao i nekih drugih receptora. Rezultati kliničkih serija nisu bili zadovoljavajući, pa se pretpostavilo da su loši zbog toga što postoji aktivni

transport, koji izbacuje ovaj molekul na nivou krvno moždane barijere. Pokušana je zajednička primena sa hidroksi ureom, ali ni ona nije dala očekivane rezultate. (341-343).

1.11.2. Inhibitori puteva angiogeneze

Glioblastom je visoko vaskularizovan tumor i karakteriše se ekscisivnom angiogenezom (333). VEGF (vascular endothelial growth factor), kritični medijator angiogeneze, je visoko overekspresivan u glioblastomu (344-346). VEGF ekspresija je korelirana sa kliničkim tokom bolesti, uključujući PFS i OVS. Nekoliko malih inihibitornih molekula i antitela je dizajnirano za ovaj signalni put i ovo su trenutno najviše razvijene studije. (333,347).

Bevacizumab (Avastin) je humanizovano monoklonalno antitelo koje se vezuje za VEGF ligand i blokira njegovu aktivaciju. Odobren od strane FDA, od 2009.g., kao monoterapija kod rekurentnih glioblastoma (333,348-350). Smatra se da je mehanizam dejstva smanjenje angiogeneze, smanjenje rasta tumorskih ćelija koje ekspresiraju VEGF, oštećenje mikrovaskulature tumora što vodi ka povećanju tumorske hipoksije i povećanju osetljivosti tumora na zračenje. (346,347,351). Trenutno su u toku kliničke studije o upotrebi u kombinaciji sa TMZ i zračenjem u lečenju novodijagnostikovanog glioblastoma (333,349,350). Rezultati kliničke studije faze III koju je prezentovalo Američko udruženje kliničkih onkologa (ASCO) je demonstriralo da dodavanje Avastina prvoj liniji terapije ne produžava OS. Pokazano je manje produženje PFS, ali nije dostiglo kliničku značajnost. Kombinacija bevacizumaba, RT i TMZ povećava toksičnost. Potrebno je dalje praćenje ali trenutni rezultati ne pokazuju da bevacizumab produžava preživljavanje (347).

Cedarinib, sunitinib i vatalanib su multikinazni inhibitori, koji predominantno inhibiraju VEGF. Iako su preklinički rezultati bili obećavajući, klinički nisu dali očekivane rezultate (352-356).

Cilengitid je mali molekul koji selektivno blokira alfa v beta 3 i alfa v beta 5 integrine. Integrini su familija transmembranskih molekula koja omogućava interrekciju između ćelije i ekstracelularnog matriksa i između ćelija. Kod glioblastoma ovi integrini su overekspresirani i zajedno sa VEGF su ključni medijatori angiogeneze, tumorskog rasta i metastaziranja (357-359). Cilengitid se dobro podnosi i nije pokazao dodatnu toksičnost, ali nije ni dokazano poboljšanje preživljavanja.

1.11.3. Inhibitori intracelularnih signalnih puteva

Signalni putevi mnogih transmembranskih receptora koji imaju kinazni intracelularni domen, uključujući i receptore za faktore rasta (EGFR, PDGFR), dovode do aktiviranja PI3K/AKT/mTOR signalnog puta i RAS/RAF/MAPK. Kod glioblastoma su ovi putevi poremećeni (332,360). PTEN i NF 1 su endogeni inhibitori PI3K i RAS puteva i često su mutirani ili izgubljeni kod glioblastoma(361, 362). Takođe su mutirani i drugi signalni molekuli u ova dva puta.

Perifosin je mali molekul, inhibitor AKT, i u prekliničkim ispitivanjima ovaj lek blokira signalne puteve PI3K. U toku su kliničke studije za dokazivanje aktivnosti (360, 363). *Rapamycin, Temsirolimus, Sirolimus i Everolimus* su mali molekuli, koji inhibiraju mTOR , dobro se podnose ali dosadašnje studije nisu pokazale efikasnost (361, 364, 365).

RAS signalni put ide preko RAF i MARK proteina. Ključni korak u ovom putu je farnesilacija. Tipifarnib i lonafarnib, inhibitori farnesil transferaze, su ispitivani, sa obećavajućim rezultatima u prekliničkim studijama koji nije potvrđen u kliničkim. (366,367).

Sorafenib je multikinazni inhibitor RAF, VEGF, PDGFR i nekih drugih kinaza, nije pokazao u kliničkim studijama terapijski benefit (368,369).

I pored dobrih rezultata u prekliničkim studijama, kliničke studije nisu pokazale efikasnost ni jednog od navedenih lekova. Ovo je objašnjeno postojanjem multiplih mutacija i heterogenosti ovog tumora. Pošto nije identifikovan dominantni tumorski driver, nije bilo moguće blokirati rast tumora blokadom jednog receptora. Bolji rezultati bi se mogli očekivati u kombinovanoj terapiji, ali je ona za sada samo pokazala povećanje toksičnosti (360).

1.11.4. Imunoterapija

Imunoterapija ima za cilj da podstakne imuni sistem da selektivno ubija tumorske ćelije. Ovo uključuje pasivne i aktivne strategije (371). Pasivna imunoterapija podrazumeva primenu antitela i imunih ćelija (374). Ovaj način ne zahteva aktivaciju imunog sistema pacijenta. Imune ćelije se se aktiviraju ex vivo i onda ponovo ubrizgavaju (373). Pasivna imunoterapija podrazumeva primenu monoklonskih antitela, citokin posredovane terapije i adoptivnog ćelijskog transfera

(372). Aktivna imunoterapija podrazumeva aktivaciju imuniteta samog pacijenta i može biti bazirana na peptidima ili na ćelijama. Ove terapije se često nazivaju i vakcinama. Imunomodulatorne strategije, kao što je ciljanje na ključne tačke (checkpoints) ipilimumabom spada u najsavremenije terapijske pristupe (414). Većina aktuelnih imunoterapija podrazumeva primenu antitela, ali postoji i nekoliko studija sa primenom vakcina (373).

Imuni sistem može biti podeljen na nespecifični i specifični imuni sistem. (370). Nespecifični imuni sistem se sastoji od makrofaga, monocita, neutrofila, bazofila, eozinofila, NK ćelija i komplementa. Ove ćelije mogu da prepoznaju patogen asocirane molekularne obrasce i odbrane se od njih (373). Specifični imuni sistem se sastoji od T i B ćelija i antigen prezentujućih ćelija (APC) i ove ćelije moraju da budu aktivirane antigenom. T limfociti mogu biti citotoksični i helperi. Aktivacija citotoksičnih T limfocita dovodi do ubijanja antigenskih ćelija, dok aktivacija helpera dovodi do lučenja citokina i aktiviranja još imunih ćelija. Aktivirani B limfociti proizvode antitela. Antigen prezentujuće ćelije fagocituju antigen, a onda prezentuju fragment na površini i na taj način aktiviraju T limfocite. Dendritične ćelije su najaktivnije antigen prezentujuće ćelije (372).

Inhibitori kontrolnih tačaka (Checkpoint inhibitors)

T ćelije stupaju u kontakt sa antigen prezentujućim ćelijama (APC) i tumorskim ćelijama, što omogućava signal koji reguliše imuni odgovor kroz stimulaciju ili inhibiciju T ćelija 47. Tih nekoliko interrekcija ligand receptor se nazivaju kontrolni putevi. Oni mogu biti ili kostimulatorni ili koinhibitorni. Dok CD28, TNFRSF4 (OX40), CD40L, CD2 i CD137 pojačavaju imuni odgovor, CTLA-4, PD-1, LAG-3, TIM-3 i TIGIT inaktiviraju T limfocite. 48–53. Ligandi za ove imunosupresivne kontrolne tačke su često preterano eksprimirani kod glioblastoma, na ovaj način omogućavaju inhibiciju T ćelijskog odgovora na tumor, i mogu biti meta terapije. CTLA-4 eksprimiraju samo T ćelije i on inhibira njihovu aktivnost defosforilacijom CD3 lanca. CD28 i CTLA-4 vezuju iste ligande CD80 i CD86, ali CTLA-4 ima veći afinitet za njih. 54, 55. Ipilimumab je humanizovano monoklonalno antitelo na CTLA-4, koje je odobreno 2011 od strane FDA i Evropske medicinske asocijacije za lečenje metastatskog melanoma koje je pokazalo efekat i u lečenju metastatskih promena u mozgu. 56–59. Preklinička istraživanja su dala obećavajuće rezultate, što još uvek nije dokazano u kliničkim. Koinhibitorni

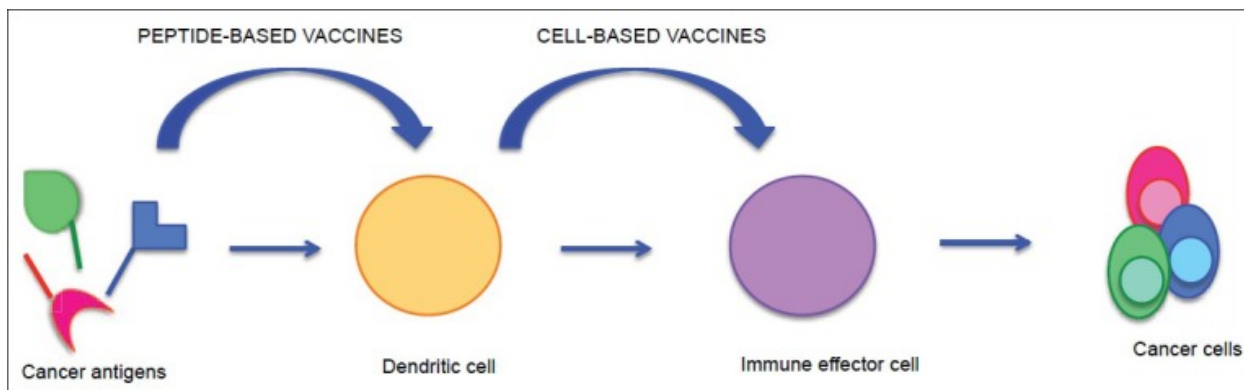
receptor programirane ćelijske smrti PD-1 vezuje PD-L1 and PD-L2, koji su eksprimirani na tumorskim ćelijama 50, 63, tumor-asociranim makrofagima 33, endotelijalnim ćelijama 64 i nekim neuronima u tumorskom okruženju. 65. Poslebo PD-L1 ima pojačanu ekspresiju kod pacijenata sa glioblastomom 45. FDA je 2014.g. odobrila primenu Pembrolizumaba i Nivolumaba kod metastatskog melanoma i karcinoma pluća 66–69. Oba ova leka su monoklonalna antitela koja blokiraju PD-1 receptor i njegovu interakciju sa ligandima (414).

Pasivna imunoterapija: adoptivni ćelijski transfer

Adoptivni ćelijski transfer upotrebljava stimulisane imune efektorske ćelije da formiraju ćelijski citotoksični odgovor koji treba da napadne ćelije glioblastoma. U ovom pristupu autologe imune ćelije su aktivirane eks vivo i readministrirane. (333, 371, 373). Ove ćelije se mogu nakon toga dati sistemski ili intratumorski. Dve vrste ćelija koje se najčešće koriste su limfocit aktivirane ubice LAK i citotoksični T limfociti (CTLs). (333,371). LAK ćelije se obično dobijaju kulturom autologih perifernih limfocita, uz primenu IL2 koji ubrzava sazrevanje i aktivaciju i formiranje poliklonske populacije i T i NK ćelija. Ove aktivirane ćelije nisu specifične za tumor. CTL se dobijaju ili iz periferne krvi ili iz limfocita koji infiltrišu tumor. Ove ćelije se sa autologim tumorskim ćelijama stimulišu ex vivo tako da nastaju tumor specifični T limfociti (333,371,373). Ove terapije se nisu pokazale klinički efikasne. CTL aktivacija se bolje podnosi zbog svoje specifičnosti.

Aktivna imunoterapija- kancerske vakcine

Aktivna imunoterapija je slična konceptu vakcine. Ona poboljšava sopstveni imuni odgovor na tumorske ćelije, izlažući ga tumorskim antigenima (375,377). Nekoliko izvora GBM antigena se mogu koristiti u aktivnoj imunoterapiji: tumorske ćelije, lizat tumorskih ćelija, tumorski peptidi i mRNA i sintetički peptidi (371). Aktivna imunoterapija se bazira na peptidima i ćelijama.(375-376, 377), što je prikazano na slici 36.



Slika 36. Šematski prikaz imunoterapije Preuzeto iz Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics, Willson TA et al. SurgNeurolIntMay 2014

Kod peptidnih vakcina antigeni glioblastoma se daju pacijentu da bi se stimulisao imuni odgovor (373). Antigeni koji se koriste za kancerske vakcine su obično mali peptidi koji mogu da aktiviraju citotoksične T limfocite. **Rindopepimut** je injektabilna peptid vakcina koja je dizajnirana da stimuliše imuni odgovor na specifični EGFRvIII antigen (378). EGFR vIII je konstitutivno aktivna mutirana forma EGFR, koja se viđa kod glioblastoma. Segment ovog receptora je korišćen kao vakcina da bi generisao EGFRvIII specifična antitela, klinički podaci preliminarni su obećavajući, ali studije nisu završene (379-381).

U terapiji baziranoj na ćelijama, antigen prezentujuće ćelije se aktiviraju antigenima glioblastoma i onda se injektiraju u organizam. Obično se koriste dendritične ćelije (371,372, 375). Dendritične ćelije se sakupljaju iz periferne krvi, gaje u kulturi tkiva sa faktorima rasta, aktiviraju tumorskim antigenima i ponovo ubrizgavaju. Mogu se dati intradermalno, u limfni čvor i intratumorski (373). U toku je veći broj kliničkih studija, ove vakcine se dobro tolerišu, ali do sada nisu pokazale kliniču efikasnost.

1.11.5. Genska terapija

Genska terapija podrazumeva dostavljanje genskog materijala, koji uključuje transgene, toksine i viruse u tumorske ćelije u terapijske svrhe. Ovaj genski materijal se pakuje u vektore. Za sada

kliničke studije nisu potvrdile efikasnost, a to je verovatno uzrokovano niskom efikasnošću transfekcije najvećeg broja viralnih vektora (382).

Vektori Vektori se klasifikuju na viralne i ne viralne. Viralni vektori su prvi uvedeni u upotrebu i zasnivaju se na osobenosti virusa da unesu svoj genski materijal u ćeliju koju inficiraju (382). Da bi bili upotrebljeni u terapiji virusi moraju da se genski modifikuju, i to tako što se delovi njegovog genoma odstrane, a drugi delovi se ubace. U zavisnosti od toga koji delovi su izbačeni, virusi mogu da budu replikaciono kompetentni ili replikaciono deficijentni. Da bi se dobili replikaciono deficijentni vektori odstrane se delovi virusnog genoma odgovorni za replikaciju, tako da su ovi vektori sposobni za transdukciju u tumorske ćelije, ali ne mogu da se dele. S druge strane replikaciono kompetentni vektori mogu da se dele i inficiraju okolne ćelije (382,383).

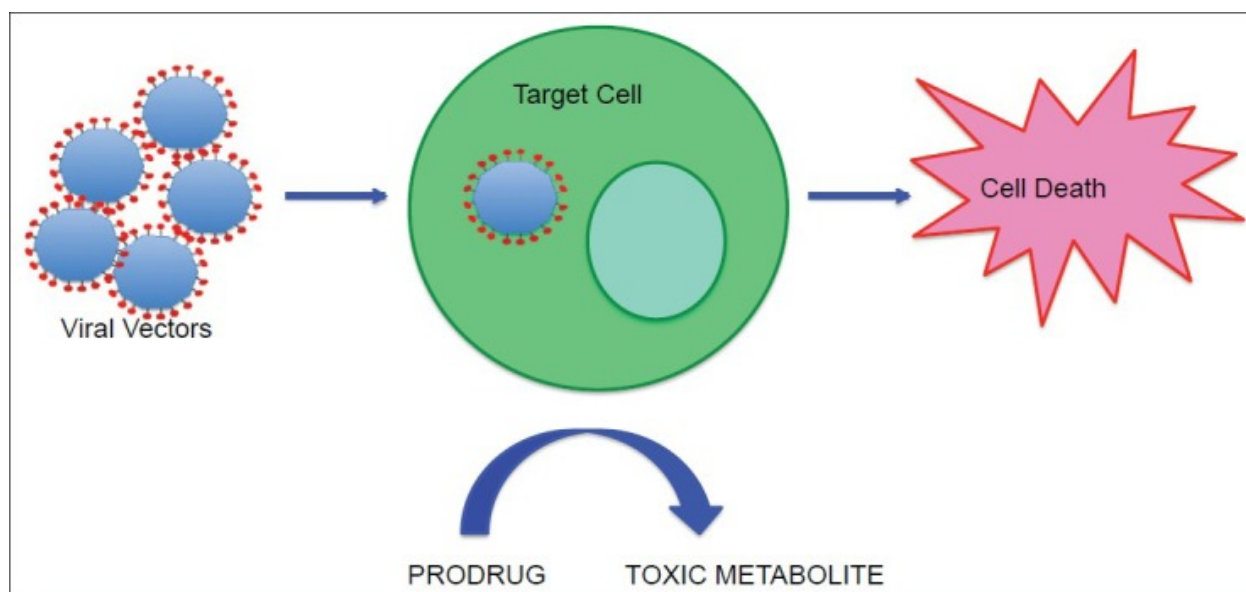
Da bi bili idealni trebalo bi razviti vektore koji inficiraju samo tumorske ćelije, da bi se izbegla toksičnost (383). Viralni vektori se mogu podeliti i na integrativne i neintegrativne. Vektori bazirani na retrovirusima i lentivirusima integrišu svoj genski materijal u DNK ćelije. Vektori bazirani na adenovirusima i na Herpes simpleks virusima ne mogu integristi svoju DNK u genom ćelije. Najviše proučavani su retro i adenovirusi (384-386).

Retrovirusi su velika familija RNK virusa. Oni imaju enzim reverznu transkriptazu, koja omogućava sintezu DNK na osnovu virusne RNK, kada ona uđe u ćeliju, koja se nakon toga integriše u ćelijski genom. Imaju osobinu da se ugrađu u ćelije koje se brzo dele, tako da na ovaj način mogu biti tumor specifične (387, 388). Ipak određena frakcija ćelija glioblastoma miruje, tako da ona može biti neinficirana, a kasnije započeti deobu (389). Drugi problem je što su ovi virusi nestabilni i teško se mogu proizvoditi u visokim titrima.

Adenovirusi, veliki DNK virusi mogu da inficiraju i ćelije koje se dele i koje se ne dele (390). Oni eksprimiraju svoje transgene u visokim titrima i mogu da se proizvedu u visokom titru. HSV 1 je takođe veliki DNK virus, koji se ne integriše. Ima neurotropne osobine i može se inkorporirati i u deleće i nedeleće ćelije (390-392). HSV ima veliki kapacitet za pakovanje genetskog materijala, pa bi se ovo moglo iskoristiti za istovremeno dostavljanje većeg broja gena. Stem ćelije su takođe ispitivane kao vektor genetskog materijala. Tri tipa ćelija su ispitivane kao vektori i to neuralni, mezenhimalni i embrionalni (393). Stem ćelije imaju tumor trofične

osobine što može povećati dostavljanje genetskog materijala u tumorske ćelije. Nanočestice su takođe ispitivane kao vektori. Lipozomi su najviše proučavani (393).

Uslovno citotoksična terapija je najčešće korišćeni pristup genskoj terapiji (393). U ovom pristupu se u ćeliju dostavlja gen za necitotoksični enzim, i ovaj enzim ostaje necitotoksičan dok se pacijentu ne da takođe necitotoksičan prolek. Nakon toga enzim pretvara lek u njegovu citotoksičnu formu, što dovodi do ćelijske smrti (393) što je prikazano na slici 37.



Slika 37 Citotoksična terapija Preuzeto iz Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics, Willson TA et al. SurgNeuroIntMay 2014

Da bi ova terapija bila efektivna transgen mora da se ugradi samo u tumorske ćelije i njegova enzimska aktivnost mora biti dovoljno jaka, da bi doveo do ćelijske smrti a da ne bude toksičan za okolne normalne ćelije ili da ne izaziva sistemski imuni odgovor (394).

Najpoznatiji sistem je HSV 1 timidin kinaza i ganciklovir sistem (393). HSV1TK je enzim koji prevodi ganciklovir u toksični analog koji se integriše u DNK koja se deli i dovodi do ćelijske smrti. (395,396). HSV1 –TK je uspešno inkorporiran u ćelije glioblastoma a uz pomoć replikaciono deficijentnih retro i adenovirusa. U studijama se više upotrebljavaju adenovirusi, s obzirom na to da su retrovirusi nestabilni. Adenovirusi su stabilniji i mogu se uzgajiti u većem

titru. Ubrizgavaju se direkto u operativni kavum. Ostvaruju veći procenat genskog transfera. Studije su u toku, nije primećena značajna toksičnost, ali ni efikasnost. (397, 398).

Direktna terapija citotoksičnim genima, poznata i kao targetid toxin terapija, koristi molekule koje na površini eksprimira glioblastom, da bi ubacio toksine direktno u tumorsku ćeliju i da bi oni doveli do ćelijske smrti. Ovo se može postići tako što se putem virusnih vektora dostavlja gen za citotoksični protein u ćeliju, ili rekombinantnim molekulima - imunotoksinima. Imunotoksini se satoje od tumor specifičnog monoklonskog antitela ili liganda za koji je vezan toksin (399,376,400). Antitelo ili ligand se vezuje selektivno molekul na površini glioblastoma, toksin ulazi u ćeliju i izaziva apoptozu. Najčešće korišćeni su Pseudomonas egzotoksini i Diphtheria exotoxin (400). Preklinička istraživanja su obećavajuća, klinička nisu pokazala efikasnost (399-400). Jedan od najviše proučavanih imunotoksina je IL13 PE. Ćelije glioblastoma ekspimiraju mutirani IL13 Ralfa 2 , koji može da veže IL 13 i ima veliki afinitet za ovo antitelo, (401,402). Radioimunokonjugati su tumor specifična antitela koja su obeležena radioaktivnim jodom i koja treba da dovedu do smrti tumorske ćelije radioštećenjem. Nije dokazana efikasnost (403).

Imunostimulatorna genska terapija: Imunomodulatorna terapija upotrebljava citokine, limfocite i druge imunomodulatore da pojača odgovor domaćina na tumor. **Citokini** Citokini su grupa molekula koji imaju značajnu ulogu u regulisanju imunog odgovora. Koriste se transgeni koji u ćeliju tumora ubacuju molekule koji nakon ekspimiranja indukuju potentniji odgovor imunog sistema na tumorske ćelije.

Strategija regrutovanja imunih ćelija dovodi DC ili druge APC u tumorsko mikrookruženje da bi stimulisala imuni odgovor na ćelije glioblastoma. **Kombinovana strategija citokin posredovane genterapije i citotoksične gen terapije** U resekcioni kavum se plasira tirozin kinaza 3 ligand, citokin koji stimuliše regrutovanje dendriritičnih ćelija i HSV 1 TK. Nakon toga se primenjuje ganciklovir, a umiruće tumorske ćelije otpuštaju peptide koji će aktivirati DC koje je iz mikrovaskulature povukao Flt3L. (404,393). U prekliničkim studijama ova metoda je pokazala uspeh, ali su kliničke studije tek otpočele. (404, 393).

Onkolitična viroterapija U onkolitičkoj viroterapiji virusna toksičnost je direktno odgovorna za ćelijsku smrt. Onkolitički viralni vektori omogućavaju specifičnu infekciju i replikaciju u tumorskim ćelijama, dok je pošteđen okolni normalni mozak (393). Onkolitična viroterapija koristi prednost sposobnosti litičkih virusa da liziraju i ubiju ćeliju domaćina nakon infekcije (376,382,394). Nakon liziranja virusi se prošire na okolne tumorske ćelije i šire svoju toksičnost. Ovo se može postići upotrebom virusa koji se replikuju samo u ćelijama koje se dele, a normalne ćelije mozga se ne dele. Da bi se postigao efekat očuvanja normalnih ćelija virusi se obrade tako da im se odstrani deo genoma neophodan za replikaciju, a koje nemaju normalne ćelije, ali ih tumorske ćelije poseduju. Takođe se može i uraditi insercija promoternih sekvenci koje aktiviraju deobu ćelija virusa, samo uz transkripcione faktore koje poseduju tumorske ćelije. Treći način je modeliranje kapside virusa da koriste molekule na ćeliji tumora da bi se selektivno transducirale u tumorsku ćeliju (382). Virusi kao što su HSV 1 i adenovirusi se najčešće koriste ali su u upotrebi i reovirusi, virus malih boginja i Newcastle disease virus. Prvi onkolitički virus koji je ispitan je atenuisani G207 virus, koji je pokazao da nije toksičan, ali se nije pokazao efikasan u ubijanju tumorskih ćelija (405,406). Prednost adenovirusa nad HSV virusima je to što nisu neurotropni pa je njihova primena sigurnija. ONYX-015 je adenovirus koji se replicira u ćelijama sa P53 mutacijom. Ad5-Delta je drugi adenovirus koji se replicira samo u ćelijama koje imaju defekt u Rb signalnom putu. (407-409). Klinička testiranja su tek započela, nije ustanovljeno postojanje toksičnosti, dok efikasnost nije poznata. Jedan od glavnih problema je izbegavanje imunog odgovora organizma, što se postiže time da su do sada svi virusi primenjivani u postoperativnom kavernu. U toku su studije za primenu virusa putem krvi.

Druge nove terapije:

Novo TTF-100A je naprava koja koristi promenljivo električno polje da bi poremetio ćelijsku deobu (411). Upotreba termalnih lasera da se denaturišu tumorsko tkivo se takođe ispituje. (360). Laserska intersticijska termalna terapija (LITT) je minimalno invazivna procedura koja koristi laser za stvaranje termalne energije koja zagreva i uništava tumorske ćelije (410,412). LITT se koristi nekoliko decada, ali je zbog tehničkih ograničenja upotreba bila ograničena. NeuroBlate sistem je razvio upotrebu real time MRI vođene termografije, koja omogućava detekciju termalnih oštećenja tkiva i omogućava precizniju primenu lasera. U toku su kliničke studije faze I (410,412).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Određivanje procenta dvogodišnjeg preživljavanja, kao i procena faktora koji utiču na dužinu preživljavanja pacijenata sa multiformnim glioblastomom i to:
2. Odrediti povezanost stepena hirurške resekcije tumora na preživljavanje pacijenata.
3. Uporediti u dužini preživljavanja pacijenata koji su dobijali karmustin (BCNU) sa onima koji su bili na terapiji temozolomidom.
4. Ispitati uticaj reoperacije i sekundarne hemioterapije po BCNU protokolu na preživljavanje pacijenata
5. Utvrditi kriterijume za definisanje pseudoprogresije kod pacijenata koji su dobijali zračnu terapiju konkomitantno sa temozolomidom

3.METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Populacija ispitanika






Istraživanje obuhvata pacijente starije od 18 godina koji su operisani zbog multififormnog glioblastoma u Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije, na odeljenju neuroonkologije, u periodu od 1. januara 2010 do 31. decembra 2012.g. U razmatranje nisu biti uzeti pacijenti mlađi od 18. godina, s obzirom na to da u pedijatrijskoj populaciji ovi tumori imaju drugačije biološko ponašanje, razlikuju se terapijski protokoli, a posebno je značajno da u ovoj starosnoj dobi glioblastomi imaju jasnu tendenciju ka leptomeningealnoj diseminaciji, što nije karakteristika odraslih. Period praćenja je planirano da bude 2 godine, to jest 24 meseca, ili do smrtnog ishoda, s obzirom na to da je cilj studije bio da se odredi stopa dvogodišnjeg preživljavanja, ali je kod svih pacijenata nastavljeno i dalje praćenje, koje je u momentu statističke obrade podataka iznosilo maksimalno 6 godina. Podaci su za sve pacijente su prospektivno prikupljeni u okviru elektronske baze podataka odeljenja za neuroonkologiju Kliničkog centra Srbije. Oni obuhvataju demografske i kliničke karakteristike pacijenata, operativni nalaz, patohistološki nalaz, pre i postoperativne MRI i CT pregeda, kao i kontrolne preglede, sa kliničkim statusom pacijenta i kontrolnim CT ili MRI snimcima. Svi navedeni podaci su prebačeni u elektronsku formu i na ovaj način čuvani u bazi podataka. Za procenu stanja pacijenta korišćene su skale, koje su u širokoj primeni i to Manuelni mišićni skor za procenu mišićne snage, kao i ECOG PS i Karnofski skor, za procenu stanja pacijenta u toku praćenja. Skale su date u obliku tabela 12 i 13.

Tabela 12. Manuelni mišični skor

Ocena	Kvalitativni skor
5	Mišić može da savlada pun obim pokreta uz maksimalni otpor koji manuelno pruža fizioterapeut
4	Mišićnom kontrakcijom je moguće savladati pun obim pokreta protiv sile Zemljine teže i blagog otpora
3	Mišićnom kontrakcijom je moguće savladati pun obim pokreta bez isključenja Zemljine teže
2	Mišić je sposoban da savlada pun obim pokreta u zglobu kada je isključena sila Zemljine teže (u suspenziji, na kosoj ravni, u vodi)
1	Pojavljuje se mišićna kontrakcija u tragu, što se može palpirati ili vizuelizovati
0	Nema mišićne aktivnosti

Procena stanja pacijenta na otpustu je data u vidu ECOG PS skale, u proceni vrednosti NIH skora upotrebljavan je Karnofski skor (Tabela br ...). Ove skale su u širokoj upotrebi u onkologiji. Formirane su da bi se kvantifikovalo stanje pacijenta u smislu njegovog opšteg stanja i aktivnosti svakodnevnog života. Ove skale se upotrebljavaju radi odluke o nastavku lečenja, prilagođavanja doza lekova, i merilo su za uvođenje palijativnog zbrinjavanja. Takođe se upotrebljavaju u kliničkim studijama kao merilo kvaliteta života.

Tabela 13 ECOG PS i Karnofski skor

Uporedni prikaz ECOG performans skora i Karnofski skora				
EGOG PS			Karnofski skala	
Normalna aktivnost, bez ograničenja	0		Normalna aktivnost, bez simptoma	100
			Normalna aktivnost, blagi simptomi	90
Ograničen u težim aktivnostima, može da radi lakše poslove	1		Normalna aktivnost sa naporom	80
			Sposoban za samozbrinjavanje ali ne može da se bavi normalnim aktivnostima	70
Pokretan > 50% vremena, povremena pomoć	2		Zahteva povremenu pomoć, sam se brine o sebi	60
			Zahteva značajnu pomoć	50
Pokretan u < 50% vremena Zahteva negu	3		Onesposobljen. Zahteva posebnu pomoć	40
			Značajno onesposobljen	30
Vežan za krevet	4		Veoma bolestan, zahteva aktivnu pomoć	20
			Moribundan	10

Standardni neuroradiološki pregled koji je upotrebljavan u planiranju operacije podrazumeva MRI, ali je korišćen i CT endokranijuma, kod pacijenata koji su operisani kao hitni ili kod kojih

iz tehničkih razloga nije mogla da bude urađen MRI pregled (pacijenti sa pace makerom ili metalnim implantatima). Inicijalna procena stepena resekcije tumora je rađena na osnovu postoperativnog CT pregleda endokranijuma. To je jedino odstupanje od svetskih protokola, s obzirom da je u proceni stepena resekcije neophodno u prva 24-72 sata uraditi kontrolni MR endokranijuma, što nije bilo moguće uraditi zbog nedostupnosti MR aparata. Patohistološka analiza tumora rađena je u Klinici za neurohirurgiju KCS, upotrebljavana su standardna hematoksilin eozin bojenja, kao i imunohistohemijska bojenja. Metilacioni status je određivan u referentnoj laboratoriji u inostranstvu. Svi pacijenti su redovno kontrolisani na odeljenju, a prilikom kontrolnih pregleda rađen je MRI pregled endokranijuma ili CT endokranijuma, kao i neurološki pregled. Kod pacijenata koji su učestvovali u ovom istraživanju primenjene su standardne metode lečenja, koje su prihvaćene kao terapijski protokoli u našoj zemlji.

3.2. Protokol lečenja pacijenata sa glioblastomom na odeljenju za neuroonkologiju

Protokol lečenja pacijenata sa glioblastomom na odeljenju za neuroonkologiju Klinike za neurohirurgiju KCS podrazumeva: prijem u bolnicu, preoperativnu kliničku evaluaciju pacijenta, uvođenje adekvatne medikamentozne terapije, kompletiranje CT i MR dijagnostike i planiranje operacije. U okviru planiranja operacije kod svakog pacijenta se na osnovu kliničkih karakteristika samog pacijenta i osobina tumora koje se sagledavaju na osnovu MR (CT) pregleda endokranijuma donosi odluka operativnom pristupu, neophodnosti primene intraoperativnog monitoringa i planira se željeni stepen resekcije tumora. Postoperativni tok bez komplikacija podrazumeva boravak u bolnici 7 dana, nakon čega se pacijent upućuje kući. Po pristizanju PH nalaza pacijent se prikazuje konzilijumu za tumore centralnog nervnog sistema, koji se sastoji od neurohirurga, radioterapeuta, medikalnog onkologa, patologa i neuroradiologa. Standardni protokol koji se primenjuje u lečenju pacijenata sa glioblastomom podrazumeva primenu zračne terapije, konkomitantno sa temozolomidom, uz adjuvantnu primenu temozolomida do ukupno 6 ciklusa. Nakon progresije kod pacijenata je prvo razmatrana reoperacija, a nakon toga i kod reoperisanih i kod nereoperisanih i mogućnost sprovođenja onkološke terapije. Sve odluke o onkološkom tretmanu je ponovo donosio konzilijum za tumore centralnog nervnog sistema. S obzirom da temozolomid, koji od 2004.g. predstavlja standard za lečenje pacijenata sa glioblastomom u svetu, nije bio primenjivan u Srbiji do 2011.g. jedan broj

pacijenata u ovoj studiji nije dobijao temozolomid, što nam je omogućilo da bez randomizacije poredimo njegov efekat sa ranije primenjivanim standardnim tretmanom (BCNU/CCNU).

3.3. Statistička obrada podataka Statistička obrada podataka je izvršena u Univerzitetu Federico II u Napulju. Za deskripciju numeričkih obeležja u ovom radu biće korišćene su mere centralne tendencije odnosno metode klasične opisne statistike i to: aritmetička sredina i medijana od srednjih vrednosti a od mera varijabiliteta biće korišćene standardna devijacija, koeficijent varijacije i standardna greška, kao i minimalna i maksimalna vrednost. U analizi rezultata, u zavisnosti od prirode samih varijabli, biće korišćeni Pearson-ov χ^2 test i to u obliku testova slaganja i tablica kontigencije za poređenje razlike između učestalosti kod neparametarskih obeležja i to za jedno odnosno dva obeležja. Kod numeričkih ograničenja tablice dva puta dva biće primenjen je Fisher-ov test tačne verovatnoće. U tablicama kontigencije većim od dva puta dva biće korišćena ANOVA (analiza varijanse) za proporcije (F količnik).

Kod analize povezanosti karakteristika biće upotrebljene metode jednostruke parametarske korelacije i regresije, kao i neparametarska korelacija, naravno, u zavisnosti od raspodele podataka.

U identifikaciji prediktora rezultujućih obeležja biće primenjena logistička regresija za binomne i multiple ishode. Analiza vremena preživljavanja kod bolesnika koji su obuhvaćeni i analizirani u ovom radu biće urađena po Kaplan-Meier metodi i Log rank testom a otkrivanje prediktora ishoda lečenja biće korišćena Cox-ova proporcionalno hazardna regresiona metoda.

U svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti će biti 0,05.

Za pravljenje baze i obradu podataka biće korišćen paket za statističku obradu obradu podataka SPSS.

4. REZULTATI

Ovom studijom je obuhvaćeno ukupno 110 pacijenata koji su operisani zbog multiformnog glioblastoma na odeljenju neuroonkologije u vremenskom periodu od tri godine (počevši od 1. januara 2010.g. do 31. decembra 2012.g.).

Iz dalje analize je isključeno 3 pacijenta kod kojih je došlo do letalnog ishoda neposredno nakon operacije. U sva tri slučaja se radilo o pacijetima sa tumorima koji su bili lokalizovani u dubokim strukturama mozga- bazalnim ganglijama i talamusu, kod kojih je došlo do pojave malignog edema nakon operacije, koji nije reagovao na primenjenu terapiju. Takođe su isključeni pacijenti koji nisu bili dostupni za dalje praćenje. Najčešći razlog za gubitak iz praćenja je mesto boravka u drugoj državi i odbijanje pacijenta da nastavi sa onkološkim lečenjem iz ličnih razloga.

4.1. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE

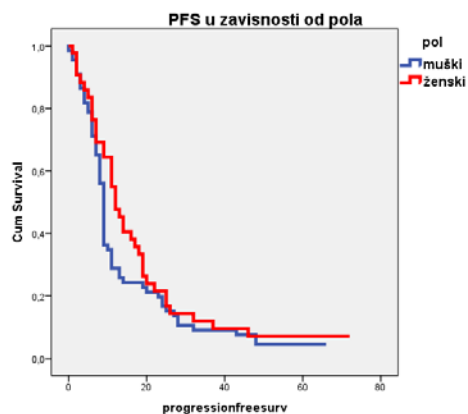
4.1.1. Pol pacijenata

Od ukupnog broja pacijenata 66 (60%) su bili muškarci a 44 (40%) su bile žene. Odnos muškog prema ženskom polu je 1,5 (Grafikon 1). Pol nije statistički značajno uticao na preživljavanje (Grafikon 2)(Log Rank test, $p= 0,242$). Srednje preživljavanje kod ženskog pola je iznosilo 21 mesec (CI $_{95\%} =18,2-23,7$) a kod muškog 15 meseci (CI $_{95\%} =14-17,9$). Analizom vremena do progresije je takođe ustanovljeno da nema značajne razlike između muškog i ženskog pola (Long Rank , $p= 0,229$), ali je i vreme do progresije nešto duže kod ženskog pola – 12 (CI $_{95\%} =8,8 - 15,1$) naspram 9 meseci (CI $_{95\%} =8,4-9,6$) (Grafikon 3). Nakon analize drugih faktora koji bi mogli da utiču na ovakav rezultat ustanovljeno je da se kalcifikacije statistički značajno češće javljaju kod žena, što može indirektno da ukaže na veću učestalost sekundarnih glioblastoma kod žena u našoj seriji (X^2 , $p< 0,047$).

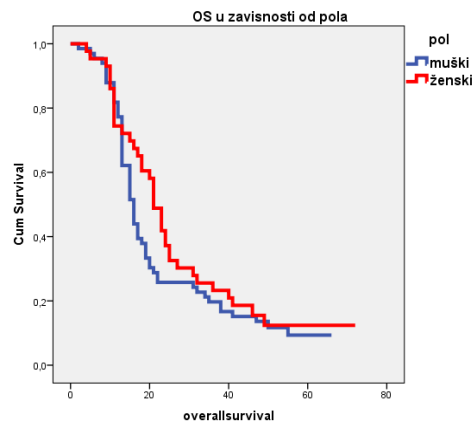
Grafikon 1. Raspodela pacijenata prema polu



Grafikon 2. PFS u zavisnosti od pola *



Grafikon 3. OS u zavisnosti od pola

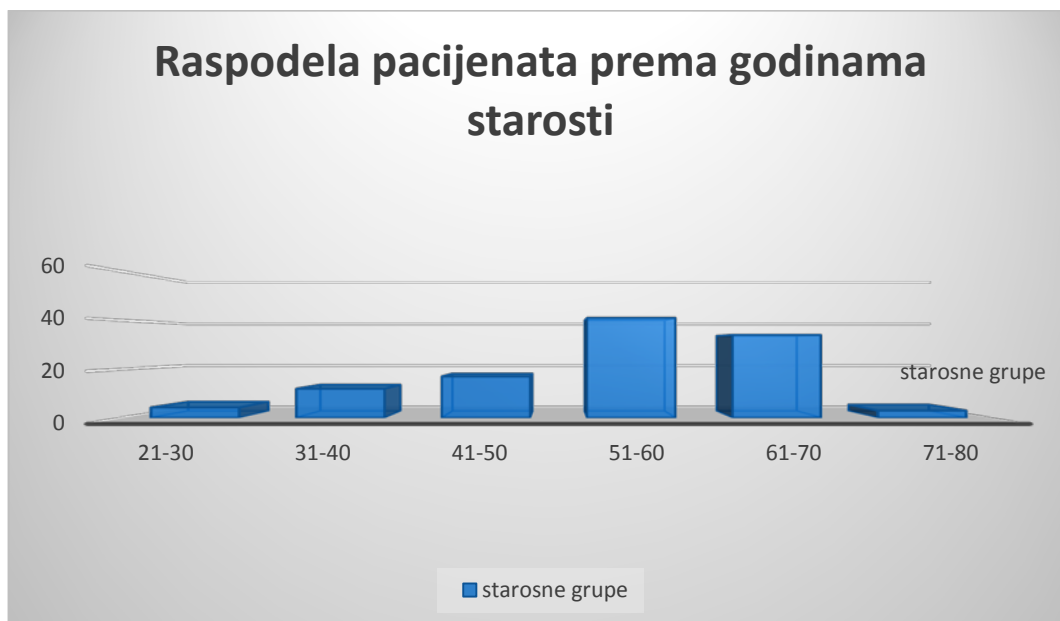


- * iz grafičkog prikaza su isključeni censored pacijenti zbog preglednosti

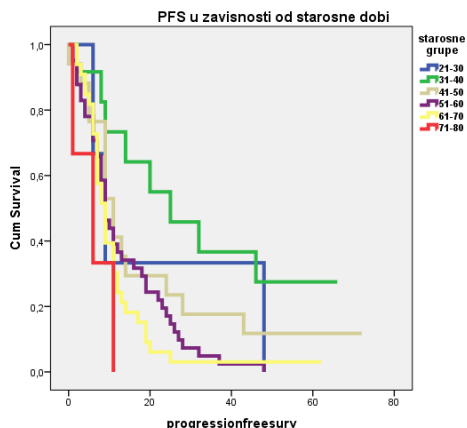
4.1.2. Starosna dob

Raspodela pacijenata prema starosnoj dobi je prikazana u Grafikonu 4. Najstariji pacijent imao je 71 godinu, a najmlađi 21 godinu. Srednja starost 54,3 godine. Srednja starost muškaraca bila je 53,85 a žena 54,91. Najveći procenat pacijenata je bio u starosnoj grupi od 51-60 godina, 37,6%, a potom u grupi 61-70 godina (31,2%). U starosnoj grupi do 30 godina medijana preživljavanja nije dostignuta, dok u grupi od 31-40 godina iznosi 38 meseci (CI_{95%} =21-54,9), u grupi od 41-50 godina 17 (CI_{95%} =13,9-20), u grupi 51-60 godina 16 (CI_{95%} =12,8-19,1), u grupi 61-70 godina 17 (CI_{95%} =13,2-20,7) i u grupi starijoj od 70 godina, 11 meseci (CI_{95%} = 0-25,4). Kada je u pitanju preživljavanje do progresije, ono je u okviru starosnih grupa iznosilo: u starosnoj grupi do 30 godina 9 meseci (CI_{95%} =4,2-13,8), od 31-40 godina 25 meseci (CI_{95%} =5,7-44,2), u grupi od 41-50 godina 11 (CI_{95%} =7-14,9), u grupi 51-60 godina 16 (CI_{95%} =6,9-11), u grupi 61-70 godina 17 (CI_{95%} =7,1-10,8) i u grupi starijoj od 70 godina, 11 meseci (CI_{95%} = 0-14). Starost pacijenta statistički visoko značajno utiče na dužinu preživljavanja, (Log Rank p= 0,000). Analiza dužine preživljavanja do progresije je pokazala da je vreme do progresije takođe značajno duže kod mlađih pacijenata (Long Rank p= 0,010).

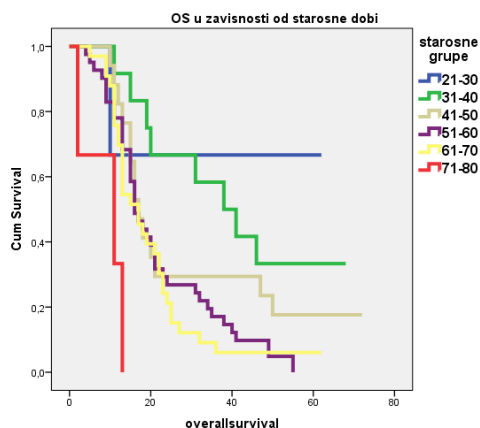
Grafikon br 4. Raspodela pacijenata prema godinama starosti



Grafikon 5. PFS u zavisnosti od starosne dobi



Grafikon 6. OS u zavisnosti od strosnedobi



4.2. KLINIČKA SLIKA

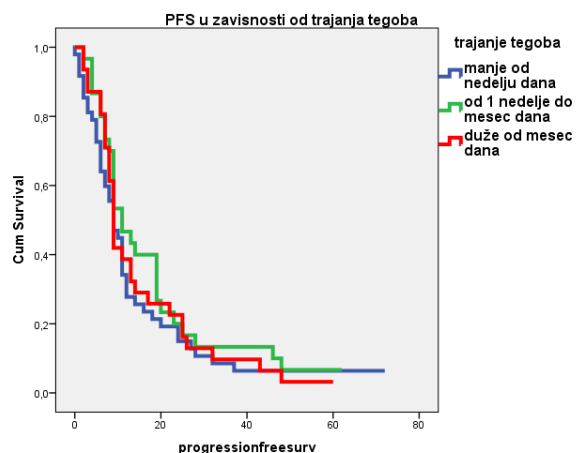
4.2.1. Trajanje tegoba

Trajanje tegoba je kod većine pacijenata bilo kratko. Kod 43,6% pacijenata tegobe su do postavljanja dijagnoze trajale kraće od nedelju dana. Kod manjeg broja pacijenata, 28,2% tegobe su trajale od nedelju do mesec dana, a kod 28,1% duže od mesec dana (Grafikon 7). Trajanje tegoba nije statistički značajno uticalo na ukupno preživljavanje (Log Rank, $p=0,493$), kao i na vreme do progresije, (Log Rank $p= 0,553$), što je prikazano Grafikonima 8 i 9.

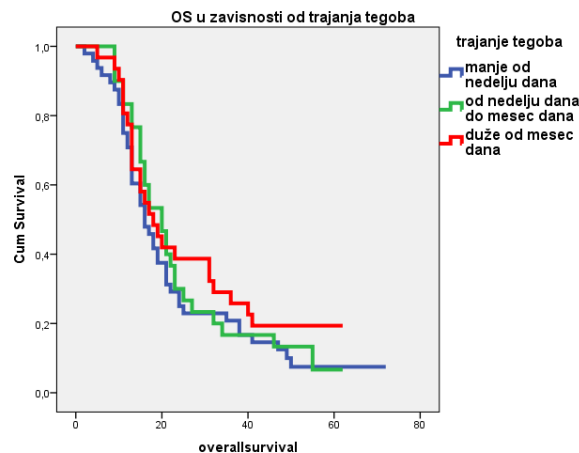
Grafikon 7. Učestalost trajanja tegoba



Grafikon 8. PFS u zavisnosti od trajanja tegoba



Grafikon 9. OS u zavisnosti od trajanja tegoba



4.2.2. Glavne tegobe i neurološki nalaz pri prijemu

Glavobolje

Najčešći simptom u ovoj seriji bila je glavobolja, kod 79,1% pacijenata. Nije značajno uticala na preživljavanje Log rank $p=0,914$, kao i na vreme do progresije Log rank $p=0,973$. Srednje ukupno preživljavanje je u grupi pacijenata sa glavoboljom bilo 20 meseci (CI 95% =14,5/25,5), a u grupi bez 17 (CI 95% =14,2-19,7), dok je srednje preživljavanje do progresije bilo 11 meseci u grupi bez (CI 95% =8,7-13,3) i 9 meseci (CI 95% =8,3-9,6) u grupi sa glavoboljama.

Epileptički napadi

Epilepsija se u preoperativnom toku javila kao simptom kod 25,5% pacijenata. Srednje preživljavanje u grupi sa epilepsijom je bilo 17 meseci (CI 95% =11,8-22,2), a u grupi bez 18 meseci (CI 95% =14,8-21,2). Srednje preživljavanje do progresije je u grupi sa epilepsijom je bilo 9 meseci (CI 95% =7,9-10), kao i u grupi bez, takođe 9 meseci (CI 95% =7,5-10,4). Pojava epileptičkih napada u kliničkoj slici nije značajno uticala na preživljavanje. Log rank $p=0,659$, a takođe ni na vreme do progresije Log rank $p=0,714$.

Neurološki nalaz pri prijemu

Više od polovine pacijenata je imalo pri prijemu znake psihoorganskog sindroma (53,6%). Postojanje psihoorganskog sindroma pri prijemu nije statistički značajno uticalo na preživljavanje pacijenata (Log rank p=0,382), niti na vreme do progresije (Log rank p=0,761). Poremećaj stanja svesti pri prijemu je postojao kod 4,5% pacijenata (takođe nije značajno uticao na preživljavanje (Log rank p=0,938), kao ni za vreme do progresije (Log rank p=0,702). Većina pacijenata je bila bez grubog ispada motorike (46,4%), ili sa diskeretnom hemiparezom – GMS 4 (40,9%). Postojanje hemipareze pri prijemu nije značajno uticalo na ukupno preživljavanje (Log rank p=0,758), kao ni na vreme do progresije (Log rank p=0,442). Najveći broj pacijenata nije imao ispade u govoru (85,4%). Postojanje tegoba sa govorom nije značajno uticao na preživljavanje (Log rank p=0,351), kao ni na vreme do progresije (Log rank p=0,267).

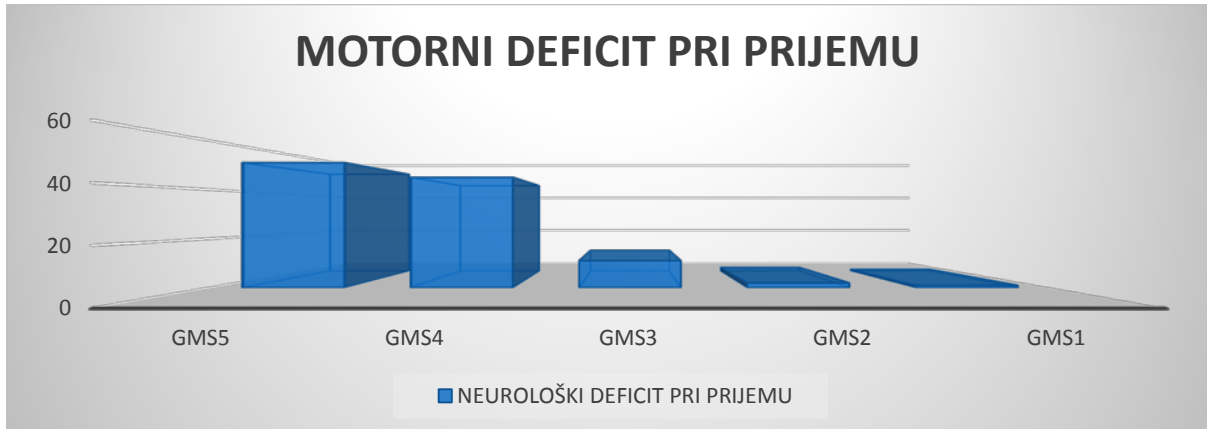
Poremećaj funkcije vida Ispad u vidnom polju imalo je 21,7% pacijenata, što nije značajno uticalo na ukupno preživljavanje (Log Rank p=0,510), kao ni na vreme do progresije (Log rank p=0,841). Stazu papile imalo je 8,5% pacijenata, što takođe nije značajno uticalo na ukupno preživljavanje, Log rank p= 0,105, kao ni na vreme do progresije (Log rank p=0,688). Uticaj neurološkog nalaza pri prijemu je prikazan u Tabeli br 14.

Tabela 14. Uticaj neurološkog nalaza pri prijemu na PFS i OS

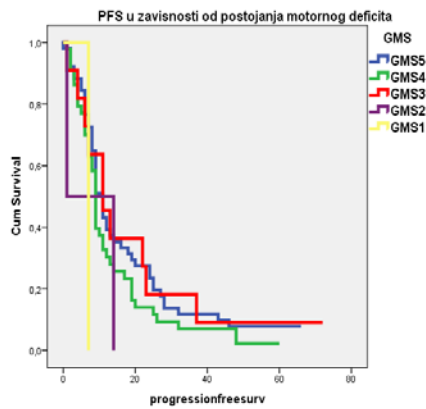
	<i>Median PSF</i>	<i>Log-Rank p</i>	<i>Median OS</i>	<i>Log Rank p</i>
Psihoorganski sindrom		0,761		0,382
da	9		16	
ne	11		20	
Poremećaj stanja svesti		0,702		0,938
da	23		31	
ne	9		17	
GMS		0,442		0,758
5	11		18	
4	9		17	
3	11		19	
2	7		13	
1	1		8	
Poremećaj govora		0,267		0,351
da	9		17	
ne	9		21	
Ispad vidnog polja		0,841		0,510
da	9		18	
ne	9		16	
Zastojna papila		0,688		0,105
da	9		31	
ne	9		17	

Posebno je izdvojeno postojanje motornog ispada pri prijemu i prikazano grafički, kao i njegov uticaj na preživljavanje do progresije i ukupno preživljavanje (Grafikon 10).

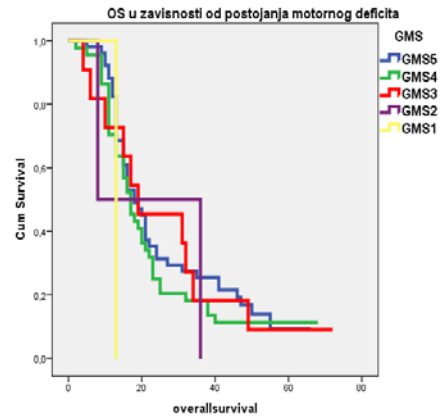
Grafikon 10. Postojanje motornog deficita pri prijemu



Grafikon 11. PFS u zavisnosti od postojanja motornog deficita



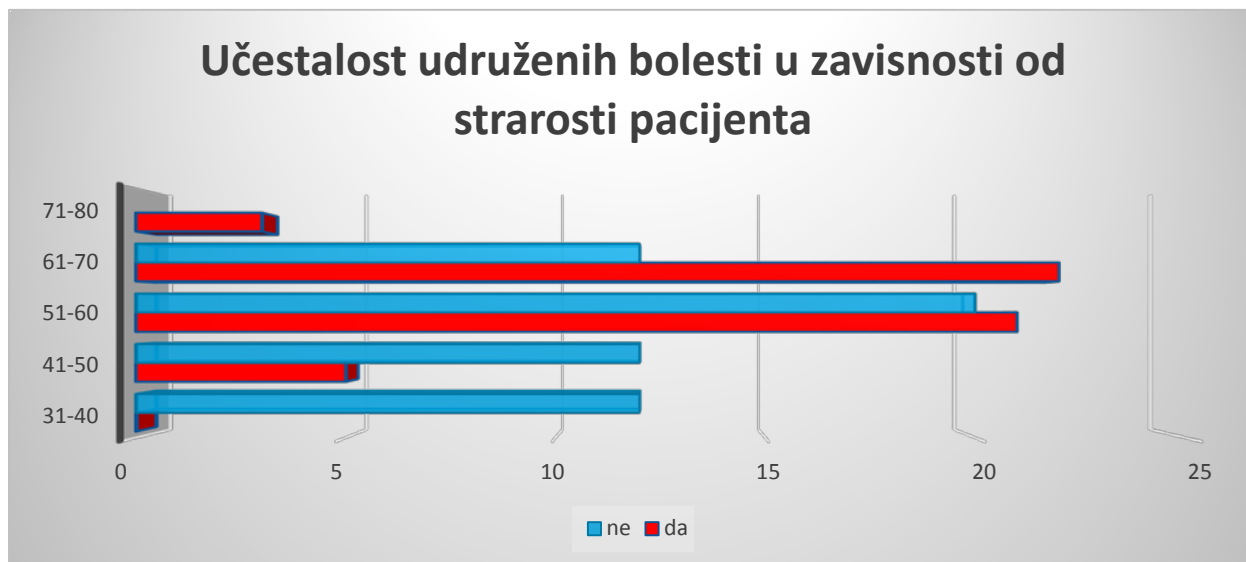
Grafikon 12. OS u zavisnosti od postojanja motornog deficita



4.3. Postojanje udruženih bolesti

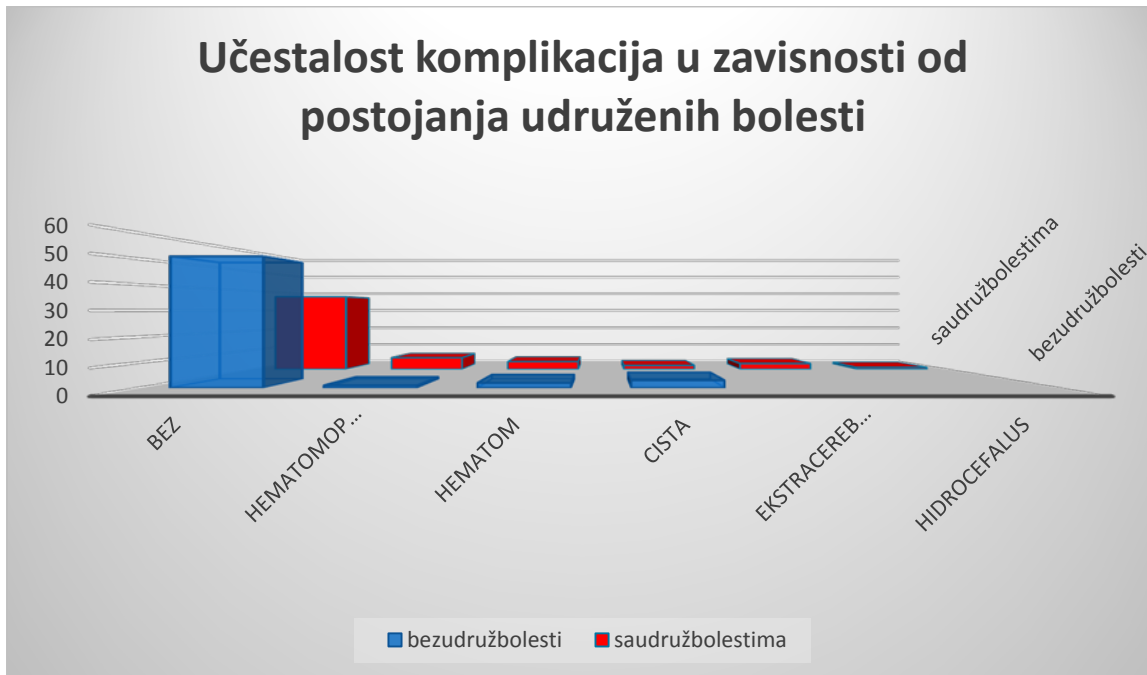
Najveći broj pacijenata nije imao udruženih bolesti, 51,8%. Kao najčešća prateća bolest je bila hipertenzija, koja se javila kod 22,5% pacijenata, dok je 6,4% postojala udružena hipertenzija i oboljenje štitne žlezde, dijabetes je postojao kod 5% pacijenata, uglavnom udružen sa drugim bolestima. Ako se uporedi preživljavanje pacijenata koji nisu imali ili koji su imali udružene bolesti značajno je duže preživljavanje pacijenata u grupi bez udruženih bolesti (Log Rank $p=0,001$). Srednje preživljavanje u grupi pacijenata koji su imali udružene bolesti bilo je 15 meseci (CI_{95%} 13,1-16,9), a u grupi bez udruženih bolesti 23 (CI_{95%} 17,3-24,7). Postojanje udruženih bolesti je takođe značajno uticalo i na vreme do progresije (Log Rank $p= 0,002$). Pacijetki sa udruženim bolestima su imali vreme do progresije 9 meseci (CI_{95%} 7,9-10), a pacijenti bez udruženih bolesti 13 (CI_{95%} 9,3-16,6). Uticaj udruženih bolesti na preživljavanje do progresije i ukupno preživljavanje je prikazan Grafikonima 16 i 17. Postavlja se pitanje da li postojanje druženih bolesti i kojim mehanizmom zaista utiče na preživljavanje pacijenata sa glioblastomom. Ono što je već duže vreme poznato kao negativan prognostički parametar su godine starosti pacijenata, a kao što je poznato učestalost udruženih bolesti je veća u starijoj populaciji. Tako je u našoj studiji bilo 66% pacijenata sa udruženim bolestima u starosnoj grupi do 30 godina, potom 0% u grupi od 31 do 40 godina, potom 29,4% u grupi od 41 do 50 godina, 51,2% u grupi od 51 do 60 godina, 64,7 % u grupi od 61 do 70 godina i 100% u grupi od 71 godinu i više (Grafikon 14). Utvrđeno je da su godine starosti statistički značajno povezan sa postojanjem udruženih bolesti. (X^2 $p<0,001$).

Grafikon 14. Učestalost udruženih bolesti u zavisnosti od godina starosti

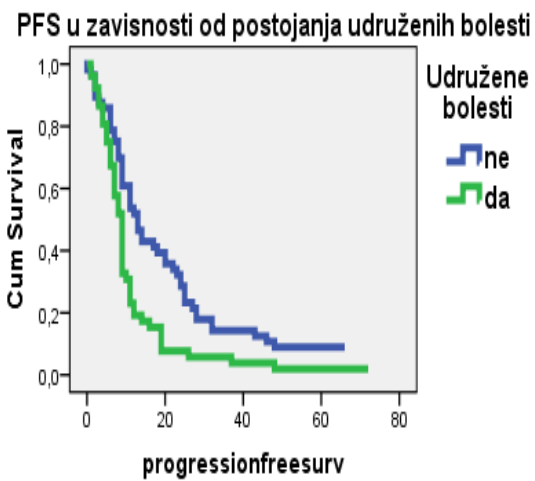


Takođe, udružene bolesti bi mogle doprineti višem riziku od postojanja hirurških komplikacija. Ispitana je učestalost postojanja hirurških komplikacija u odnosu na postojanje udruženih bolesti (Grafikon 15) i ustanovljeno je da se one češće javljaju u grupi pacijenata koji imaju udružene bolesti, ali ova razlika u učestalosti nije dostigla statističku značajnost (X^2 $p < 0,61$).

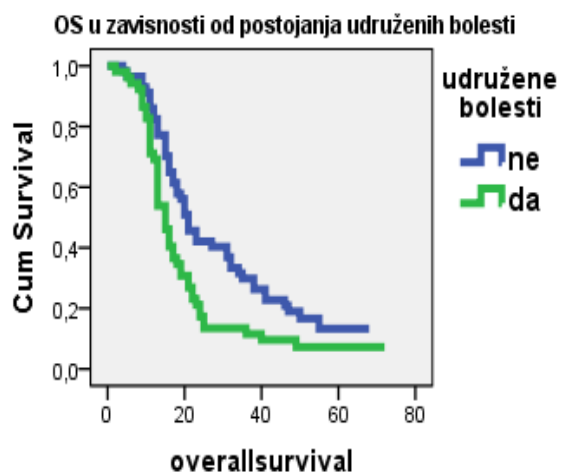
Grafikon 15. Učestalost komplikacija u zavisnosti od postojanja udruženih bolesti



Grafikon 16. PFS u zavisnosti od postojanja udruženih bolesti



Grafikon 17. OS u zavisnosti od postojanja udruženih bolesti

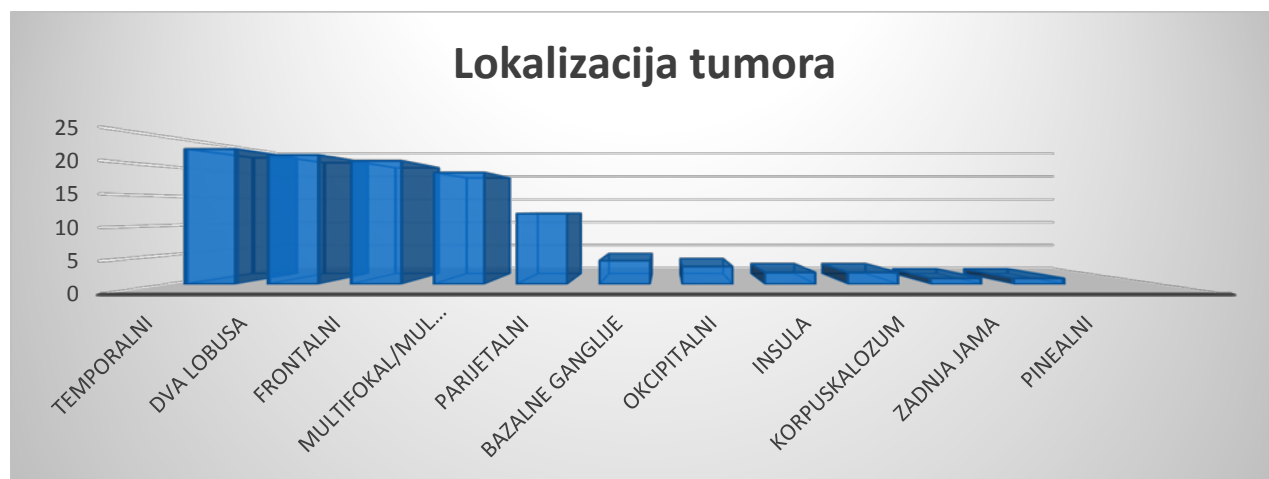


4.4. Osobine tumora

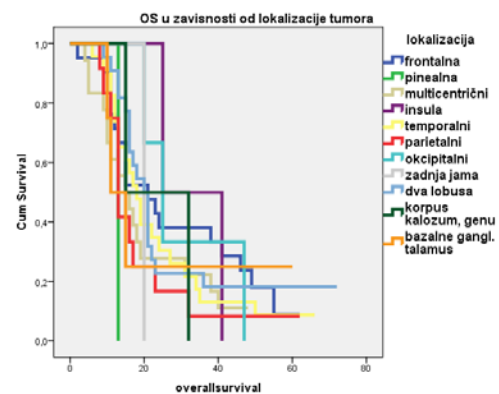
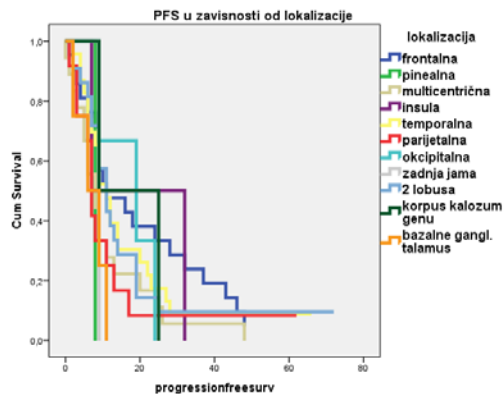
4.4.1. Lokalizacija tumora

Učestalost pojedinih lokalizacija tumora prikazana je grafički. Najučestalija lokalizacija je temporalni lobus, u 20.9% slučajeva (srednje preživljavanje je 18 meseci, CI_{95%} 14,5-21,5) , potom tumor koji zahvata 2 lobusa (prvenstveno frontalni i temporalni) u 20% (srednje preživljavanje je 20 meseci, CI_{95%} 16,9-23), potom frontalna lokalizacija u 19,1% (srednje preživljavanje je 21 mesec, CI_{95%} 12-30), multifokani/multicentrični tumor sa 17,3% (srednje preživljavanje je 15 meseci, CI_{95%} 8,1-21,2), parijetalna lokalizacija u 10,9% (srednje preživljavanje je 13 meseci, CI_{95%} 11,3-14,7), bazalne ganglije i talamus 3,6%, okcipitalni lobus 2,7%, korpus kalozum u 1,8% i po jedan pacijent (0,9%) sa tumorom u zadnjoj jami i pinealnoj regiji. Distribucija pacijenata na osnovu lokalizacije je prikazana Grafikonom 18. Lokalizacija tumora nije značajno uticala na preživljavanje pacijenata (Log Rank p=0,876). Preživljavanje do progresije bilo je za temporalni lobus je 18 meseci, CI_{95%} 14,5-21,5, 2 lobusa (prvenstveno frontalni i temporalni) 20 meseci, CI_{95%} 16,9-23, frontalnu lokalizaciju 21 meseci, CI_{95%} 12-30, multifokani/multicentrični tumor 15 meseci, CI_{95%} 8,1-21,2 i parijetalnu lokalizaciju 13 meseci, CI_{95%} 11,3-14,7. Lokalizacija takođe nije značajno uticala na vreme do progresije (Log Rank p=0,603) (Grafikoni 19 i 20).

Grafikon 18. Lokalizacija tumora



Grafikon 19. PFS u zavisnosti od lokalizacije **Grafikon 20. OS u zavisnosti od lokalizacije**



Pod pretpostavkom da najpovoljniju lokalizaciju predstavlja frontotemporalna, a potom i bilo koja površna lokalizacija tumori su regrupisani prema lokalizaciju u frontotemporalne, ostale površne, duboke i multicentrične, ali ponovljena analiza preživljavanja i dalje nije pokazala značaj lokalizacije za ukupno (Log rank $p=0,282$) i preživljavanje do progresije (Log rank $p=0,381$)

4.4.2. Postojanje perifokalnog edema i pomeranje srednjelinijskih struktura

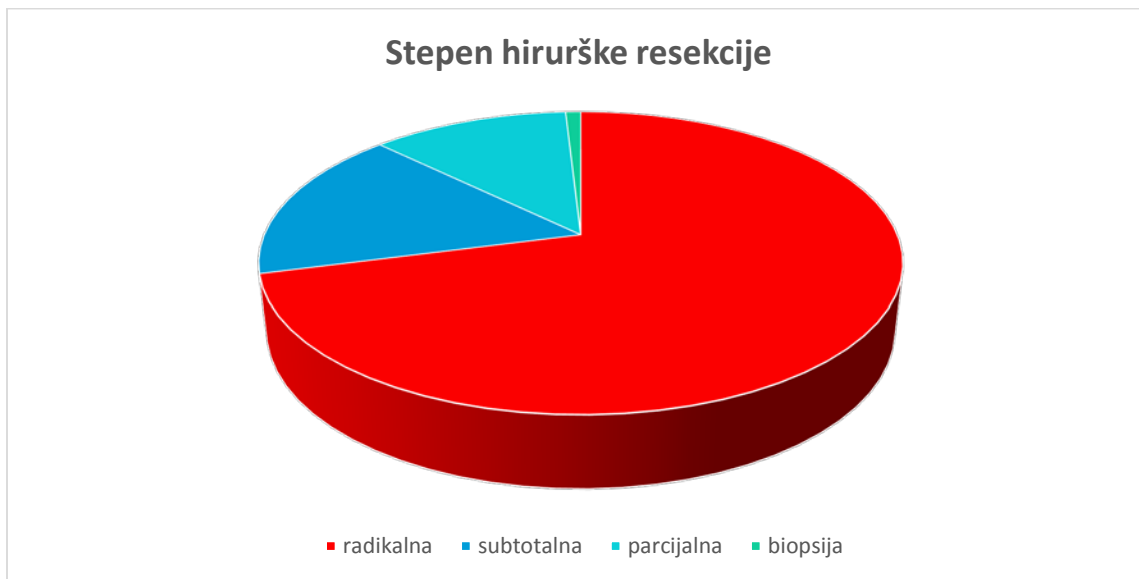
Postojanje perifokalnog edema na CT ili MRI pregledu je jedna od osnovnih karakteristika glioblastoma. Ipak u nekim slučajevima nije prisutan ili je vrlo diskretan. U našoj seriji izražen perifokalni edem postojao je kod 90% pacijenata, dok kod 10% nije. Srednje preživljavanje je bilo u grupi bez izraženog perifokalnog edema 46 meseci ($CI_{95\%}$ 21,9-70,1), a u grupi pacijenata sa edemom 17 meseci ($CI_{95\%}$ 14,7-19,2). Srednje vreme do progresije kod pacijenata bez značajnog edema bilo je 22 meseca ($CI_{95\%}$ 0-52,9), a u grupi sa edemom 9 ($CI_{95\%}$ 8,3-9,4). U grupi pacijenata kod kojih nije postojao perifokalni edem preživljavanje i vreme do progresije su bili duži, Log rank $p=0,009$ za preživljavanje i Log rank $p=0,007$ za vreme do progresije. Pomeranje srednjelinijskih struktura je postojalo kod 79,1% pacijenata. Nije statistički značajno uticalo na preživljavanje (Log rank $p=0,672$), kao ni na vreme do progresije (Log rank $p=0,473$).

4.5. Operacija

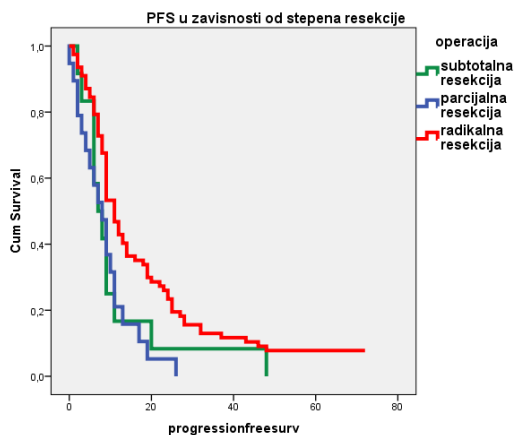
4.5.1. Stepen resekcije tumora

Pod totalnom, radikalnom, resekcijom, smatrali smo uklanjanje svih zona koje su se u T1 sekvenci MRI prebojavale kontrastom. Radikalnost resekcije tumora prema proceni hirurga i kontrolnom CT pregledu endokranijuma postignuta je u 70%, subtotalna resekcija 17,3%, parcijalna 11,8%, biopsija kod 0,9% pacijenata (1 pacijent), što je prikazano Grafikonom 21. Prvi postoperativni MR endokranijuma iz tehničkih razloga nije urađen u prva 24-72h nakon operacije, ali je većina pacijenata imala dostupan preterapijski MRI, koji je pokazao da je procena stepena resekcije bila adekvatna, sa greškom od 7,6%, u proceni postojanja totalne resekcije, ali je moguće da je delimično ovakva greška nastala zbog progresije tumora u vremenu od operacije pa do prvog MR pregleda (4-6 nedelja). Zbog malog broja pacijenata sa biopsijom, ova grupa je isključena iz dalje analize. Stepen resekcije tumora u našoj seriji je statistički značajno uticao na preživljavanje pacijenata Log rank $p=0,036$. Srednje preživljavanje nakon radikalne operacije je bilo 20 meseci (CI_{95%} 16,5-23,5), kod subtotalne resekcije 13 (CI_{95%} 10,9-15), redukcije tumora 11 (CI_{95%} 6,5-23). Stepen resekcije tumora je takođe statistički značajno uticao i na vreme do progresije, Log rank $p=0,022$. Srednje vreme do progresije nakon radikalne operacije je bilo 11 meseci (CI_{95%} 9,2-12,8), kod subtotalne resekcije 8 (CI_{95%} 4,8-11,2), redukcije tumora 7 (CI_{95%} 3,6/10,4). Ispitan je uticaj radikalnosti operacije na učestalost pojave hirurških komplikacija, i ona nije pokazala statističku značajnost ($X^2 p < 0,649$). Takođe je ispitano da li radikalnost operacije utiče na ishod operacije, to jest da li utiče na učestalost pogoršanja neurološkog nalaza, takođe nije postignuta statistička značajnost ($X^2 P < 0,873$).

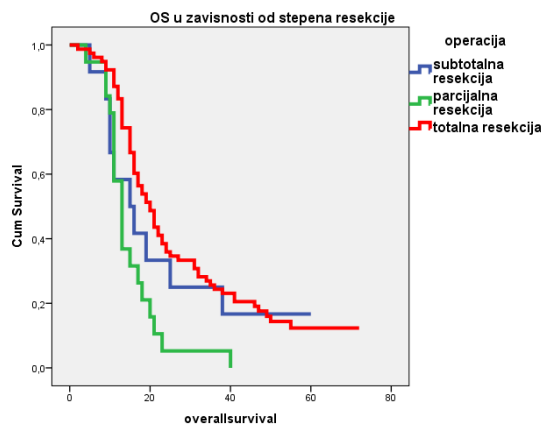
Grafikon 21. Stepen resekcije tumora



Grafikon 22. PFS u zavisnosti od stepena resekcije



Grafikon 23. OS u zavisnosti od stepena resekcije



4.5.2. Plasiranje VP šanta pre operacije

VP šant je plasiran pre operacije kod 3 pacijenta, što čini ukupno 2,7%. Ovaj broj je bio suviše mali za statističku analizu uticaja na preživljavanje.

4.5.3. Hirurške komplikacije

Hirurške komplikacije su se javile kod 20% pacijenata. Od toga je bilo ukupno 11,9% hematoma u loži, od čega je 6,4% zahtevalo reoperaciju. Kod 2,7% pacijenata je postojao ekstracerebralni hematom. Do razvoja retencione likvorne ciste došlo je kod 4,5% pacijenata, dok je kod 1 pacijenta 0,9% plasiran VP šant zbog razvoja hidrocefalusa. Učestalost hirurških komplikacija prikazana je Grafikonom 24. S obzirom na mali broj pacijenata iz dalje analize je isključen hidrocefalus. Takođe su iz daljeg ispitivanja isključeni pacijenti kod kojih je operisan ekstracerebralni hematom, radi se o dva pacijenta kod kojih je do nastanka hematoma došlo u regiji izvan operacije zbog velikog pomeranja moždanih masa, dok je kod jednog pacijenta u odloženom periodu došlo do krvavljenja iz a. temporalis superficialis. Nakon toga je ispitan uticaj postojanja hirurških komplikacija na preživljavanje pacijenata i utvrđeno je da one statistički značajno utiču na preživljavanje, u smislu da su pacijenti kod kojih nije bilo komplikacija živeli duže (Log rank $p=0,023$), kao i na vreme do progresije (Log rank $p=0,041$). Rezultati su prikazani u tabeli 15, a nakon toga i grafički (Grafikoni 25 i 26) . Takođe je ispitano da li postojanje hirurških komplikacija utiče na učestalost pogoršanja neurološkog statusa nakon operacije, ali nije dokazana statistička značajnost (χ^2 $p < 0,383$).

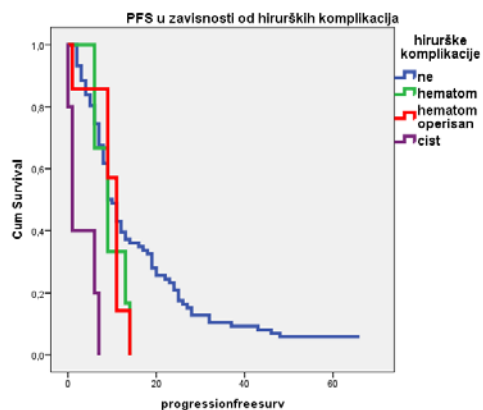
Grafikon 24. Učestalost hirurških komplikacija



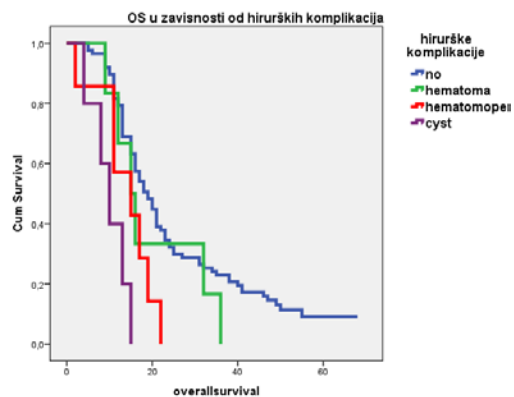
Tabela 15. PFS i OS u zavisnosti od postojanja hirurških komplikacija

Hirurške komplikacije	srednje PFS				srednje OS			
	Mes.	Std. gr.	95% Confidence Interval		Mes.	Std. gr.	95% Confidence Interval	
ne	10	,868	8,298	11,702	19	1,695	15,678	22,322
hematom	9	1,732	5,605	12,395	15	2,449	10,199	19,801
hematom operisan	11	,617	9,790	12,210	15	5,237	4,735	25,265
cista	1	,548	,000	2,074	10	2,191	5,706	14,294
ukupno	9	,663	7,700	10,300	17	1,280	14,491	19,509

Grafikon 25. PFS u zavisnosti od hirurških komplikacija



Grafikon 26. OS u zavisnosti od hirurških komplikacija



4.5.4. Infektivne komplikacije

Infektivne komplikacije su se javile kod 1,8% pacijenata, i to u vidu meningitisa. Zbog malog broja pacijenata sa infekcijom, nije ispitivan uticaj infekcije na preživljavanje.

4.5.5. Opšte komplikacije

Opšte komplikacije su se javile kod 3,6% pacijenata, i to kod dva pacijenta u vidu plućne embolije, kod jednog pacijenta u vidu srčanog popuštanja, a kod jednog pacijenta u vidu pneumonije. S obzirom na mali broj pacijenata sa opštim komplikacijama nije rađena analiza njihovog uticaja na preživljavanje.

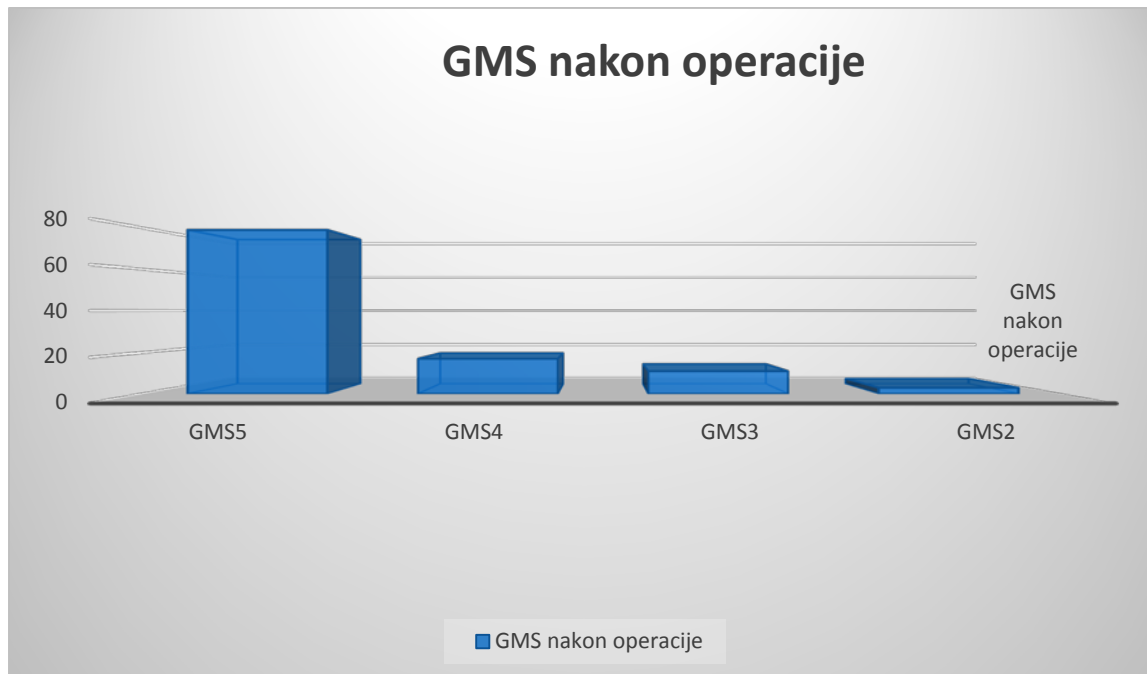
4.5.6. Ishod hirurškog lečenja-mortalitet

U studiju nisu uključeni pacijenti sa neposrednim postoperativnim mortalitetom, s obzirom na to da se radi o studiji preživljavanja. Kod neposrednog smrtnog ishoda (dve nedelje nakon operacije) je došlo kod 3 pacijenta, oba pacijenta su nakon operacije duboko lokalizovanog tumora mozga razvili difuzni edem, koji nije reagovao na terapiju. Ukupan neposredni mortalitet je iznosio 2,7%.

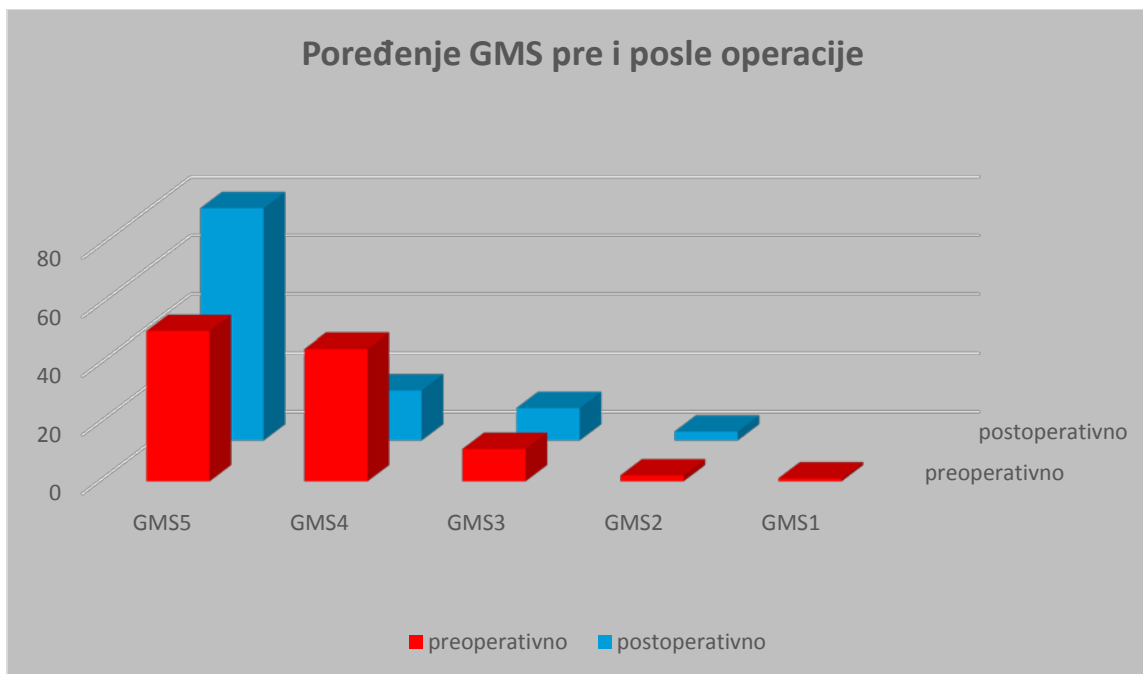
4.5.7. Ishod hirurškog lečenja-morbiditet

Za procenu neposrednog ishoda lečenja vršena je evaluacija neurološkog deficita. Analizirana je gruba motorna snaga nakon operacije. Najveći broj pacijenata je imao postoperativno GMS 5, (71,8%), potom GMS 4 (15,5%), GMS3 (10%) i GMS2 (2,7%). Distribucija grube motorne snage pacijenata nakon operacije prikazana je Grafikonom 27.

Grafikon 27. Morbiditet-GMS nakon operacije



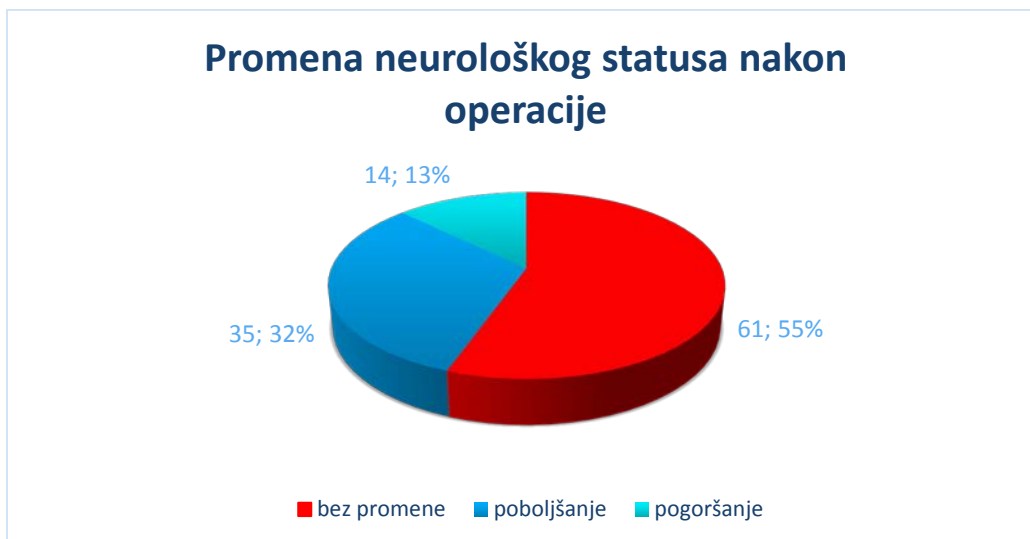
Nakon toga je načinjeno poređenje preoperativnog i postoperativnog statusa, što je prikazano Grafikonom 28. **Grafikon 28. Poređenje GMS pre i posle operacije**



Iz prikazanog grafikona se vidi da je postoperativno veći broj pacijenata bio bez grubog motornog deficita, dok je broj pacijenata sa diskretnom hemiparezom bio manji. Broj pacijenata koji su imali srednje težak i težak deficit je bio približno isti.

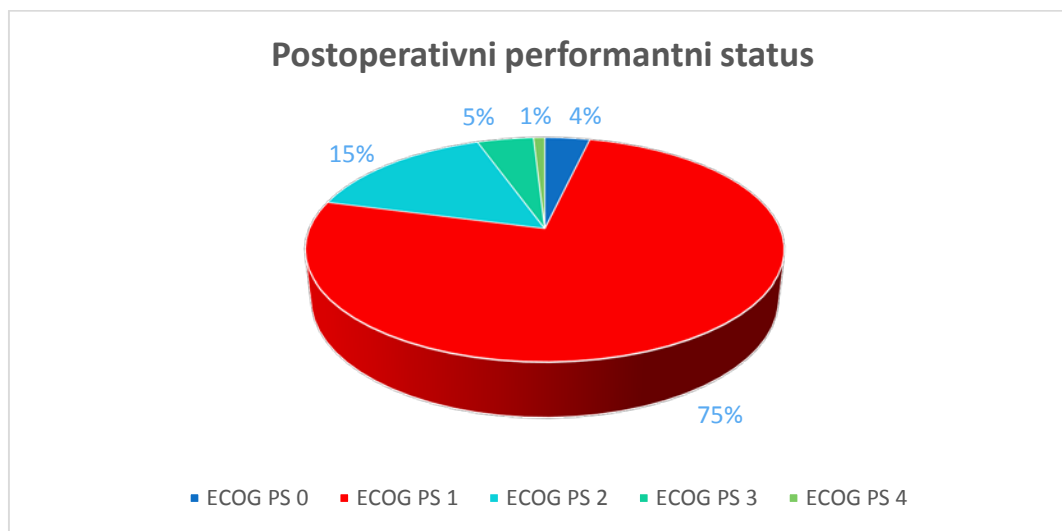
Kada se analizira preoperativni neurološki status u odnosu na postoperativni, on je bez promene kod 55,5% pacijenata, bolji kod 31,8% pacijenata a u pogoršanju kod 12,7% (Grafikon 29).

Grafikon 29. Neurološki status nakon operacije



Promena neurološkog statusa u odnosu na preoperativni nije značajno uticala na ukupno preživljavanje pacijenata (Log rank $p=0,458$), kao ni na preživljavanje do progresije (Log rank $p=0,530$) . Kao skala za procenu postoperativnog stanja upotrebljena je ECOG PS. Distribucija pacijenata u postoperativnom periodu na osnovu ovog skora prikazana je grafički:

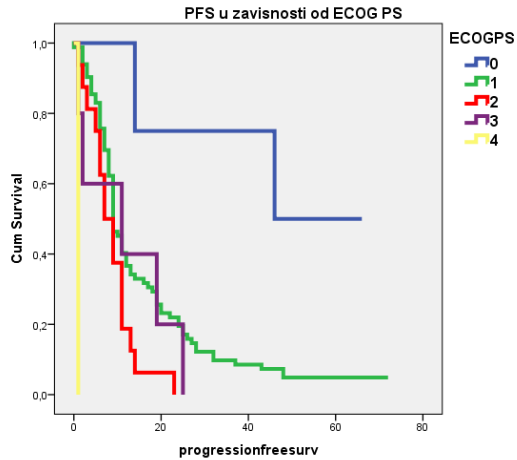
Grafikon 30. Postoperativni ECOG PS



Srednje preživljavanje kod pacijenata sa ECOG PS 0 bilo je 46 meseci, ECOG PS 1, 18 meseci ($CI_{95\%}$ 14,7-21,2), ECOG PS 2, 13 meseci ($CI_{95\%}$ 9,1-16,9), ECOG PS 3, 15 meseci ($CI_{95\%}$ 6,4-23,6), a za ECOG PS 4, 4 meseca. Postoperativni performantni status visoko statistički značajno utiče na ukupno vreme preživljavanja (Log rank $p=0,000$), Grafikon 32. Vreme preživljavanja do progresije je kod pacijenata sa ECOG PS 0 bilo je 46 meseci, ECOG PS 1, 9 meseci ($CI_{95\%}$ 7,5-10,5), ECOG PS 2, 7 meseci ($CI_{95\%}$ 4,1-9,9), ECOG PS 3, 11 meseci ($CI_{95\%}$ 0-30), a za ECOG PS 4, 1 mesec. Postoperativni performantni status visoko statistički značajno utiče na vreme preživljavanja do progresije (Log rank $p=0,000$), Grafikon 33.

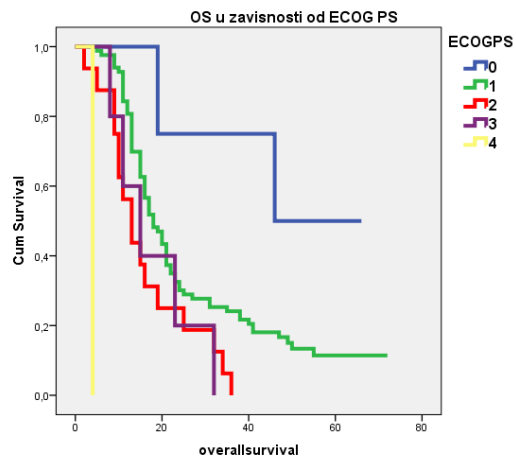
Grafikon 33. PFS u zavisnosti od

postoperativnog ECOG PS



Grafikon 34. PFS u zavisnosti od

postoperativnog ECOG PS



4.8. Patohistološke karakteristike tumora

Svi preparati su analizirani u patohistološkoj laboratoriji Klinike za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije i na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Korišćeno je standardno hematoksilin eozin bojenje, a kod pojedinih pacijenata su upotrebljavane i imunohistohemijske metode. Kao posebni podtipovi su izdvojeni gliosarkom i glioblastom sa oligodendroglijalnom komponentom. Takođe je analizirano i prisustvo kalcifikacija u tumoru.

4.8.1. Gliosarkom je bio prisutan kod 3,6% pacijenata. S obzirom na mali broj pacijenata sa ovim PH nalazom, nije ispitivan uticaj ove patohistologije na preživljavanje.

4.8.2. Kalcifikacije

Prisustvo kalcifikacija je evidentirano kod 12,7% pacijenata. Analizom preživljavanja ustanovljeno je da je ukupno preživljavanje kod pacijenata sa kalcifikacijama bilo 40 meseci (CI

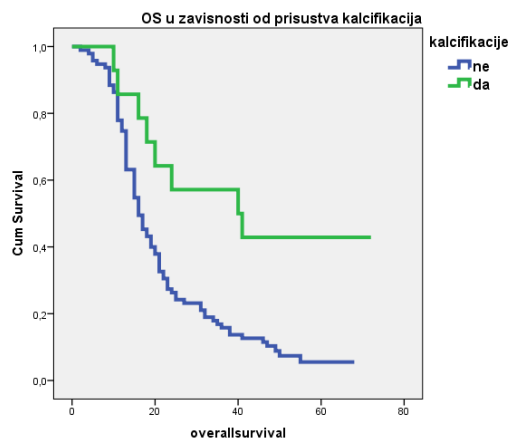
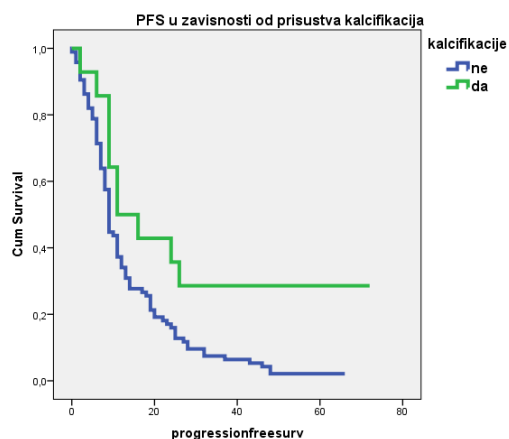
95% 8,8-71,2), a kod pacijenata bez kalcifikacija 16 meseci meseci (CI_{95%} 13,4/18,6) Prisustvo kalcifikacija je statistički značajno povezano sa dužim preživljavanjem (Log rank p=0,002) i dužim vremenom do progresije (Log rank p=0,010). Rezultati su prikazani grafikonima 35 i 36. Ispitana je distribucija PH nalaza koji je pokazao kalcifikacije prema godinama starosti. Učestalost kalcifikacija se značajno razlikuje u zavisnosti od starosti pacijenta X^2 p<0,022. Kalcifikacije viđaju češće kod mlađih pacijenata (Grafikon 38).

Grafikon 36. PFS u zavisnosti

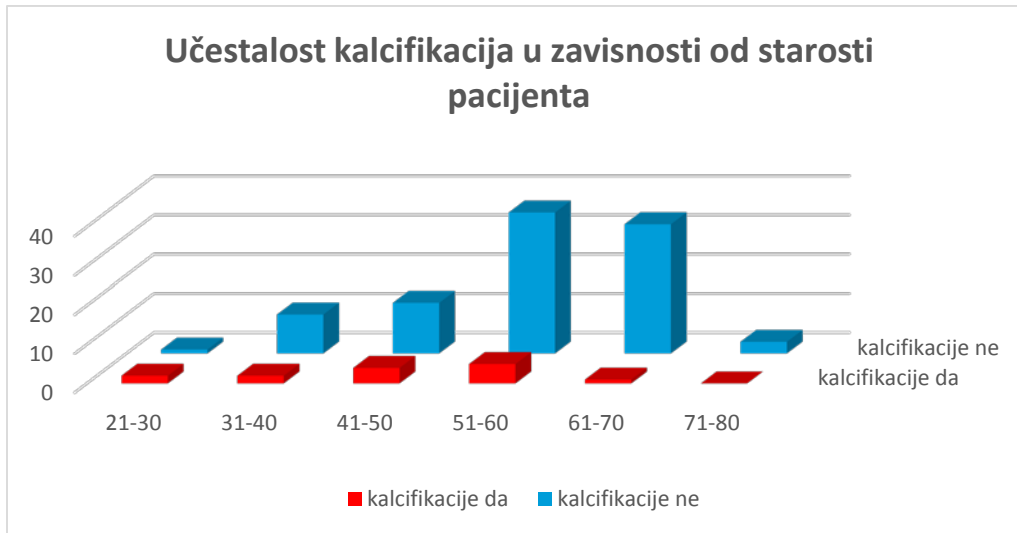
Grafikon 37. OS u zavisnosti

od prisustva kalcifikacija

od prisustva kalcifikacija



Grafikon 38. Učestalost kalcifikacija u zavisnosti od starosti pacijenta



Takođe je analizirano prisustvo oligodendroglijalne komponente i njen uticaj na preživljavanje. Od ukupnog uzorka oligodendroglijanu komponentu je imalo 20,9% pacijenata. Pacijenti sa oligodendroglijalnom komponentom su imali srednje ukupno preživljavanje od 18 meseci (CI_{95%} 9,8-26,2), a bez ove komponente 17 meseci (CI_{95%} 14,6-9,4). Vreme do progresije je iznosilo 9 meseci u obe grupe. Postojanje oligodendroglijalne komponente nije uticalo na ukupno preživljavanje pacijenata. (Log rank, $p=0,656$), kao ni na vreme do progresije (Log rank. $p=0,972$).

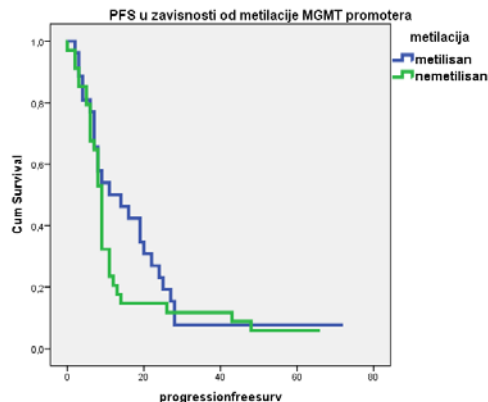
4.8.3. Metilacioni status

Metilacioni status je bio poznat kod 56,4% pacijenata. Od ukupnog broja ispitanih pacijenata 45,1% je imalo metilisan MGMT promotor. Prosečno preživljavanje metilisanih pacijenata je bilo 22 meseca (CI_{95%} 10,1-33,9), a nemetilisanih 15 (CI_{95%} 12,7-17,3), ali dalja analiza nije pokazala statistički značajne razlike u preživljavanju između metilisanih i nemetilisanih pacijenata (Log rank $p=0,303$). Isto važi i za vreme do progresije, koje je kod metilanih

pacijenata bilo 14(CI_{95%}4-24) , a kod nemetilisanih 9 (CI_{95%}8/10) meseci u proseku. Razlika nije bila statistički značajna (Log rank p=0,289). Rezultati su prikazani Grafikonima 39. i 40.

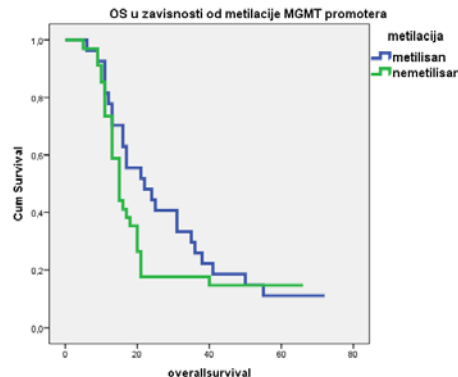
Grafikon 39. PFS u zavisnosti

od metilacije MGMT promotera



Grafikon 40. PFS u zavisnosti

od metilacije MGMT promotera



4.9. Zračna terapija

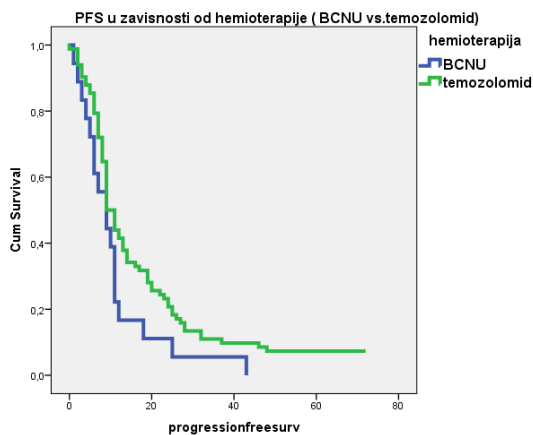
Zračna terapija u punoj dozi (60 Gy) je primenjena kod 97,3% pacijenata. Dva pacijenta nisu zračena (jedan je odbio terapiju, drugi nije stigao na red za zračenje), dok je jedan pacijent primio nepotpunu dozu, zbog neurološkog pogoršanja. S obzirom na mali broj pacijenata koji nije dobijao zračnu terapiju nije se mogao ispitati uticaj zračne terapije na preživljavanje i vreme do progresije pacijenata.

4.10. Hemioterapija

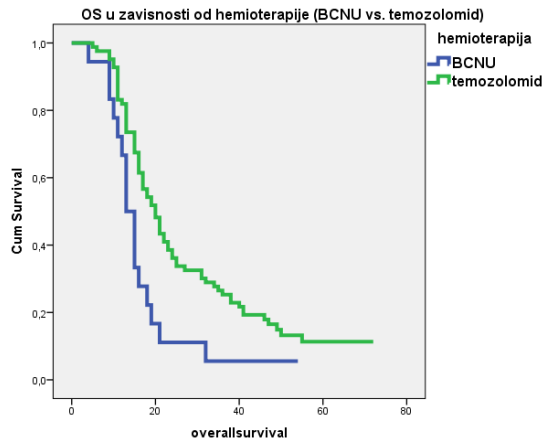
Od ukupnog broja pacijenata 76,4% je dobijalo temozolomid, 16,4% je dobijalo BCNU a 7,3% nije dobijalo hemioterapiju. Kada se poredi preživljavanje pacijenata koji su dobijali temozolomid i BCNU statistički značajno je duže preživljavanje pacijenata koji su dobijali temozolomid (Log rank p=0,007). Srednje preživljavanje pacijenata koji su dobijali temozolomid je bilo 20 meseci (CI_{95%} 16,7-23,2), a onih koji su dobijali BCNU 13 meseci (CI_{95%} 10,9-15,1). Rezultati su prikazani grafikonom 41. Srednje vreme do progresije pacijenata

koji su dobijali temozolomid je bilo 11 meseci (CI_{95%} 9,4-12,5), a onih koji su dobijali BCNU 9 meseci (CI_{95%} 4,6-13,1). Vreme do progresije se nije statistički značajno razlikovalo u ove dve grupe (Log rank p=0,143)- Grafikon 41. Kada je u pitanju tolerisanje hemioterapije, profil toksičnosti temozolomida je dobar, kod 7 (10,6%) pacijenata se javila ozbiljnija hematološka toksičnost (GrIII) u toku konkomitantne primene, i to trombocitopenija kod 5,5%. Kod jednog pacijenta je došlo do pojave hepatotoksičnosti, ali je ovaj pacijent oboleo od hepatitisa B. Terapija nije prekinuta ni kod jednog pacijenta. Za 35,55% pacijenata podaci nisu bili dostupni. U toku adjuvantne primene temozolomida toksičnost je bila zastupljena kod 29% pacijenata i to najčešće leukopenija (13,89%, a potom trombocitopenija, (8,3%) i kombinovana leukopenija i trombocitopenija (5,5%). Nije bilo hepatotoksičnosti (Grafikon 43). Kada je u pitanju BCNU, nisu dostupni podaci većeg broja pacijenata, ali od poznatog broja samo je jedan pacijent imao trombocitopeniju.

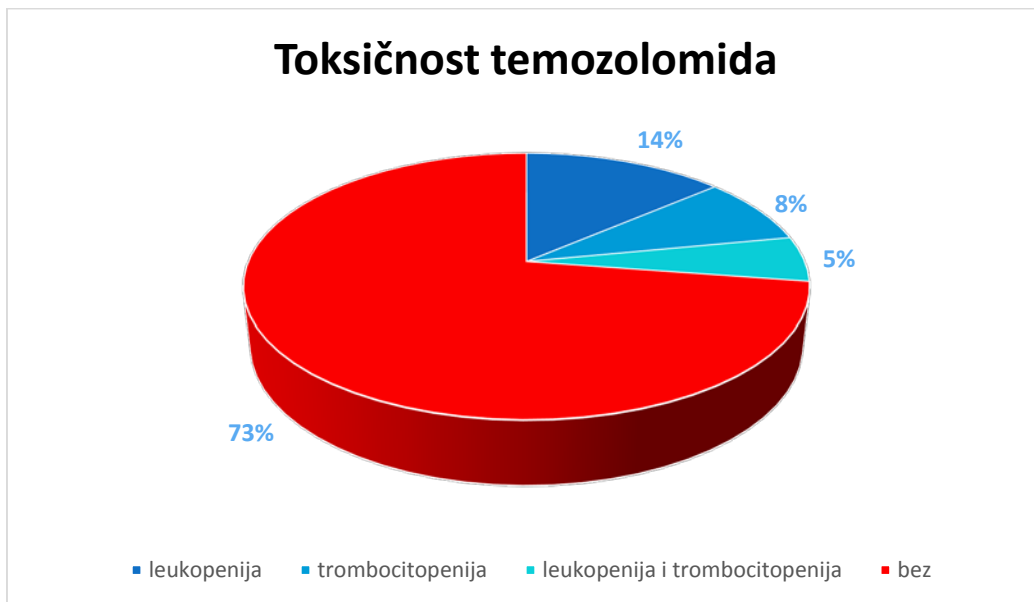
Grafikon 41 Uticaj vrste adjuvantne hemioterapije na preživljavanje (BCNU vs temozolomid)



Grafikon 42 Uticaj vrste adjuvantne hemioterapije na preživljavanje (BCNU vs temozolomid)



Grafikon 43. Toksičnost temozolomida



Poređenje kliničkih i demografskih karakteristika grupe A (RT+BCNU/CCNU) i grupe B (Stupov protokol) sumirano je u tabeli 16.

Tabela 16. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata grupisanih na osnovu terapijskog protokola

	Grupa A(RT+BCNU/CCNU)	Grupa B (Stupov protokol)
pol		
muški	13(54%)	55(64%)
ženski	11(46%)	31(36%)
starost		
<50 godina	5(21%)	27(31%)
51-60 godina	9(37%)	32(38%)
>60 godina	10(42%)	27(31%)
ECOG PS		
0-1	10(42%)	77(90%)
2-4	14(58%)	9(10%)
Stepen resekcije		

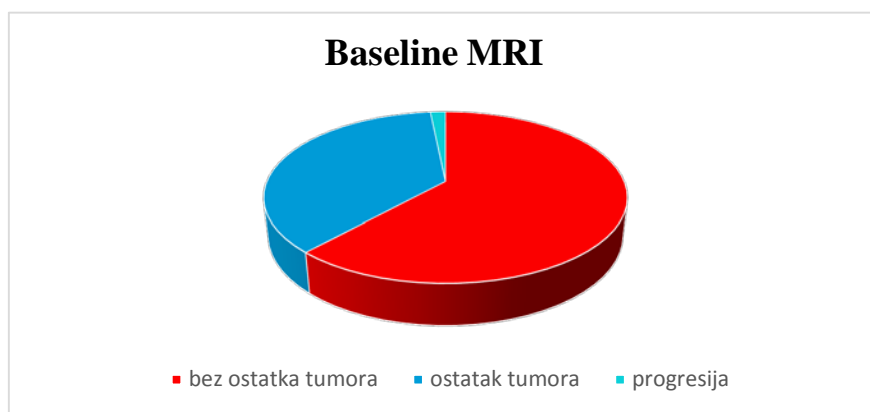
GTR	17(71%)	60(70%)
STR	4(17%)	15(17%)
PR	3(12%)	11(13%)
MGMT promoter status		
metilisan	2(8%)	26(30%)
nemetilisan	3(12%)	31(36%)
nepoznat	19(80%)	29(34%)

4.11. Praćenje pacijenata

Kod pacijenta u ovoj studiji prema protokolu je prvi postoperativni – baseline MR pregled endokranijuma rađen pre početka zračenja, potom 4-6 nedelja nakon završetka zračne terapije i nakon toga u zavisnosti od kliničkog stanja pacijenta na 3 meseca, ili češće.

Prvi MR pregled endokranijuma je bio dostupan za evaluaciju kod 84,5 % pacijenata. Kod ovih pacijenata 62,4% je bilo bez vidljivih lezija, 36,1% je imao ostatak tumora, dok je kod jednog pacijenta (1,1%) zabeležena progresija. U poređenju sa procenom stepena resekcije koja je načinjena na osnovu procene hirurga i kontrolnog CT pregleda endokranijuma, postoji greška od 7,6%, gde je nekompletna resekcija tumora procenjena kao kompletna. Inicijalni MRI nalaz je prikazan grafikonom 44.

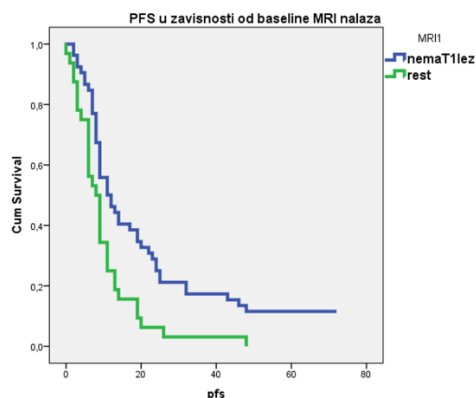
Grafikon 44. Baseline MRI



Ispitan je uticaj baseline MRI nalaza na preživljavanje do progresije kao i ukupno preživljavanje. Prvi MRI nalaz značajno utiče na preživljavanje do progresije, u smislu da pacijenti bez lezija koje se prebojavaju kontrastom na prvom MRI pregledu kasnije progrediraju (Log rank $p=0,002$). Isto se pokazalo i u odnosu na ukupno preživljavanje (Log rank $p=0,000$). Kada baseline MRI endokranijuma ne pokazuje postojanje lezija ukupno preživljavanje iznosi 20 meseci (CI 95% 15,3-24,7), kod postojanja ostatka tumora 13 meseci (CI 95% 11,6/14,3), a kod postojanja progresije 6 meseci. Srednje preživljavanje do progresije iznosi kod pacijenata koji nisu imali lezije na baseline MRI pregledu 12 meseci (CI 95% 7,3-17), a kod pacijenata koji su imali lezije 8 meseci (CI 95% 5,6-10,4). Prikaz ukupnog preživljavanja i preživljavanja do progresije je dat Grafikonima 45 i 46.

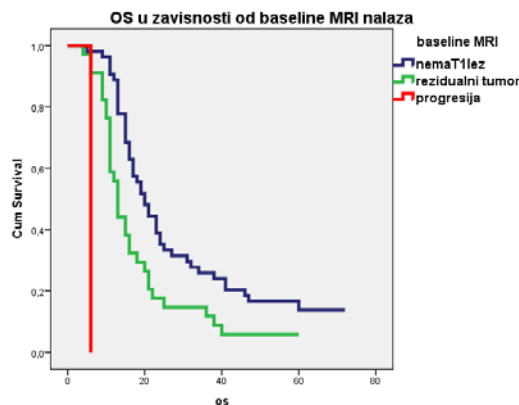
Grafikon 45. Uticaj baseline MRI

nalaza na PFS.



Grafikon 46. Uticaj baseline MRI

nalaza na OS

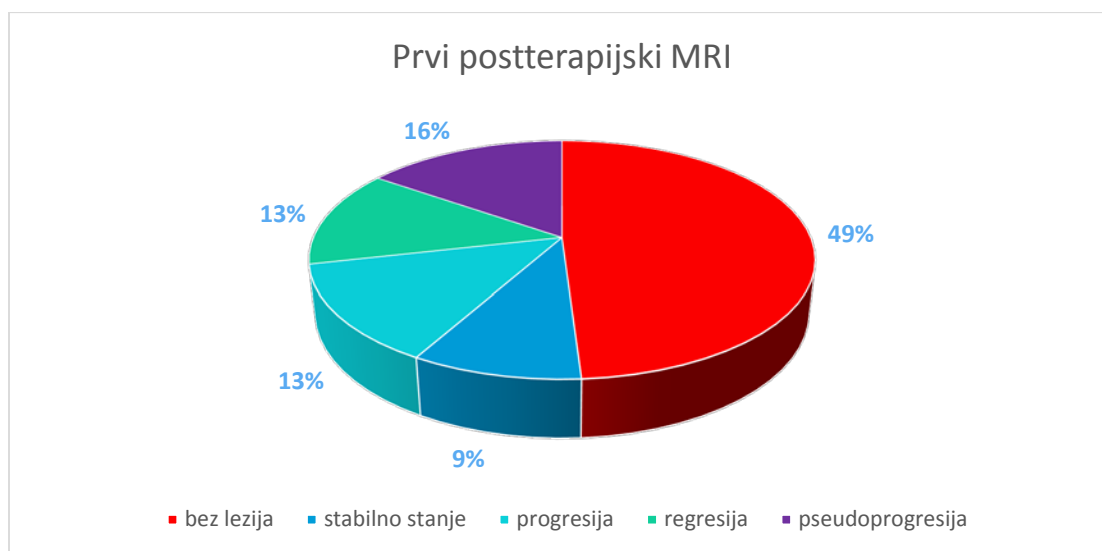


4.11.1. MRI praćenje

Prema važećem protokolu kontrolni MR pregledi endokranijuma su rađeni posle baseline pregleda 4-6 nedelja nakon završetka hemoradijacije, a potom svaka 3 meseca, prema potrebi i češće. Napredne MR tehnike kao što su spektroskopija, difuzioni i perfuzioni imidzing u momentu izvođenja ove studije nisu bile dostupne kod značajnog broja pacijenata, tako da ovi rezultati nisu uključeni u statističku analizu.

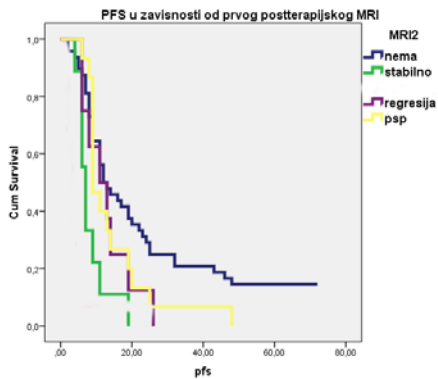
Prvi postterapijski MR pregled endokranijuma ukazao je na sledeće rezultate: bez vidljivih lezija bilo je 51% pacijenata, kod 9,6% je stanje bilo stabilno, 13,8% je pokazalo progresiju nalaza, 8,5% je pokazalo regresiju nalaza, dok je 16% pacijenata pokazalo postojanje pseudoprogresije (Grafikon 47. Neophodno je napomenuti da je konačna analiza MR nalaza načinjena retrospektivno, tj da je postojanje pseudoprogresije definisano nakon što je prvi kontrolni MR endokranijuma pokazao ili stabilno stanje ili regresiju promene, uz stabilno kliničko stanje pacijenta, sa ili bez primene kortikosteroidne terapije.

Grafikon 47. Prvi postterapijski MRI pregled endokranijuma

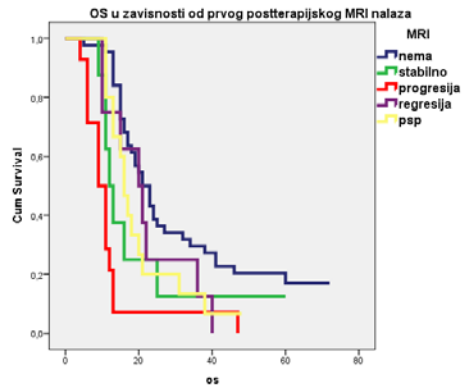


Daljom analizom je ispitan uticaj prvog postterapijskog MRI nalaza na preživljavanje do progresije i ukupno preživljavanje. Kao što je bilo očekivano pokazana je statistička značajnost, Log rank $p=0,000$, za obe kategorije. Pacijenti bez vidljivih lezija koje se prebojavaju kontrastom imali su srednje vreme do progresije 12 meseci (CI_{95%} 7,4-16,9), sa regresijom 11 meseci (CI_{95%} 4,1-17,9), potom sa pseudoprogresijom, 9 meseci (CI_{95%} 7,4-10,6), nakon toga sa stabilnim stanjem, 7 meseci (CI_{95%} 4,3-7,7). Pacijenti bez vidljivih lezija koje se prebojavaju kontrastom imali su ukupno preživljavanje 21 mesec (CI_{95%} 16,8-25,2), sa regresijom 20 meseci (CI_{95%} 11,7-28,3), potom sa pseudoprogresijom, 16 meseci (CI_{95%} 13,5-18,5), nakon toga sa stabilnim stanjem, 12 meseci (CI_{95%} 9,4-14,6) i sa progresijom 11 meseci (CI_{95%} 8,9-13,1), Ovi rezultati su prikazani i grafički.

Grafikon 48. PFS u zavisnosti od posterapijskog MRI nalaza

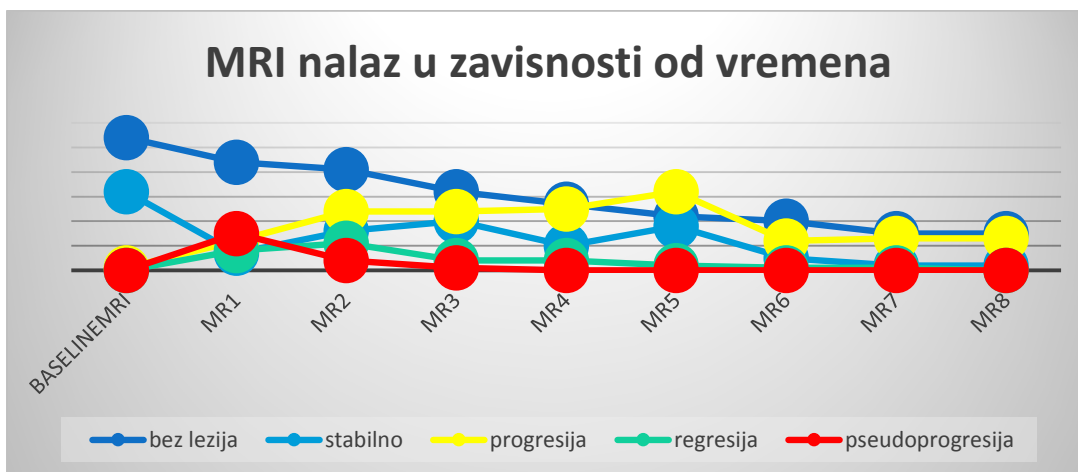


Grafikon 49. OS u zavisnosti od prvog prvog posterapijskog MRI nalaza



U toku vremena menja se i MRI nalaz, tako da procenat MRI nalaza bez merljivih T1 lezija opada, dok procenat progresije raste sa najvećim skokom i učešćem u ukupnom nalazu 12- 15 meseci nakon operacije. Procenat regresije je najveći 4 meseca nakon završetka hemoiradijacije, a procenat pseudoprogresije na prvom posterapijskom MRI pregledu. Nakon godinu ipo dana praktično nema više niti stabilnih nalaza, niti regresije, a pacijenti se dele u dve velike grupe, ili su bez lezije ili dolazi do progresije. Promena učestalosti pojedinih grupa MRI nalaza u toku vremena prikazana je Grafikonom 50

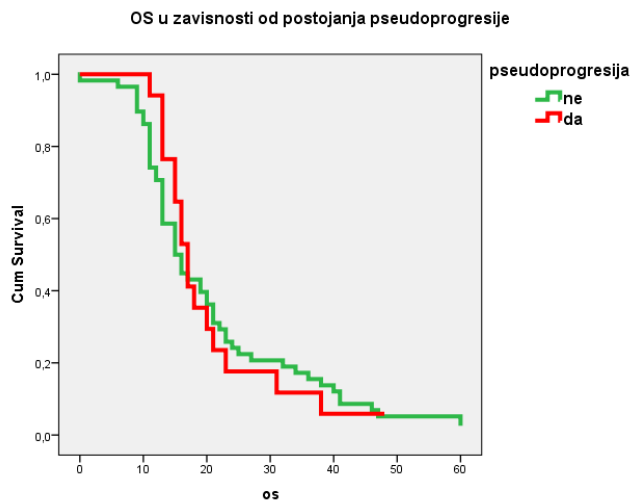
Grafikon 50 MR nalaz u toku vremena



4.11.2. Pseudoprogresija

Pseudoprogresija je u našoj studiji definisana kao novo prebojavanje kontrastom u zračnom polju, nakon završetka hemioradijacije, za koje se naknadnim praćenjem ustanovilo da nije dalje progrediralo na prvom narednom MR pregledu endokranijuma. Pseudoprogresija se javila kod 18,2% pacijenata. Više je zastupljena u grupi pacijenata koji su imali ostatak tumora na inicijalnom MR pregledu (32,5%), nego u grupi pacijenata koji nisu imali rezidualni tumor na baseline MRI pregledu (9,26 %). Nakon što je identifikovano postojanje pseudoprogresije, naredni MR endokranijuma je pokazao regresiju kod 60% pacijenata, a stabilan nalaz kod 40% pacijenata. Nije bilo pacijenata sa znacima pseudoprogresije kod kojih je došlo do potpune regresije nalaza. Analizirano je preživljavanje pacijenata koji su imali pseudoprogresiju u zavisnosti od nalaza narednog MR endokranijuma, kod pacijenata koji su na narednom pregledu imali regresiju srednje preživljavanje je bilo 17 meseci, a kod pacijenata kod kojih je lezija bila stabilna preživljavanje je bilo 13 meseci, ali nije dostignuta statistička značajnost (Log rank $p=0,535$). Kod pacijenata kod kojih je do pseudoprogresije došlo na drugom MR pregledu (4-5 meseci) nakon završetka hemioradijacije (svi pacijenti su predhodno bili bez lezija), na sledećem MR pregledu je stanje bilo stabilno, nije bilo regresije. Srednje vreme do prave progresije, nakon što je zabeležena pseudoprogresija iznosi 9 meseci. Kod svih pacijenata koji su imali pseudoprogresiju došlo je do progresije i smrtnog ishoda. Ispitan je uticaj postojanja pseudoprogresije na ukupno preživljavanje, nije pokazana značajna razlika u dužini ukupnog preživljavanja koje je u grupi sa pseudoprogresijom bilo 17 meseci, a u grupi bez pseudoprogresije 16 meseci, (Log rank $p=0,880$). U našoj seriji učestalost pseudoprogresije se nije statistički značajno razlikovana u grupi metilisanih i nemetilisanih pacijenata, $X^2 < 0,071$. Uticaj pseudoprogresije na preživljavanje je prikazan grafički:

Grafikon 51. Uticaj pseudoprogresije na OS



4.12. Progresija

Progresija je identifikovana kod 93,6% pacijenata u toku perioda praćenja, od toga je preživljavanje bez progresije (PFS) nakon 6 meseci 69%, nakon 12 meseci 35,8 %, a nakon 24 meseca samo 17%. Srednje vreme do progresije za celu ispitivanu grupu je bilo 9 meseci.

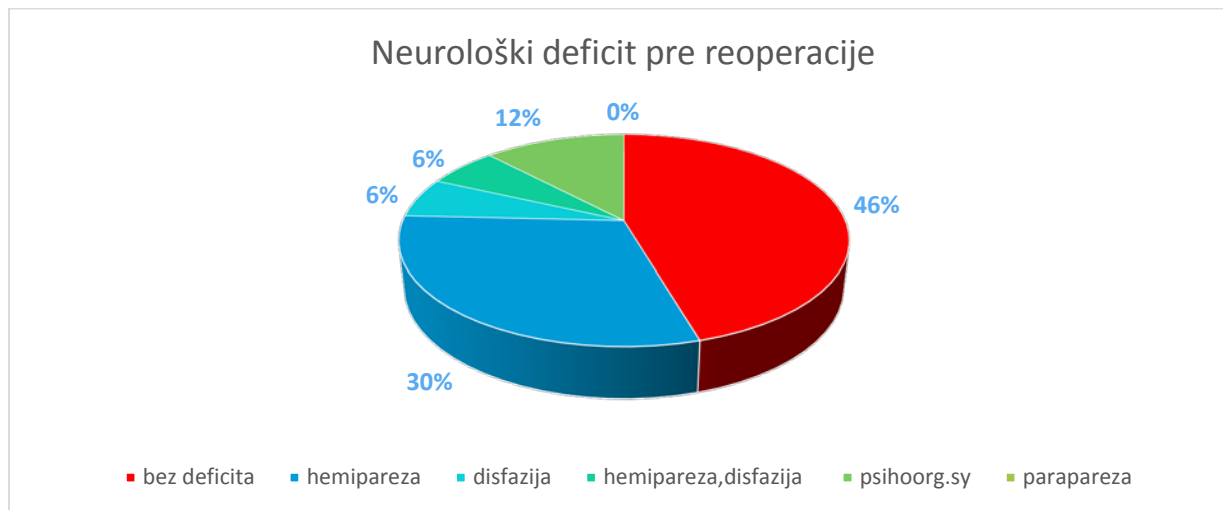
4.13. Reoperacija

Nakon identifikovanja postojanja progresije kao prvi korak je razmatrana mogućnost reoperacije.

Procenat reoperisanih pacijenata u našoj seriji iznosi 30,9%. Srednja starost grupe reoperisanih pacijenata je 56 godina a grupe nereoperisanih pacijenata 57 godina. Najstariji reoperisan pacijent je imao 69 godina, a najmlađi 21. Najkraće vreme između operacije i reoperacije u našoj seriji je bilo 3 meseca, a najduže 43 meseca. Srednje vreme koje je proteklo između operacije i reoperacije je 14, 5 meseci. Pacijetkinja koja je reoperisana 3 meseca nakon prve operacije nije krenula sa onkološkim tretmanom zbog liste čekanja, pa je to bio razlog da se operacija izvrši u ovako kratkom roku.

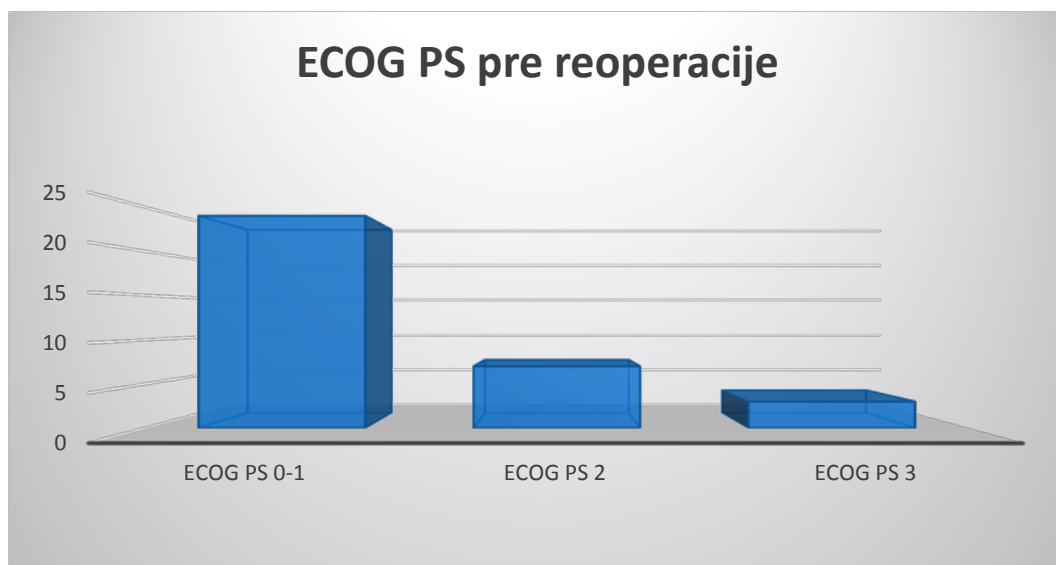
Postojanje neurološkog deficita pre reoperacije je prikazano Grafikonom 52. Učestalost pacijenata bez deficita bila je 44,1%, sa hemiparezom 29,1%, sa disfazijom i hemiparezom 11,7%, psihoorganskim sindromom 5,9%, disfazijom 5,9% i paraparezom 2,9%.

Grafikon 52. Neurološki nalaz pre reoperacije:



I pored postojanja simptoma i neurološkog deficita, on je kod najvećeg broja pacijenata bio diskretan, tako da je 70% bilo dobrog performantnog statusa (ECOG PS 0-1), 20% je bilo ECOG PS 2, dok je 8,8% bilo lošijeg ECOG PS, 3. Performantni status pre reoperacije prikazan je Grafikonom 53.

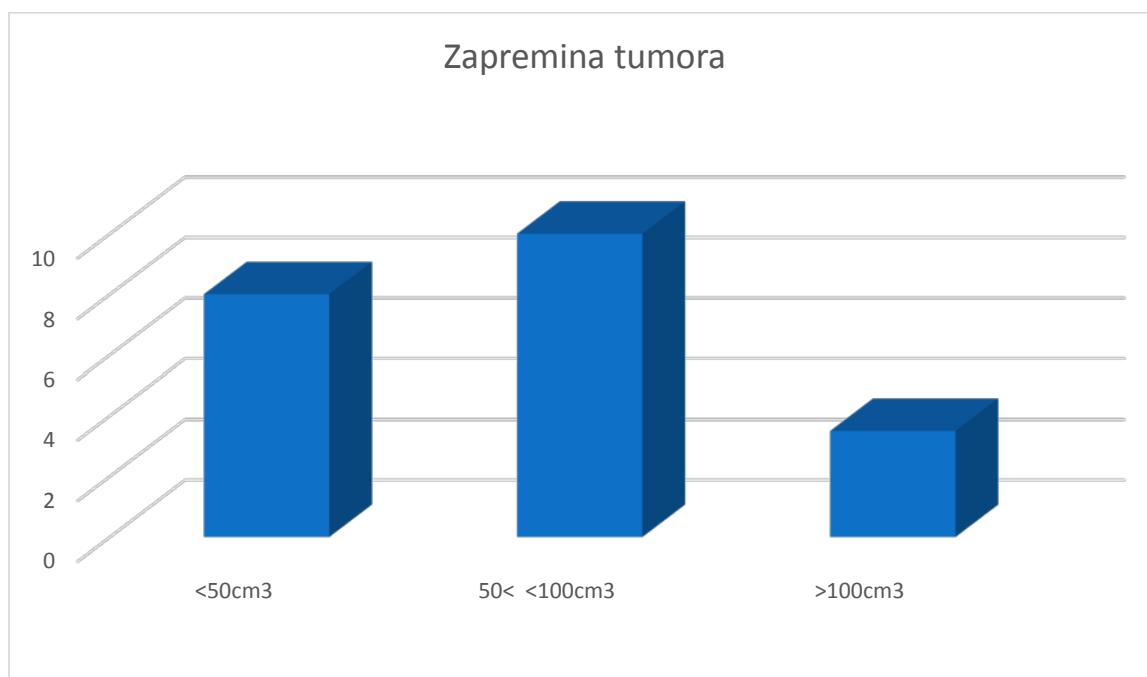
Grafikon 53. ECOG PS pre reoperacije



Najčešće se radilo o lokalnom recidivu, kod 82,35%, ali se kod 14,7% pacijenata radilo o udaljenom recidivu, a kod 1 pacijenta o multicentričnom recidivu. Za procenu veličine tumora

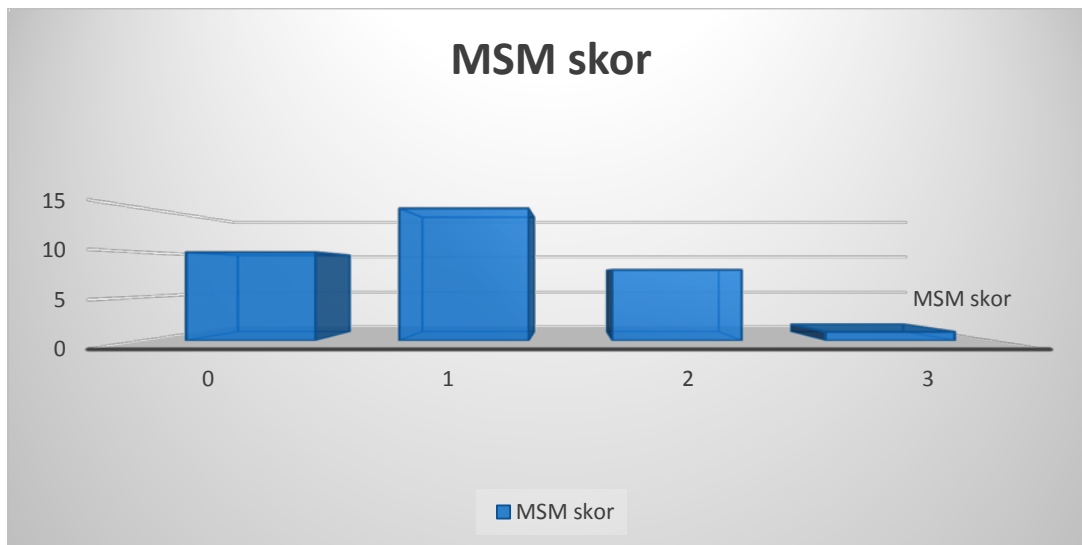
rađena je kalkulacija na osnovu preporučene matematičke formule $\frac{4}{3}\pi r_1 \times r_2 \times r_3$, koja podrazumeva da je tumor približno oblika sfere, a r_1 , r_2 i r_3 predstavljaju prečnike promene u aksijalnoj, sagitalnoj i koronarnoj ravni, merene uz pomoć RadiAnt DICOM viewera. Srednja zapremina tumora je bila 99cm^3 . Radi dalje analize prema zapremini tumora načinjena je podela na manje od 50cm^3 , između 50 i 100cm^3 i više od 100cm^3 . Distribucija zapremine tumora po grupama prikazana je Grafikonom 54.

Grafikon 54 Distribucija zapremine tumora po kategorijama.



Odnos tumora sa elokventnim zonama i krvnim sudovima je procenjivan na osnovu MSM skora koji podrazumeva zbir zahvaćenosti motorne zone, govorne zone i M1 ili M2 segmenta a. cerebri medije. Minimalna vrednost skora je 0 a maksimalna 3. Najveći broj pacijenata(44,1%) je imao MSM skor 1, što znači da je samo jedna od navedenih struktura bila neposredno uz tumor ili zahvaćena tumorom. Nakon toga sledi MSM skor 0, sa 29,4%, potom MSM skor 2 sa 23,5% i na kraju MSM skor 3, sa 2,9%. Učestalost različitih kategorija MSM skora u našoj seriji je prikazana Grafikonom 55.

Grafikon 55. Učestalost kategorija MSM skora

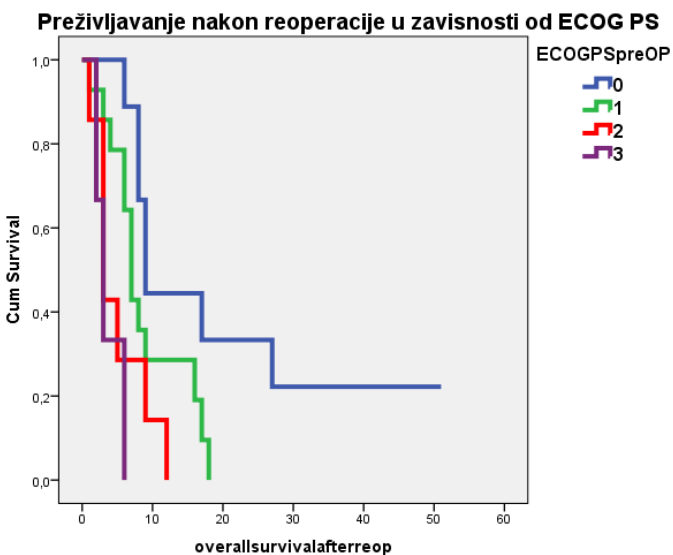


Od ukupnog broja reoperisanih pacijenata kod 70,59 % na osnovu procene hirurga i postoperativnog CT pregleda endokranijuma postignuta totala resekcija tumora, kod 20,58 % subtotalna resekcija tumora. Učestalost hirurških komplikacija je bila mala, 5,8%, i to u vidu formiranja postoperativne retencione ciste, kod 2 pacijenta. Postoperativni neurološki i ECOG PS su postoperativno bili bez promene u odnosu na pre reoperacije, što znači da nije bilo neurološkog pogoršanja nakon reoperacije. Patohistološki nalaz nakon reoperacije je kod najvećeg broja pacijenata bio nepromenjen (52,9 %), kod 29,4% je pored tumorske komponente bila izražena postterapijska nekroza. Kod 5,8% pacijenata je kod recidiva bila prisutna sarkomatozna komponenta, koja nije bila prisutna na inicijalnom PH nalazu, dok je takođe 5,8% pacijenata izgubilo oligolike komponentu, koja je bila prisutna na inicijalnom PH nalazu. Jedan pacijen je imao čistu postterapijsku nekrozu, a kod jedne pacijentkinje je operacija udaljene promene pokazala da se radi o niskogradusnom gliomu (oligodendrogliom gr II).

4.13.1. Faktori koji utiču na preživljavanje nakon reoperacije

Srednje preživljavanje nakon reoperacije iznosi 7,5 meseci, najkraće je 1 mesec, a najduže 51 mesec. SD iznosi 10,084. Ispitan je uticaj starosnih grupa na preživljavanje nakon reoperacije. Starost pacijenata nije značajno uticala na preživljavanje nakon reoperacije, Log rank $p=0,190$. Zapremina tumora takođe nije uticala na preživljavanje nakon operacije Log rank $p=0,860$. Srednje preživljavanje kod tumora zapremine manje od 50cm^3 bilo je 7 meseci (CI_{95%} 2,3-11,6), kod tumora zapremine od 50 cm^3 - 100 cm^3 9 meseci (CI_{95%} 4,4-13,5) i a kod zapremine veće od 100 cm^3 takođe 7 meseci (CI_{95%} 5,5-8,5). Ispitan je uticaj preoperativnog ECOG PS na preživljavanje nakon reoperacije, dokazano je da ECOG PS statistički značajno utiče na preživljavanje nakon operacije, pacijenti sa visokim performantnim statusom imajuznačajno duže preživljavanje nakon reoperacije, što je prikazano Grafikonom Log rank $p=0,002$. Pacijenti čiji je performantni status bio 0 imali su prosečno preživljavanje nakon reoperacije 9 meseci (CI_{95%} 7,5-10,4), sa ECOG PS 1, 7 meseci (CI_{95%} 5,8-8,2), sa ECOG PS 2, 3 meseca (CI_{95%} 1,2-4,7) i ECOG PS 3, takođe 3 meseca (CI_{95%} 1,4-4,6)

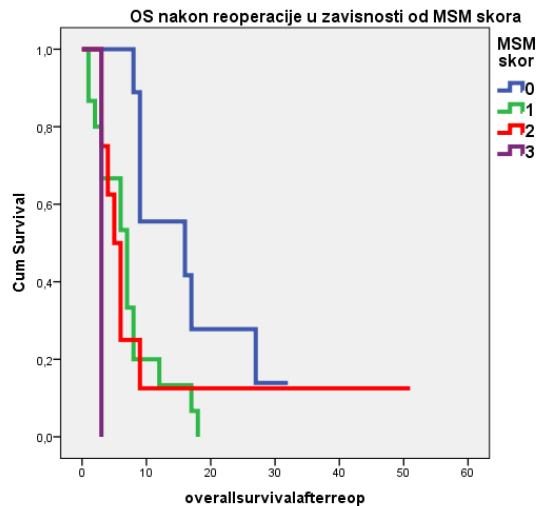
Grafikon 55. OS nakon reoperacije u zavisnosti od preoperativnog ECOG PS



Kao prediktor preživljavanja nakon reoperacije u literaturi je upotrebljavan MSM skor. U našoj seriji je takođe pokazano da MSM skor statistički značajno utiče na ukupno preživljavanje nakon reoperacije Log rank $p=0,019$. Pacijenti sa MSM skorom 0 imali su srednje preživljavanje nakon

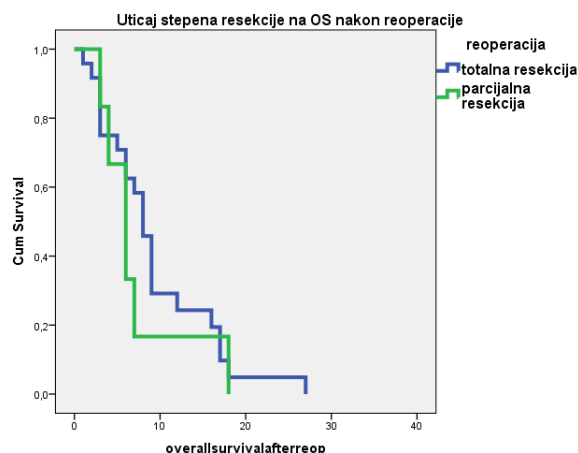
reoperacije 16 meseci (CI 95% 0,0-33,1), sa MSM skorom 1, 7 meseci (CI 95% 4,1-9,8), sa MSM skorom 2, 5 meseci (CI 95% 3,1-6,8), i sa MSM skorom 3, 3 meseca.

Grafikon 56. Preživljavanje nakon reoperacije u zavisnosti od MSM skora



Ispitan je uticaj stepena resekcije na preživljavanje nakon reoperacije. Nije pokazano postojanje statistički značajne razlike u preživljavanju u zavisnosti od stepena resekcije Log rank $p=0,717$. Pacijenti koji su radikalno operisani imali su srednje preživljavanje nakon reoperacije 8 meseci (CI 95% 6,6-9,3), a pacijenti kod kojih je načinjena redukcija tumora 6 meseci (CI 95% 3,7-8,2). Takođe nije ustanovljeno postojanje razlike u preživljavanju u zavisnosti od PH nalaza dobijenog nakon reoperacije Log rank $p=0,096$. Rezultati su prikazani grafikonom 57.

Grafikon 57 Preživljavanje nakon reoperacije u zavisnosti od stepena resekcije



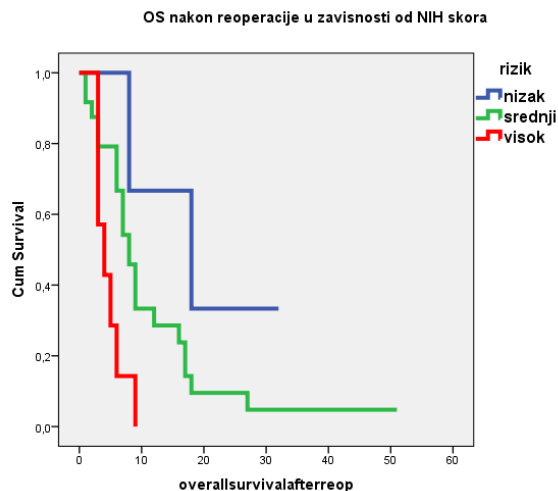
Nakon što je ispitan uticaj svake od varijabli zasebno na preživljavanje nakon reoperacije, urađena je dalja Coxova multivarijantna analiza, a rezultati su prikazani u Tabeli 17.

Tabela 17. Rezultati Coxove multivarijantne analize rizika za preživljavanje do progresije i ukupno preživljavanje.

OS	p	HR	95% CI
ECOG PS	0,005	0,66	1,21-3,01
MSM skor	0,164	0,35	0,876-2,3

Kao prediktor preživljavanja pacijenata nakon reoperacije predložen je takođe NIH skor, koji podrazumeva kombinaciju Karnofskog indeksa pre reoperacije, zapremine tumora i MSM skora. U našoj seriji je kao skala za procenu stanja pacijenta korišćena ECOG PS skala, s obzirom da je u Srbiji opšte prihvaćena ova skala za procenu stanja onkoloških pacijenata. Posebno je za analizu NIH skora ova skala prebačena u Karnofski indeks. Prema ovom skor, 11,8% pacijenata je imao NIH skor 0, 35,3 % pacijenata je imalo NIH skor 1, 29,4 NIH skor 2, 20,6 NIH skor 3 i 2,9 NIH skor 4. Analizom preživljavanja nakon reoperacije ustanovljeno je da NIH skor ima značajan uticaj Log rank $p = 0,027$. Kada se kao što je predloženo, pacijeti podele na osnovu NIH skora u prognostičke grupe, NIH skor 0, grupa niskog rizika, NIH skor 1-2 grupa srednjeg rizika i NIH skor 3, grupa visokog rizika dobijaju se sledeći rezultati prikazani grafikonom 58:

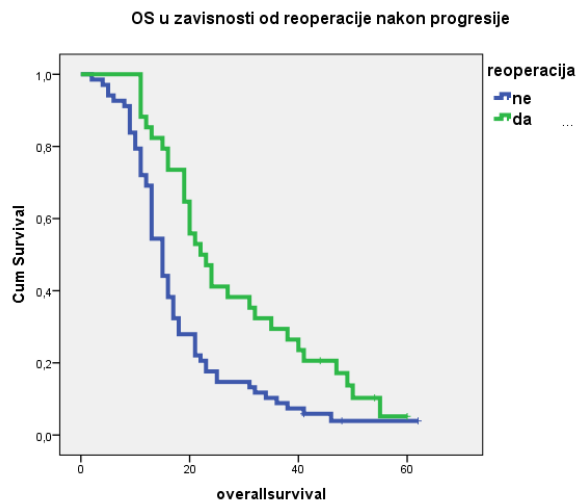
Grafikon 58 Preživljavanje nakon reoperacije u zavisnosti od NIH skora, grupe rizika



Pacijenti iz grupe niskog rizika imaju prosečno preživljavanje nakon reoperacije 18 meseci, (CI 95% 0,0 -36,6) iz grupe srednjeg rizika 8 meseci, (CI 95% 6,5-9,5) a iz grupe visokog rizika 3 meseca (CI 95% 1,3-4,7).

Analizom populacije pacijenata kod kojih je došlo do progresije ustanovljeno je da postoji značajno duže ukupno preživljavanje u grupi pacijenata koji su reoperisani nakon progresije u odnosu na pacijente koji nakon progresije nisu reoperisani Log rank $p=0,001$. Pacijentki koji su reoperisani su imali prosečno ukupno preživljavanje 22 meseca, (CI 95% 17,4-26,6) dok su pacijentki koji nisu reoperisani imali prosečno ukupno preživljavanje 15 meseci (CI 95% 12,7-17,3). Uticaj reoperacije na ukupno preživljavanje je prikazan Grafikonom 59.

Grafikon 59. OS nakon progresije u zavisnosti od reoperacije.

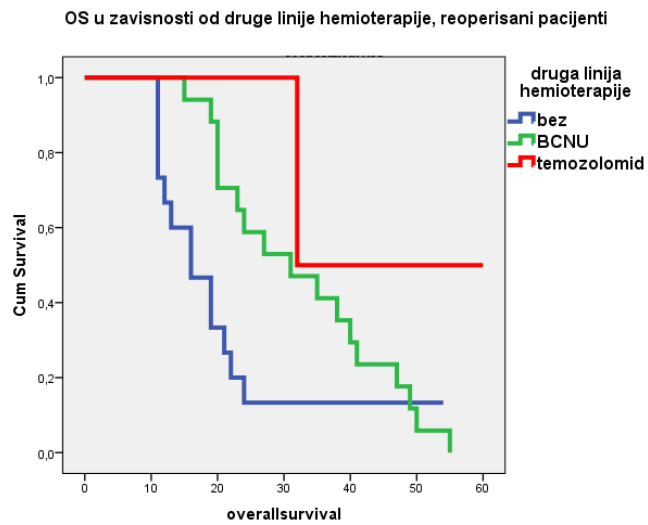


4.14. Druga linija hemioterapije

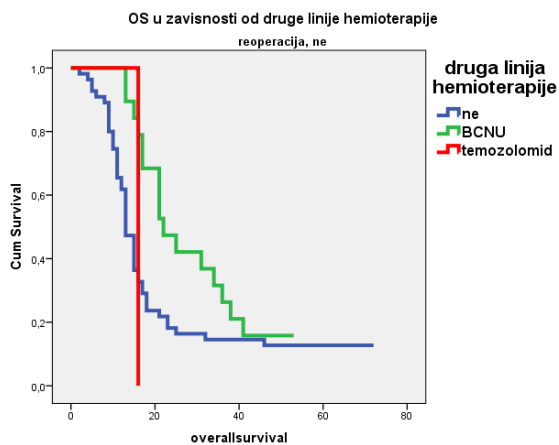
Do progresije je došlo kod 103 (96,3%) pacijenata. Reoperisano je 34 pacijenta, a nakon reoperacije 61,3% je nastavilo sa sekundarnom hemioterapijom. U grupi pacijenata koji nisu reoperisani 26% pacijenata je nastavilo sa drugom linijom hemioterapije. U najvećem broju je u drugoj liniji hemioterapije primenjivan BCNU. Kod 3 pacijenta je nastavljeno lečenje temozolomidom. Uticaj druge linije hemioterapije kod reoperisanih pacijenata prikazan je Grafikonom 60.

Kod pacijenata koji u momentu progresije nisu reoperisani druga linija hemioterapije nije statistički značajno uticala na preživljavanje Log rank $p=0,086$. Kod reoperisanih pacijenata preživljavanje je bilo značajno duže u grupi pacijenata koji su dobijali drugu liniju hemioterapije Log rank $p=0,047$. Uticaj druge linije hemioterapije kod nereoperisanih pacijenata prikazan je Grafikonom 61.

Grafikon 60. OS u zavisnosti od primene druge linije hemioterapije (reoperisani pacijenti)

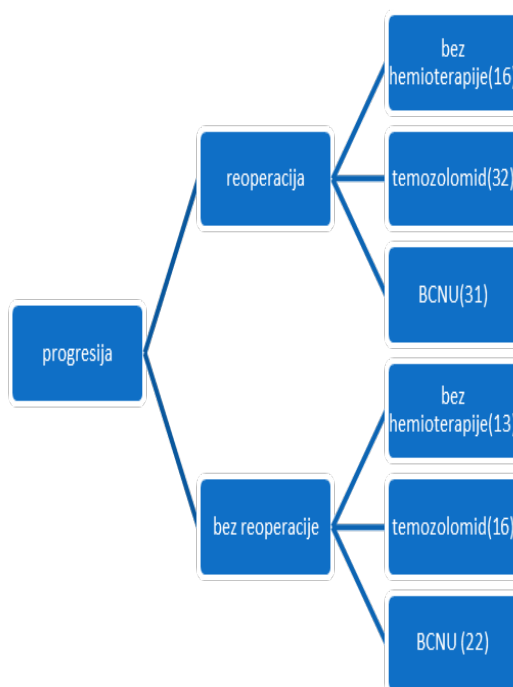


Grafikon 61. OS u zavisnosti od primene druge linije hemioterapije (nereoperisani pacijenti)



Preživljavanje pacijenata u zavisnosti od terapije koja je primenjena nakon progresije prikazano je Grafikonom 62.

Grafikon 62. Ukupno preživljavanje u zavisnosti od primenjene terapije nakon progresije



4.15. Treća linija hemioterapije i zračni retreatman

I u trećoj liniji hemioterapije su korišćeni temozolomid (1 pacijent), BCNU (1 pacijent) i PCV protokol (prokarbazin, vinkristin, CCNU) kod jednog pacijenta. Ovaj broj je bio mali za statističku obradu. Zračni retreatman je sproveden kod ukupno 2 pacijenta, pa je i ovaj broj mali za dalju statističku analizu.

4.16. Kasne komplikacije

Opšte komplikacije. Pod kasnim komplikacijama se podrazumevaju oboljenja koja su se javila kod pacijenata nakon što je završen neposredan postoperativni oporavak. Najčešće su bile komplikacije u vidu duboke venske tromboze donjih ekstremiteta, koja se javila kod 6 pacijenata, od kojih je 2 pacijenta imalo plućnu emboliju. Takođe se kod 3 pacijenta javio poremećaj endokrine funkcije. Tri pacijenta je imalo pneumoniju. Poremećaj elektrolitnog statusa

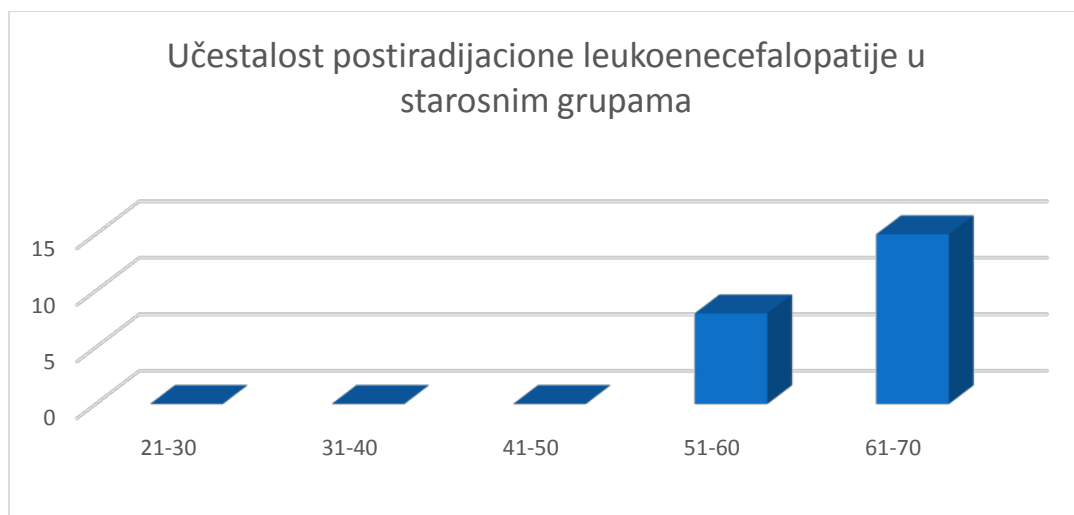
je relativno čest kod dugotrajne primene kortikosteroidne terapije, a kod 5 pacijenata u ovoj seriji je zahtevao hospitalizaciju. Na kraju, kod 2 pacijenta je dokazano postojanje karcinoma pluća, kod jednog pacijenta u toku aktivnog lečenja glioblastoma, sa paralelnom progresijom tumora na plućima i u endokranijumu, radilo se o mikrocelularnom karcinomu pluća, dok je kod drugog pacijenta adenoCa pluća dijagnostikovao 5 godina nakon glioblastoma, a nalaz u endokranijumu je bio bez znakova bolesti.

Neurološke komplikacije Kod 4 pacijenta je došlo do razvoja hidrocefalusa, koji je zahtevao ugradnju sistema za derivaciju likvora. Kod 3 pacijenta je plasiran VP šant, a kod jednog LP šant. Kod odloženog razvoja hidrocefalusa klinička slika se razvija obično po tipu normotenzivnog hidrocefalusa, sa progresivnim psihičkim propadanjem, otežanim hodom i gubitkom kontrole sfinktera. Zbog malog broja pacijenata nije rađena detaljna statistička analiza.

4.16.1. Postiradijaciona leukoencefalopatija

Postiradijaciona leukoencefalopatija se javila kod 20 % pacijenata. Učestalost postiradijacione leukoencefalopatije je statistički visoko značajno povezana sa starosnom grupom kojoj pripada pacijent $X^2 p < 0,000$. Nije bilo postiradijacione leukoencefalopatije kod pacijenata mladih od 50 godina, što je prikazano Grafikonom

Grafikon 63. Učestalost postiradijacione leukoencefalopatije u starosnim grupama



4.17. ANALIZA PREŽIVLJAVANJA

Šestomesečno preživljavanje u celoj kohorti bilo je 96,2%, jednogodišnje 81%, a ukupno dvogodišnje preživljavanje je u našoj studiji 27,4%. Petogodišnje preživljavanje je 7,3%. Posebno je zbog poređenja sa svetskim serijama izdvojeno srednje preživljavanje pacijenata koji su dobijali temozolomid, koje je bilo 20 meseci, a grupa koja je dobijala BCNU, 14 meseci. Srednje preživljavanje u celoj kohorti bilo je 17 meseci, minimalno 2 meseca, maksimalno 72 meseca, SD 16,34. Zbirno su u tabeli 18. prikazani najvažniji faktori koji su uticali na ukupno preživljavanje, a u tabeli 19. na preživljavanje do progresije.

Tabela 18. Uticaj najvažnijih ispitivanih faktora na ukupno preživljavanje (OS), univarijantna analiza preživljavanja

Ukupno preživljavanje (OS)	Broj pacijenata	Medijana (meseći)	95% CI (medijana)	Vrednost p	
Starosne grupe	21-30	3	Nije dostignuta	0,002	
	31-40	12	38		21,076-54,974
	41-50	17	17		13,975-20,025
	51-60	41	16		12,863-19,137
	61-70	33	17		13,262-20,738
	71-80	3	11		0,00-25,403
ECOG PS	0-1	32	20	3,37-36,63	0,001
	2-4	78	16	13,12-18,89	
Stepen resekcije	Totalna resekcija	77	20	16,56-23,44	0,036
	Subtotalna resekcija	19	13	10,89-15,11	
	Parcijalna resekcija	14	11	4,89-17,11	
MGMT promoter metilacioni status	Metilisan	29	21	14,67-27,33	0,429
	Nemetilisan	33	15	12,77-17,23	
Postoperativni terapijski protokol	Stupov protocol	86	19	15,97-22,03	0,016
	RT+BCNU	24	13	10,95-15,05	

Tabela 19. Uticaj najvažnijih ispitivanih faktora na preživljavanje do progresije (PFS) i ukupno preživljavanje (OS), univarijantna analiza preživljavanja

Ukupno preživljavanje (PFS)		Broj pacijenata	Medijana (meseci)	95%CI (medijana)	Vrednost p
Starosne grupe	21-30	3	Nije dostignuta	Nije dostignuta	0,002
	31-40	12	38	21.026 -54.974	
	41-50	17	17	13.975 -20.025	
	51-60	41	16	12.863 -19.137	
	61-70	33	17	13.262-20.738	
	71-80	3	11	.000-25.403	
ECOG PS	0-1	87	10	8,12-11,88	0,003
	2-4	23	7	3,48-10,52	
Stepen resekcije	Totalna resekcija	77	11	9,11-12,90	0,022
	Subtotalna resekcija	19	9	6,19-11,81	
	Parcijalna resekcija	14	6	2,33-9,67	
MGMT promoter metilacioni status	Metilisan	29	14	14,67-27,33	0,532
	Nemetilisan	33	9	12,77-17,23	
Postoperativni terapijski protokol	Stupov protocol	86	11	15,97-22,03	0,143
	RT+BCNU	24	9	10,95-15,05	

Nakon što je ispitan uticaj svake od varijabli zasebno na preživljavanje do progresije i ukupno preživljavanje, urađena je dalja Coxova multivarijantna analiza, a rezultati su prikazani u Tabeli 20.

Tabela 20. Rezultati Coxove multivarijantne analize rizika za preživljavanje do progresije i ukupno preživljavanje.

	p	HR	95% CI
OS			
ECOG PS	0,165	0,68	0,39-1,18
Stepen resekcije	0,046	0,64	0,41-0,99
Starost	0,009	0,51	0,31-0,84
Stupov protokol	0,115	0,64	0,37-1,14
PS			
ECOG PS	0,117	0,64	0,36-1,12
Stepen resekcije	0,032	0,61	0,39-0,96
Starost	0,021	0,56	0,34-0,92
Stupov protokol	0,574	0,85	0,49-1,49

Kao nezavisni prognostički faktori dužeg preživljavanja do progresije i ukupnog preživljavanja su se izdvojili starost pacijenta, mlađi pacijenti imaju značajno kraće vreme do progresije i ukupno preživljavanje, kao i stepen resekcije tumora, totalna resekcija tumora produžava preživljavanje do progresije, kao i ukupno preživljavanje.

5.DISKUSIJA

U ovom radu dati su rezultati lečenja pacijenata sa multifornim glioblastomom na odeljenju neuroonkologije Klinike za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 1. januara 2010.g. do 31. decembra 2012.g. Studija je dizajnirana kao delom retrospektivna a delom prospektivna, to jest podaci o pacijentima su prospektivno unošeni u elektronsku bazu podataka, a nakonadno su dopunjeni i analizirani. Svi pacijenti su lečeni standardnim terapijskim protokolom koji je u tom trenutku primenjivan u Srbiji. Takođe, svi pacijenti su operisani od strane jednog neurohirurškog tima koji čini 4 neurohirurga, što je posebno bitno jer obezbeđuje jednobraznost hirurškog rada i hirurške tehnike. S obzirom da temozolomid, koji od 2004.g. predstavlja standard za lečenje pacijenata sa glioblastomom u svetu, nije bio primenjivan u Srbiji do 2011.g. jedan broj pacijenata u ovoj studiji nije dobijao temozolomid, što nam je omogućilo da bez randomizacije poredimo njegov efekat sa ranije primenjivanim standardnim tretmanom (BCNU/CCNU). Sve odluke o onkološkom lečenju pacijenata, uključujući i sekundarnu terapiju pacijenata sa recidivom, nakon procene neurohirurga o operabilnosti rekurentnog tumora, donosio je konzilijum za tumore centralnog nervnog sistema, koji se sastoji od neurohirurga, radioterapeuta, medikalnog onkologa, patologa i neuroradiologa. Na ovaj način omogućeno je donošenje odluka multidisciplinarnim pristupom. **Epidemiološke karakteristike** Na osnovu ove studije nije bilo moguće proceniti incidencu glioblastoma u Srbiji, s obzirom na to da nisu bili dostupni podaci o broju pacijenata koji su lečeni u drugim centrima. Kada je u pitanju pol pacijenata, kao i u svetskoj literaturi veći je broj pacijenata muškog pola. U našoj seriji odnos muškog i ženskog pola je 1,5, što odgovara rezultatima CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States), gde je ovaj odnos 1,6, dok je u švajcarskoj seriji nešto niži (1,2-1,3)(1,2,415). Pol u našoj seriji, kao ni u literaturi nije bio značajan faktor za preživljavanje pacijenata, mada je primećeno da je preživljavanje duže kod žena (21 naspram 15 meseci) , kao i vreme do progresije (12 naspram 9 meseci). Nakon dalje analize, s obzirom na to da se prosečna starost pacijenata muškog i ženskog pola nije značajno razlikovala (53.85 naspram 54,91 godina), ispitivani su drugi mogući razlozi dužeg preživljavanja pacijentkinja i ustanovljeno je da su kod žena statistički značajno učestalije kalcifikacije, koje ukazuju na moguće poreklo tumora od nižegradusnog prekursora tj na veću učestalost sekundarnih glioblastoma kod žena. Slični podaci su objavljeni i u studiji Ohgaki H i saradnika (416).

Prosečna starost pacijenata je bila 54,3 godine, što je manje nego u studijama koje se zasnivaju na nacionalnim registrima (61-64 godine), ali je u skladu sa hirurškim serijama, kao što je Stuppova serija (12). Ova diskrepanca između hirurških i serija gde su podaci dobijeni iz nacionalnih registara se može objasniti time što nacionalni registri obuhvataju sve pacijente obolele od glioblastoma, dok hirurške serije obuhvataju samo operisane pacijente. Pacijenti stariji od 70 godina su ređe podvrgavani hirurškom tretmanu, tako da je srednja starost pacijenata u hirurškim serijama manja. Ovo se jasno vidi i iz grafikona 4. koji pokazuje da je u našoj seriji najmanji broj pacijenata u starosnoj grupi od 71-80 godina, iako incidenca glioblastoma raste sa godinama i najviša je u starosnoj grupi od 75-84 pacijenta (1,2,415,416). U svim do sada objavljenim radovima, kao i u našoj seriji starost pacijenta se izdvojila kao prognostički parametar za preživljavanje pacijenata sa glioblastomom, gde je mlađa životna dob pozitivan prognostički faktor (16,17). Starosna dob se pokazala kao statistički značajan i nezavisni faktor, koji utiče, kako na ukupno preživljavanje, tako i na preživljavanje do progresije, nakon multivarijantne Coxove regresije. Pitanje na koje se ne može dati odgovor na osnovu naših rezultata je da li sama starosna dob utiče na preživljavanje, ili je preživljavanje duže kod mladih pacijenata zato što je veća verovatnoća da se kod njih radi o IDH1 mutant tumoru- sekundarnom glioblastomu. Na žalost, genetska analiza tumora nije bila dostupna u vreme izvođenja studije, tako da se povezanost genetike, starosne dobi i preživljavanja ne može definitivno analizirati. Takođe treba naglasiti da se naša populacija ne razlikuje po starosti od Stuppove serije, sa čijim rezultatima je kasnije poređena (12). **Klinička slika i karakteristike pacijenta** Trajanje tegoba je kod 43,6% pacijenata bilo kraće od nedelju dana, što je tipično za maligne tumore mozga. Kod nešto manje od 1/3 pacijenata tegobe traju do mesec dana, a kod istog broja duže od mesec dana. Mada se moglo očekivati da duže trajanje simptoma pre postavljanja dijagnoze bude prediktor dužeg preživljavanja s obzirom na to da bi se kod ovih pacijenata moglo raditi o sekundarnim glioblastomima, u našoj seriji to nije dokazano, što se može objasniti uticajem drugih faktora na kasno postavljanje dijagnoze (neprepoznavanje psihičkih tegoba kao manifestacije bolesti, kasno javljanje lekaru, nedostupnost dijagnostičkih aparata). Najčešći simptom bila je glavobolja, koja se javila kod 79,1% pacijenata, a epileptički napadi su se javili kod 25,5% pacijenata, što je u skladu sa rezultatima iz drugih serija, gde je glavobolja prisutna kod 77%, a epilepsija u oko 30% pacijenata (187). Ni jedan od ova dva simptoma nije uticao na preživljavanje do progresije, niti na ukupno preživljavanje. Kao veoma važan i najčešće

neprepoznat simptom javljaju se ispadi u psihičkoj sferi, koje je imalo više od polovine ukupnog broja pacijenata, 53,6%%, ali ovo nije značajno uticalo na preživljavanje pacijenata. U literaturi je problem psihičkih tegoba prepoznat, ali se pažnja posvećuje postoperativnom statusu, tako da su podaci o preoperativnoj učestalosti ove vrste tegoba oskudni. **Neurološki nalaz pri prijemu** Poremećaj stanja svesti je pri prijemu imalo je 4,5% pacijenata što nije značajno uticao na preživljavanje. Iako bi bilo očekivano da kod ovih pacijenata preživljavanje bude kraće (veća tumorska masa, znaci moždane hernijacije), statistička analiza to nije pokazala. Svi pacijenti sa poremećajem stanja svesti su operisani u kratkom vremenskom roku i njihovo stanje se kod većine u potpunosti stabilizovalo, što bi značilo da, ako su drugi prognostički parametri povoljni, poremećaj stanja svesti ne mora negativno uticati na preživljavanje, pod uslovom da se pacijent pravovremeno operiše. Većina pacijenata je pri prijemu bila bez grubog ispada motorike (46,4%) ili sa diskretnom hemiparezom – GMS 4 (40,9%). Postojanje hemipareze pri prijemu nije značajno uticalo na ukupno preživljavanje, ni na vreme do progresije. Najveći broj pacijenata nije imao ispade u govoru (85,4 %). Postojanje tegoba sa govorom nije značajno uticao na preživljavanje. Ispad u vidnom polju imalo je 21,7% pacijenata a stazu papile 8,5% pacijenata što nije značajno uticalo na preživljavanje, kao ni na vreme do progresije. Neurološki status pri prijemu nije uticao na preživljavanje, što je suprotno od očekivanog, s obzirom na to da je stanje pacijenta u svim serijama bilo značajan prediktor preživljavanja, ali u literaturi je ispitivan postoperativni neurološki status (186,187). Daljom analizom podataka iz naše serije je pokazano da je operacija značajno uticala na promenu neurološkog nalaza. Kada se poredi preoperativni neurološki status u odnosu na postoperativni, on je bez promene kod 55,5% pacijenata, bolji kod 31,8% pacijenata a u pogoršanju kod 12,7%, tako da je jasan značaj operacije, koja je prvi, ali u isto vreme i najvažniji korak u daljem lečenju glioblastoma i treba da obezbedi dobar postoperativni neurološki status, jer upravo on, kao što će biti kasnije prikazano utiče na dalje preživljavanje pacijenta. Procenat pacijenata kod kojih je došlo do neurološkog pogoršanja u literaturi je različit. U seriji McGirta i saradnika procenat motornog pogoršanja znosi 6%, a pogoršanja govora 5%, što je ukupno 11% i približno našim rezultatima (449). Glioma Outcome Project u koji je uključeno 408 pacijenata sa malignim gliomima ima učestalost neurološkog pogoršanja od 8% (465), što je manje, dok Gulati i saradnici u svojoj seriji od 141 pacijenta imaju procenat neurološkog pogoršanja od 15,3%, što je nešto više u odnosu na našu seriju (466). Osnovni cilj, u smislu daljeg unapređenja rezultata hirurškog lečenja, što kasnije utiče i na

preživljavanje, je da se smanji procenat pacijenata kod kojih je došlo do neurološkog pogoršanja nakon operacije. Treba imati u vidu i da neuromonitoring nije bio dostupan u Klinici za neurohirurgiju u prvih nekoliko meseci trajanja ove studije, tako da, iako je inicijalno planirano da se analizira značaj neuromonitoringa za ishod lečenja pacijenata sa glioblastomom u elokventnoj regiji, zbog malog procenta pacijenata u našoj seriji kod kojih je ova procedura izvedena (5,7%) nije bilo moguće izvršiti statističku analizu. Očekivano je da procenat pacijenata sa neurološkim pogoršanjem nakon uvođenja neuromonitoringa kao standardne procedure bude manji. **Udružene bolesti.** Najveći broj pacijenata nije imao udruženih bolesti, 51,8%. Kao najčešća prateća bolest je bila hipertenzija, koja se javila kod 22,5% pacijenata, dok je 6,4% postojala udružena hipertenzija i oboljenje štitne žlezde, dijabetes je postojao kod 5% pacijenata, uglavnom udružen sa drugim bolestima. Ako se uporedi preživljavanje pacijenata koji nisu imali ili koji su imali udružene bolesti značajno je duže preživljavanje pacijenata u grupi bez udruženih bolesti. Postojanje udruženih bolesti je takođe značajno uticalo i na vreme do progresije. U literaturi nije do sada komentarisana korelacija između postojanja udruženih bolesti i preživljavanja pacijenata sa glioblastomom. Postavlja se pitanje kojim mehanizmom postojanje udruženih bolesti zaista utiče na preživljavanje. Poznato je da godine starosti predstavljaju negativan prognostički parametar, a učestalost udruženih bolesti je veća u starijoj populaciji. Tako je i u našoj studiji bilo 0% pacijenata sa udruženim bolestima u starosnoj grupi od 31 do 40 godina, potom 29,4% u grupi od 41 do 50 godina, 51,2% u grupi od 51 do 60 godina, 64,7 % u grupi od 61 do 70 godina i 100% u grupi od 71 godinu i više. Iz ovoga bi se moglo zaključiti da ne postoji direktan uticaj udruženih bolesti na preživljavanje pacijenata sa glioblastomom, već je korelacija vezana za godine starosti, a verovatno, kao što je ranije komentarisano i ova povezanost može biti indirektno vezana za genetiku tumora, koja se razlikuje kod mlađih i starijih pacijenata. Udružene bolesti takođe bi mogle doprineti višem riziku od postojanja hirurških i opštih komplikacija. Ispitana je učestalost postojanja hirurških komplikacija u odnosu na postojanje udruženih bolesti, i ustanovljen je da se one češće javljaju u grupi pacijenata koji ih imaju, ali ova razlika u učestalosti nije dostigla statističku značajnost. Opšte komplikacije su se u našoj seriji javile retko, tako da korelacija sa udruženim bolestima nije mogla biti statistički analiziran **Karakteristike tumora** U našoj seriji tumor je bio najčešće lokalizovan u temporalnom lobusu, u 20.9% slučajeva, potom u 2 lobusa (prvenstveno frontalnom i temporalnom) u 20%, a nakon toga frontalno u 19,1%, što je u skladu sa literaturom

(26,27,186,187). Frekvencija multifokalnog (multicentričnog) tumora je 17,3%, što je u skladu sa podacima iz literature, koji prikazuju širok opseg za ovu grupaciju tumora (0,5-20) (217). Ova varijabilnost u učestalosti multifokalnog/multicentričnog tumora je delom uzrokovana i nejasnom definicijom multifokalnosti/multicentričnosti (26,27,217,218). U pažljivoj histološkoj analizi Batzdorf i Malamud (40) su zaključili da su oko 2,4% glioblastoma istinski multipli tumori, što je slično studiji Russela i Rubinsteina, gde je ovaj procenat 2,3% (44). U postmortem studiji Bernard i Geddes (41) su našli da su 7,5% svih glioma multipli nezavisni tumori. Pravi multifokalni tumori bi morali biti poliklonalni što bi trebalo da može da se dokaže analizom molekularnih markera. U našoj seriji nisu posebno izdvojeni multicentrični i multifokalni tumori, jer se na osnovu MRI nalaza ne može jasno odrediti razlika. Učestalost parijetalne lokalizacije (10,9%) i okcipitalne (2,7%) je nešto manja nego u literaturi (26,27,186,187). Ostale lokalizacije su izuzetno retke. Lokalizacija takođe nije značajno uticala ni na preživljavanje do progresije, ni na ukupno preživljavanje. Postojanje perifokalnog edema na CT ili MRI pregledu je jedna od osnovnih karakteristika glioblastoma. Ipak u nekim slučajevima nije prisutan ili je vrlo diskretan. U našoj seriji izražen perifokalni edem postojao je kod 90% pacijenata, dok kod 10% nije. U grupi pacijenata kod kojih nije postojao perifokalni edem preživljavanje i vreme do progresije su bili duži. Iako u literaturi nije analiziran uticaj perifokalnog edema na preživljavanje, ovo se može objasniti pretpostavkom da izostanak izraženog edema ukazuje na to da se radi o sekundarnom glioblastomu. Pomeranje srednjelinjskih struktura je postojalo kod 79,1% pacijenata. Nije statistički značajno uticalo na preživljavanje, kao ni na vreme do progresije. **Stepen resekcije tumora** Operacija, iako ne dovodi do potpunog izlečenja, ostaje i dalje kritična komponenta u lečenju novodijagnostikovanog glioblastoma. Za sada ne postoji studija nivoa dokaza I koja pokazuje da li totalna resekcija glioblastoma poboljšava preživljavanje, a s obzirom na to da bi randomizovana studija bila neetička, ovaj nivo dokaza nije moguće ostvariti (176). Do sada ima nekoliko studija koje imaju dokaze nivoa II da totalna resekcija poboljšava preživljavanje (176). U toku planiranja operacije postavljan je cilj da se tumor maksimalno radikalno odstrani. U velikoj meri je ovome može doprineti primena neuromonitoringa, koja je omogućila agresivniji hirurški pristup uz minimalizovanje verovatnoće pogoršanja neurološkog statusa. Radikalna resekcija tumora prema proceni hirurga i kontrolnom CT pregledu endokranijuma postignuta u 70%, subtotalna resekcija 17,3%, parcijalna resekcija kod 11,8% i biopsija kod jednog pacijenta. U našoj seriji iz tehničkih razloga (nedostupnosti

aparata) nije bilo moguće uraditi kontrolni MR endokranijuma unutar 72h od završetka operacije. Ipak, kod najvećeg broja pacijenata (84%) je urađen preterapijski MRI (pre započinjanja zračne terapije i hemioterapije), koji je pokazao razliku u proceni radikalnosti od 7,6% u odnosu na postoperativni CT pregled endokranijuma. Kod ovog procenta pacijenata je subtotalna resekcija procenjena kao totalna. Moguće je takođe da je kod jednog broja od ovih 7,6% došlo do rane progresije tumora. Stepen resekcije tumora u našoj seriji je statistički značajno uticao na preživljavanje pacijenata. Srednje preživljavanje nakon radikalne operacije je bilo 20 meseci, kod subtotalne resekcije 15, redukcije tumora 12, a kod biopsije 11 meseci. Stepen resekcije tumora je takođe statistički značajno uticao i na vreme do progresije. Pored toga nije ustanovljeno da operacija utiče na učestalost pojave hirurških komplikacija, kao ni neurološkog pogoršanja. U prospektivnoj studiji 124 pacijenta sa novodijagnostikovanom glioblastomom, Brown i saradnici su pokazali da totalna hirurška resekcija poboljšava preživljavanje i kvalitet života. (181). U maloj prospektivnoj studiji Schneider i saradnici su pokazali da kompletna resekcija glioblastoma više nego duplo produžava srednje preživljavanje, bez značnog uvećanja morbiditeta (182). U analizi McGirta i saradnika je stepen resekcije nezavisni parametar za produžetak preživljavanja pacijenata sa glioblastomom (183). Maksimalni rezultati se postižu kod GTR, ali i kod pacijenata kod kojih je postignuta near total resection (NTR) što je u ovoj studiji definisano kao postojanje prebojavanja ivica kavuma, bez nodusa prebojavanja, kao i kod STR (subtotalne resekcije) gde postoji nodularno prebojavanje (183). Ovi rezultati su bili nezavisni od godina starosti, funkcionalnog statusa i terapije koja je kasnije primenjena. Nekoliko studija je pokazalo jasnu prednost totalne resekcije naspram biopsije (184,185). Rezultati naše serije su u korelaciji sa navedenim. Totalna resekcija je postignuta kod 70% pacijenata i imala je značajan uticaj i na ukupno preživljavanje i na preživljavanje do progresije i u univarijantnoj i multivarijantnoj analizi. Ovi rezultati naglašavaju važnost totalne resekcije tumora kao nezavisnog povoljnog prognostičkog faktora. Kao i u serijama Browna i autora i Blocha i autora (181,441) rezultat naše serije ukazuje na to da stepen resekcije tumora definiše preživljavanje pacijenta, nezavisno od genetike tumora, kliničkog statusa pacijentam godina starosti i adjuvantne terapije. Ipak, na prvom mestu, pre radikalnosti hirurgije, nalazi se očuvanje funkcionalnog statusa pacijenta. U našoj seriji ovo je postignuto primenom savremenih hirurških instrumenata i tehnike, koja uključuje primenu CUSAe i intraoperativnog neuromonitoringa. Poređenje sa podacima iz literature je prikazano u tabeli 21.

Tabela 21. Uticaj stepena resekcije na preživljavanje pacijenata

studija	Broj pacijenata	GTR(%)	NTR(%)	STR(%)	PR(%)	GTR	STR
						OS	OS
Brown et al 2005	124	49(40)	/	22(18)	/	/	/
Schneider et al 2005	27	10(37)	/	17(63)	/	18	8
Lacroix et al 2004	223	107(46)	/	126(54)	/	13	/
Bucci et al 2004	39	12(31)	18(46)	9(23)	/	122*	14,1
Mc Girt et al 2009	949	330 (35)	388(41)	231(24)	/	13	11
Beograd 2010-2012	110	77(70)	/	19(17,3)	14(12,7)	20	13

*Serija Buccija i saradnika se odnosi na pedijatrijske glioblastome, što se mora imati u vidu prilikom poređenja

Hirurške komplikacije Hirurške komplikacije su se javile kod 20% pacijenata. Od toga je bilo ukupno 11,9% hematoma u loži, od čega je 6,4% zahtevalo reoperaciju. Ova učestalost je nešto viša u odnosu na podatke iz literature, koji pokazuju učestalost od 1-4% (419) dok su Tanaka i saradnici pokazali stopu od 5.6%, sa jednim fatalnim krvavljenjem (15). Veća učestalost hematoma u našoj seriji se može objasniti time da su u ovaj procenat uračunati svi hematomi, dok se u literaturi obično radi o hematomima koji su doveli do pojave neurološkog deficita. Takođe je u svetu dostupan veći izbor i kvalitet hemostatskog materijala. Kod 2,7% pacijenata je postojao ekstracerebralni hematom. Do razvoja retencione likvorne ciste došlo je kod 4,5% pacijenata, dok je kod 1 pacijenta plasiran VP šant zbog razvoja hidrocefalusa. Učestalost pojave hidrocefalusa u radu Sawaya i saradnika iz 1998 je 0,25-1,25%, što je približno našoj seriji. U analizu preživljavanja nije uključen postoperativni razvoj hidrocefalusa, s obzirom na to da se radilo samo o jednom pacijentu. Takođe nije analizirana operacija ekstracerebralnog hematoma, radi se o dva pacijenta kod kojih je do nastanka hematoma došlo u regiji izvan operacije zbog velikog pomeranja moždanih masa, dok je kod jednog pacijenta u odloženom periodu došlo do krvavljenja iz a. temporalis superficialis. Ispitan je uticaj postojanja hirurških

komplikacija na preživljavanje pacijenata i utvrđeno je da one statistički značajno utiču na preživljavanje, u smislu da su pacijenti kod kojih nije bilo komplikacija živeli duže. Daljim ispitivanjem nije pokazano da hirurške komplikacije značajno utiču na učestalost pogoršanja neurološkog nalaza nakon operacije, a to se može objasniti činjenicom da je kod pacijenata kod kojih je postojala kompresivna mas lezija pravovremeno izvršena reoperacija i na ovaj način sprečen nastanak trajnog neurološkog deficita ili smrtnog ishoda. Dokazano da godine starosti visoko statistički značajno utiču na pojavu hirurških komplikacija, tako da se na ovaj način može objasniti povezanost hirurških komplikacija i ukupnog preživljavanja. **Infektivne komplikacije** Infektivne komplikacije su se javile kod 1,8% pacijenata, i to u vidu meningitisa. Zbog malog broja pacijenata, nije ispitivan uticaj infekcije na preživljavanje. Učestalost infektivnih komplikacija se u literaturi kreće od 1% to 3%; i to u vidu infekcije rane (0.75–2.9%), meningitisa (0.5–1%), i subduralnog empijema (0.325%) (Boviatsis i saradnici, 2007). Naši podaci su u skladu sa navedenim. **Opšte komplikacije** Opšte komplikacije su se javile kod 3,6% pacijenata, i to kod dva pacijenta u vidu plućne embolije, kod jednog pacijenta u vidu srčanog popuštanja, a kod jednog pacijenta u vidu pneumonije. U poređenju sa podacima iz literature ove vrednosti su nešto manje, 4–8% (458). S obzirom na mali broj pacijenata sa opštim komplikacijama nije rađena analiza njihovog uticaja na preživljavanje. **Ishod lečenja-mortalitet** U studiju nisu uključeni pacijenti sa neposrednim postoperativnim mortalitetom, s obzirom na to da se radi o studiji preživljavanja. Kod neposrednog smrtnog ishoda (unutar dve nedelje nakon operacije) je došlo kod 2 pacijenta, oba pacijenta su nakon operacije duboko lokalizovanog tumora mozga razvili difuzni edem, koji nije reagovao na terapiju. Ukupan neposredni mortalitet je iznosio 2,7%. Mortalitet je u starijim studijama, pre 1990.g. bio veći, ali u novijim studijama opada, na prvom mestu zbog tehničkih poboljšanja u izvođenju operacije i sada se kreće oko 1,7%. Ova učestalost je veća kod starijih pacijenata sa lošim Karnofki indeksom (452,453) **Ishod lečenja-morbiditet** Analizirana je gruba motorna snaga nakon operacije. Najveći broj pacijenata je imao postoperativno GMS 5, (71,8%), potom GMS 4 (15,5%), GMS 3 (10%) i GMS 2 (2,7%). Iz prikazanog grafikona se vidi da je postoperativno veći broj pacijenata bio bez grubog motornog deficita, dok je broj pacijenata sa diskretnom hemiparezom bio manji. Broj pacijenata koji su imali srednje težak i težak deficit je bio približno isti. Kada se analizira preoperativni neurološki status u odnosu na postoperativni, on je bez promene kod 55,5% pacijenata, bolji kod 31,8% pacijenata a u pogoršanju kod 12,7%.

Promena neurološkog statusa u odnosu na preoperativni nije značajno uticala na preživljavanje pacijenata. Stopa neurološkog pogoršanja i poređenje sa literaturom je detaljno opisano u delu vezanom za postoperativne komplikacije. Pored ispada u motorici, 2,7% pacijenata je imao poremećaj govora, 12,7% pacijenata je imao ispad vidnog polja, a 4,5% je imalo psihoorganski sindrom. Kao skala za procenu postoperativnog stanja upotrebljena je ECOG PS. Postoperativni performantni status statistički značajno utiče na vreme preživljavanja do progresije, kao i na vreme preživljavanja, što je pokazano u više serija iz literature.(419, 420, 187, 186).

Patohistološke karakteristike tumoraSvi preparati su analizirani u patohistološkoj laboratoriji Klinike za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije i na Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Korišćeno je standardno hematoksilin eozin bojenje, a kod pojedinih pacijenata su upotrebljavane i imunohistohemijske metode. Kao posebni podtipovi su izdvojeni gigantocelularni glioblastom, gliosarkom i klasični podtip.

KalcifikacijePrisustvo kalcifikacija je evidentirano kod 12,7% pacijenata. Prisustvo kalcifikacija je statistički značajno povezano sa dužim preživljavanjem i dužim vremenom do progresije. Ispitana je distribucija PH nalaza koji je pokazao kalcifikacije prema godinama starosti i polu. Nije ustanovljeno postojanje statistiki značajne razlike, iako se kalcifikacije viđaju češće kod mlađih pacijenata i osoba ženskog pola. Napredak molekularne biologije i genetike doveo je do boljeg razumevanja molekularnog nivoa funkcionisanja ćelije glioblastoma. Izdvojila se grupa tumora koja je prognostički povoljnija i javlja se kod mlađih pacijenata, a to su IDH 1 mutant tumori (27). Njihova učestalost iznosi oko 10% od svih glioblastoma, i smatra se da oni odgovaraju tumorima koji su ranije nazivani sekundarni glioblastomi i predstavljaju podgrupu tumora koja potiče od niskogradusnog prekursora (26,27). Procenat glioblastoma za koje se zna da su nastali sekundarno se kreće oko 5% i oni nisu ušli u našu studiju, s obzirom da je ona obuhvatila samo novodijagnostikovane tumore. Razlika od 5% podrazumeva glioblastome koji su porekla niskogradusnog prekursora, ali za koji nemamo dokaze da je ranije postojao. Kako u našoj zemlji nije još uvek moguće analizirati genske markere, ne mogu se definitivno dijagnostikovati tumori sa povoljnijom prognozom. Kalcifikacije se obično nalaze u tumorskim promenama koje duže rastu, tako da bi njihovo prisustvo moglo upućivati na sekundarni glioblastom, što pokazuje i analiza preživljavanja gde su se kalcifikacije pokazale kao faktor koji značajno utiče na ukupno preživljavanje i preživljavanje do progresije(26,27).

Prisustvo oligolike komponente Takođe je analizirano prisustvo oligodendroglijalne komponente i njen uticaj na preživljavanje. Entitet glioblastoma sa oligodendroglijalnom komponentom je kao poseban histomorfološki obrazac izdvojen u WHO klasifikaciji iz 2007.g., ali sa relativno subjektivnim dijagnostičkim kriterijumima (26). Nakon što je u reviziju ove klasifikacije, koja je objavljena 2016.g. uvedena genska analiza, ova grupa tumora, koji pokazuje oligodendroglijalni obrazac je podeljena na anaplastične oligodendroglome, koji imaju 1p/19q kodeleciju i glioblastome sa oligo like ćelijama. U vreme izvođenja naše studije ova analiza nije bila dostupna u Srbiji. Ovo objašnjava i nekonzistentne podatke iz literature vezane za kliničko ponašanje ovih tumora. Jasno je da su serije koje su imale veliki procenat 1p/19q kodelecije u grupi glioblastoma sa oligodendroglijalnom komponentom, u stvari imale veliki procenat tumora koji su sada klasifikovani kao anaplastični oligodendrogliomi, samim tim sa boljim preživljavanjem. Neke studije su opisale duže preživljavanje tuma sa ovom komponentom, koje se kreće od 17 do 26 meseci (427-429), dok u drugim studijama ovo nije dokazano (430-431). Od ukupnog uzorka u našoj seriji oligodendroglijanu komponentu je imalo 20,9% pacijenata. Incidenca glioblastoma se kreće u literaturi 15%-21,5% (427,428). Postojanje oligodendroglijalne komponente nije uticalo na preživljavanje pacijenata kao ni na vreme do progresije, kao u studijama Wanga i Ha (430,431), što je verovatno proisteklo iz dobre procene neuropatologa, iako nije dostupna genska analiza ovih tumora. **Gliosarkom** Gliosarkom je bio prisutan kod 3,6% pacijenata. U literaturi je često prezentovan u vidu prikaza slučajeva ili malih serija, a učestalost se kreće od 1,8-8%, što je u skladu sa našim rezultatima. S obzirom na mali broj pacijenata sa ovim PH nalazom, nije ispitivan uticaj na preživljavanje, mada u većini radova nije opisana razlika u preživljavanju u odnosu na klasičan glioblastom (432). **Metilacioni status** Metilacioni status je bio poznat kod 56,4% pacijenata. Od ukupnog broja ispitanih pacijenata 45,1% je imalo metilisan MGMT promotor. Prosečno preživljavanje metilisanih pacijenata je bilo 22 meseca, a nemetilisanih 15, ali dalja analiza nije pokazala postojanje statistički značajne razlike u preživljavanju između metilisanih i nemetilisanih pacijenata. Isto važi i za vreme do progresije, koje je kod metilisanih pacijenata bilo 14, a kod nemetilisanih 9 meseci u proseku. Razlika nije bila statistički značajna. Pri analizi prognostičkog značaja MGMT metilacije treba imati u vidu da je metilacioni status bio dostupan u samo 56,4% pacijenata. U literaturi se u najvećem broju serija metilacioni status prikazuje kao pozitivan prognostički faktor, što je objašnjeno povećanjem senzitivnosti tumora na hemioterapiju, na prvom mestu temozolomid,

tako što metilacija promotera MGMT gena smanjuje njegovu funkciju, a to je repariranje oštećenja uzrokovanog citostaticima (12). Stupp et al. i drugi autori 12,433,434 ustanovili su da je metilacija MGMT mogući genetski faktor koji utiče na preživljavanje pacijenata sa glioblastomom i predstavlja jedan od najznačajnijih parametara koji utiču na ishod konkomitantnog RT/temozolomid protokola. Sa druge strane njegova uloga kod drugih modaliteta tretmana (RT i nitrozouree ili samo RT nije tako jasno definisana (435,436)). Novije studije (437,438) pokazuju i oprečne rezultate. Opisan je visok nivo lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata zbog mozaičnog tipa metilacije, sa varijabilnim eksprimiranjem. Heterogenost samog tumora može dovesti do varijabilnog odgovora na terapiju (437-440).

Zračna terapijaZračna terapija u punoj dozi (60 Gy) je primenjena kod 97,3% pacijenata. Dva pacijenta nisu zračena (jedan je odbio terapiju, drugi nije stigao na red za zračenje), dok je jedan pacijent primio nepotpunu dozu, zbog neurološkog pogoršanja. S obzirom na mali broj pacijenata koji nije dobijao zračnu terapiju nije se mogao ispitati uticaj zračne terapije na preživljavanje i vreme do progresije pacijenata.

HemioterapijaTemozolomid je druga generacija alkilirajućih ciklus nespecifičnih citostatika, koji je dostupan u Srbiji od 2011 za lečenje pacijenata sa glioblastomom. Veći broj faktora može uticati na tumorski odgovor na temozolomid, a metilacija MGMT promotera je najvažniji. U poređenju sa predhomom generacijom alkilirajućih lekova, efikasnost temozolomida je značajno veća, stopa parcijalnog i kompletnog odgovora je oko 30%, dok je kod predhodne generacije lekova bio do 10% (417). Ovo je potvrđeno značajno dužim ukupnim preživljavanjem i preživljavanjem do progresije kod pacijenata koji su dobijali temozolomid (418). Uvođenje u rutinsku kliničku praksu Stuppovog protokola, koji se sastoji od zračne terapije, sa konkomitantnom primenom temozolomida i nako toga adjuvantnom primenom temozolomida do 6 ciklusa, dalje je poboljšalo preživljavanje sinergističkim delovanjem temozolomida i zračne terapije (12). Kao što je pokazano u randomizovanim studijama European Organisation for Research and Treatment of Cancer i National Cancer Institute of Canada ukupno preživljavanje je duže kod pacijenata koji su primali Stuppov protokol u poređenju sa pacijentima koji su samo zračeni (14,6 naspram 12.1 meseci). Rezultati naše serije potvrđuju ove rezultate, pokazujući duže preživljavanje kod pacijenata koji su dobijali Stuppov protokol, 19 meseci, naspram 13 meseci, kod pacijenata koji su dobijali RT sa BCNU/CCNU (Log rank $p=0.016$). Kada je u pitanju preživljavanje do progresije, ono je bilo 11 meseci u temozolomid grupi, a 9 meseci u BCNU/CCNU grupi, tako

da razlika nije dostigla statističku značajnost. U pogledu ukupnog preživljavanja, jasna prednost temozolomida u poređenju sa derivatima nitrozouree je u skladu sa podacima iz literature (12) i pokazuje značaj uvođenja ovog leka kao prve linije hemioterapije u lečenju glioblastoma u Srbiji. Izostanak statističke značajnosti na preživljavanje do progresije može se objasniti značajem drugih faktora, kao što su stepen hirurške resekcije i genetika tumora. Kada je u pitanju tolerisanje hemioterapije, profil toksičnosti temozolomida je dobar, kod 9 (12,1%) pacijenata se javila ozbiljnija hematološka toksičnost (GrIII) u toku konkomitantne primene, i to trombocitopenija kod 5,54%, leukopenija kod 2,7% a kombinovana trombocitopenija i leukopenija kod 4%. Kod jednog pacijenta je došlo do pojave hepatotoksičnosti, ali je ovaj pacijent oboleo od hepatitisa B. Terapija nije prekinuta ni kod jednog pacijenta. Za 35,55% pacijenata podaci nisu bili dostupni. U toku adjuvantne primene temozolomida toksičnost je bila zastupljena kod 29% pacijenata i to najčešće leukopenija (13,89%), a potom trombocitopenija, (8,3%) i kombinovana leukopenija i trombocitopenija (5,5%). Nije bilo hepatotoksičnosti. Učestalost je nešto viša nego u Stupovoj seriji, gde se toksičnost u toku konkomitantne primene temozolomida ispoljila kod 7 %, takođe najčešće se radilo o trombocitopeniji, kod 3% pacijenata (12). Hematološka toksičnost u Stupovoj seriji je u toku adjuvantne primene je iznosila 14%, od toga je 4% predstavljala leukopenija a 11% trombocitopenija. (12). Kada je u pitanju BCNU, nisu dostupni podaci većeg broja pacijenata, ali od poznatog broja samo je jedan pacijent imao trombocitopeniju. **Praćenje pacijenata** Nakon operacije i započinjanja onkološkog lečenja, ono se dalje planira na osnovu procene stanja bolesti i odgovora na terapiju. Progresiju bolesti možemo definisati na osnovu neuroradiološke prezentacije, što je najčešće i slučaj, ili na osnovu kliničkog statusa pacijenta. Da bi se standardizovali rezultati, Macdonald i saradnici su 1990.g. publikovali kriterijume za procenu terapijskog odgovora kod pacijenata sa visokogradusnim gliomom (248). Ovi kriterijumi su obezbedili objektivnu radiološku procenu i bazirani su bili primarno na CT pregledu i dvodimenzionalnom merenju tumora (249,250). Oni su takođe uzimali u obzir upotrebu kortikosteroida i promene u neurološkom statusu pacijenta. Macdonald kriterijumi su korišćeni u mnogim kliničkim studijama. Iako je originalno dizajniran za CT pregled, s obzirom na to da je MRI pregled endokranijuma postao zlatni standard u praćenju tumora, u upotrebi je MR pregled endokranijuma a pod lezijom se podrazumevaju promene koje se boje kontrastom (251). Iako su i dalje standard za procenu terapijskog odgovora postoje ograničenja u primeni McDonald kriterijuma (249,251). Zbog toga je RANO grupa predložila

novе kriterijume za procenu terapijskog odgovora, koji su i korišćeni u našoj studiji. Kod pacijenta u ovoj studiji prema protokolu je prvi postoperativni MR pregled endokranijuma rađen pre početka zračenja, potom mesec dana nakon završetka zračne terapije i nakon toga u zavisnosti od kliničkog stanja pacijenta na 3 meseca, ili češće. Odstupanje od svetskih protokola postoji vezano za prvi postoperativni MR pregled endokranijuma, koji nije mogao da bude urađen zbog nedostupnosti MRI aparata u prvа 24-72h nakon operacije. Umesto toga je rađen kontrolni CT endokranijuma. Prvi MR pregled endokranijuma je bio dostupan za evaluaciju kod 84,5 % pacijenata. Kod ovih pacijenata 62,4% je bilo bez vidljivih lezija, 36,1% je imao ostatak tumora, dok je kod jednog pacijenta (1,1%) zabeležena progresija. U poređenju sa procenom stepena resekcije koja je načinjena na osnovu procene hirurga i kontrolnog CT pregleda endokranijuma, postoji greška od 7,6%, gde je nekompletna resekcija tumora procenjena kao kompletna. Ispitan je uticaj baseline MRI nalaza na preživljavanje do progresije, kao i ukupno preživljavanje. Prvi MRI nalaz značajno utiče na PFS u smislu da pacijenti bez lezija koje se prebojavaju kontrastom na prvom MR pregledu imaju duže vreme do progresije i ukupno preživljavanje. Ovakvi rezultati su očekivani, i u stvari se poklapaju sa uticajem stepena resekcije na preživljavanje, tako da MR endokranijuma nije kao poseban parametar uključivan u multivarijantnu analizu preživljavanja. Prema važećem protokolu kontrolni MR pregledi endokranijuma su rađeni posle baseline pregleda 4-6 nedelja nakon završetka hemioradijacije, a potom svaka 3 meseca, prema potrebi i češće. Napredne MR tehnike kao što su spektroskopija, difuzioni i perfuzioni imidzing u momentu izvođenja ove studije nisu bile dostupne kod značajnog broja pacijenata, tako da ovi rezultati nisu uključeni u statističku analizu. Prvi postterapisjki MR pregled endokranijuma ukazao je na sledeće rezultate: bez vidljivih lezija bilo je 51% pacijenata, kod 9,6% je stanje bilo stabilno, 13,8% je pokazalo progresiju nalaza, 8,5% je pokazalo regresiju nalaza, dok je 16% pacijenata pokazalo postojanje *pseudoprogresije*.

Pseudoprogresija Neophodno je napomenuti da je definitivna analiza MR nalaza načinjena retrospektivno, tj da je postojanje pseudoprogresije definisano nakon što je prvi kontrolni MR endokranijuma pokazao ili stabilno stanje ili regresiju promene, uz stabilno kliničko stanje pacijenta, sa ili bez primene kortikosteroidne terapije. Pojam pseudoprogresije je uveden na prvom mestu u toku razvoja kliničkih studija. Prema MacDonaldovim kriterijumima uvećanje prebojavanja kontrastom veće od 25% se smatra progresijom i nakon toga bi trebalo pristupiti promeni tretmana. Ipak prebojavanje kontrastom nije specifično i ono jasno reflektuje samo

disrupciju krvno moždane barijere, bez obzira na uzrok. Promena u prebojavanju kontrastom se može javiti i kao posledica zračenja, promene u dozi kortikosteroida, primene antiangiogenih lekova, postoperativnih promena, subakutne ishemije, epileptičkih napada (253-257) Jedna od najvećih promena u Response Assesment in Neuro-Oncology (RANO) kriterijumima je prepoznavanje radiološkog kriterijuma pseudoprogresije (263). Kako i samo ime kaže radi se o lažnoj progresiji tumora, a od velikog značaja može biti u dva smisla. Na prvom mestu može dovesti do ukidanja terapije koja je efikasna, a na drugom mestu, u slučaju da je započeta druga vrsta terapije, može dovesti do lažno pozitivnog odgovora, tj povlačenje lezije, do koje bi došlo i spontano, se može protumačiti kao efikasnost leka. *Pseudoprogresija* je u našoj studiji definisana kao novo prebojavanje kontrastom u zračnom polju, nakon završetka hemoiradijacije, za koje se naknadnim praćenjem ustanovilo da nije dalje progrediralo na prvom narednom MR pregledu endokranijuma, na osnovu RANO kriterijuma (263), s tim što su u našoj seriji, kao i mnogim drugim obuhvaćeni i pacijenti koju su imali stabilan nalaz, dok RANO definicija podrazumeva regresiju (263). U obzir je uzeto i neurološko stanje pacijenta, koje nije bilo u pogoršanju, 95,2% pacijenata je u momentu definisanja pseudoprogresije imalo ECOG PS 0-1. Pseudoprogresija se javila kod 18,2% pacijenata. S obzirom na to da incidenca pseudoprogresije u literaturi izrazito varira, od 12-64% (278,288), naši rezultati se nalaze u okviru objavljenih. Razlika u učestlosti je na prvom mestu nastala zbog neusaglašenosti kriterijuma, tj, da li se pseudoprogresijom mogu smatrati samo lezije kod kojih je došlo do regresije ili i one kod kojih je stanje stabilno na kontrolnom MR pregledu endokranijuma. U našoj studiji su pseudoprogresijom obuhvaćene i lezije koje su regredirale i stabilne lezije. Nakon što je identifikovano postojanje pseudoprogresije, naredni MR endokranijuma je pokazao regresiju kod 60% pacijenata, a stabilan nalaz kod 40% pacijenata. Nije bilo pacijenata sa znacima pseudoprogresije kod kojih je došlo do potpune regresije nalaza. Analizirano je preživljavanje pacijenata koji su imali pseudoprogresiju u zavisnosti od nalaza narednog MR endokranijuma, kod pacijenata koji su na narednom pregledu imali regresiju srednje preživljavanjeje bilo 17 meseci, a kod pacijenata kod kojih je lezija bila stabilna preživljavanje je bilo 13 meseci, ali nije dostignuta statistička značajnost, Log rank p- 0,535. Kod pacijenata kod kojih je do pseudoprogresije došlo na drugom MR pregledu (4-5 meseci) nakon završetka hemoiradijacije (svi pacijenti su predhodno bili bez lezija), na sledećem MR pregledu je stanje bilo stabilno, nije bilo regresije. Srednje vreme do prave progresije, nakon što je zabeležena pseudoprogresija

iznosi 9 meseci. Kod svih pacijenata koji su imali pseudoprogresiju došlo je kasnije do progresije i smrtnog ishoda. Ispitan je uticaj postojanja pseudoprogresije na ukupno preživljavanje, nije pokazana značajna razlika u dužini ukupnog preživljavanja koje je u grupi sa pseudoprogresijom bilo 17 meseci, a u grupi bez pseudoprogresije 16 meseci, $p=0,127$. Više je zastupljena u grupi pacijenata koji su imali ostatak tumora na inicijalnom MR pregledu (32,5%), nego u grupi pacijenata koji nisu imali rezidualni tumor na baseline MRI pregledu (9,26 %). Nakon analize koja je obavljena u našoj studiji može se zaključiti da se pseudoprogresijom može smatrati pogoršanje MRI nalaza, u vidu pojave novih ili uvećana postojećih T1 poromena koje se boje kontrastom, u zračnom polju. Javlja se najčešće na prvom posterapijskom MRI pregledu endokranijuma (4-6 nedelja nakon završetka hemoiradijacije), a može se javiti i nakon toga, prvenstveno na drugom posterapijskom MR pregledu endokranijuma (16-18 nedelja nakon završetka hemoiradijacije). Nakon toga pojava pseudoprogresije je retka. Posledica je reakcije na terapiju, ali verovatno podrazumeva i postojanje tumora, s obzirom na to da nije ni kod jednog pacijenta došlo do potpune regresije nalaza. Češće se javlja u grupi pacijenata sa rezidualnim tumorom, nego kod pacijenata koji nemaju ostatak tumora, što takođe ide u prilog pretpostavke da se pored posterapijskih promena koje su prisutne u okviru pseudoprogresije postoji i tumorsko tkivo(443). Definitivni dokaz za ovu pretpostavku bi se mogao dobiti jedino nakon reoperacije, ali u našoj seriji ona nije rađena kod pacijenata u prva 3 meseca nakon završetka hemoiradijacije. Iako je nešto bolje preživljavanje kod pacijenata koji su nakon pseudoprogresije imali regresiju nalaza, u odnosu na grupu koja je imala stacionaran nalaz, ovo nije dostiglo statističku značajnost, tako da se može smatrati da se kao pseudoprogresija mogu podrazumevati i lezije koje su na narednom MR pregledu u regresiji, kao i one koje su stabilne(443). U našoj seriji učestalost pseudoprogresije se nije statistički značajno razlikovana u grupi metilisanih i nemetilisanih pacijenata. Od velike važnosti je i stabilno neurološko stanje pacijenta, jer značajno kliničko pogoršanje ipak ukazuje na progresiju, zato su samo pacijenti bez neurološkog pogoršanja svrstani u grupu pseudoprogresije. Uvođenje savremenih MRI metoda omogućiće bolju diferencijalnu dijagnozu, na osnovu MR nalaza. Kako u vreme naše studije ove metode nisu bile standardno dostupne, njihov značaj nije mogao biti prikazan, ali je nesumljivo da njihovo uvođenje kao standardnih, što je za sada započeto u Kliničkom centru Srbije i Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, predstavlja osnovu za dalji napredak u proceni terapijskog odgovora i definisanju pseudoprogresije.

Reoperacija Bez obzira na primenjenu terapiju glioblastomi uglavnom recidiviraju 34-36 nedelja nakon prve operacije (314,315). Nema standardne terapije za recidive, a terapijske opcije podrazumevaju reoperaciju ili onkološko lečenje, hemioterapiju ili reiradijaciju. Rizici i kratko preživljavanje su ograničili primenu reoperacije (316). Ipak, u zadnje vreme objavljene su studije koje pokazuju da reoperacija može biti sprovedena sa prihvatljivim rizikom i dovesti do poboljšanja funkcije i produžetka preživljavanja (317-319). Nakon identifikovanja postojanja progresije kao prvi korak u našoj seriji je razmatrana mogućnost reoperacije, upravo zbog vrlo ograničenih mogućnosti u vidu dodatne onkološke terapije, koja je u Srbiji trenutno ograničena na derivate nitrozouree. Studije su definisale preoperativni KPS, stepen resekcije, starost pacijenta, vreme između prve operacije i reoperacije i prisustvo oligodendroglijalne komponente kao prediktore produžetka preživljavanja nakon reoperacije (316-321). Kao osnovni kriterijum za procenu indikacija za reoperaciju u našoj seriji je postavljeno kliničko stanje pacijenta, koje je procenjivano ECOG PS, kao i veličina tumora i njegov odnos sa elokventnim regijama. U obzir su pri razmatranju dolazili i starosna dob pacijenta, kao i vreme proteklo od prve operacije i sprovedeno onkološko lečenje, to jest mogućnost da se sa ovim lečenjem nastavi nakon reoperacije, ali ovi kriterijumu nisu bili ključni, tako da nisu detaljnije analizirani. Procenat reoperisanih pacijenata iznosi 30,9%, što je nešto više nego u seriji Barkera i saradnika (317). Srednja starost grupe reoperisanih pacijenata je 56. godina, što se ne razlikuje značano od cele kohorte. Ispitana je povezanost operacije i starosnih grupa, ali nije ustanovljeno postojanje statistički značajne razlike u učestalosti reoperacije u zavisnosti od starosti pacijenta, što takođe ukazuje na to da starosna dob pacijenta nije bila presudan kriterijum u donošenju odluke o reoperaciji. Starost pacijenata nije značajno uticala na preživljavanje nakon reoperacije. Najkraće vreme između operacije i reoperacije u našoj seriji je bilo 3 meseca, a najduže 43 meseca. Srednje vreme koje je proteklo između operacije i reoperacije je 14,5 meseci. U poređenju sa serijama koje su prikazane u tabeli 10 (317-321) i koja iznose od 6,6 do 11,1 mesec ono je nešto duže. Treba navesti da u našoj seriji reoperacija nije razmatrana neposredno nakon završetka zračne i hemioterapije, zbog mogućnosti da se kod pacijenta radi o pseudoprogresiji, tako da je ova činjenica možda doprinela tome da srednje vreme do reoperacije bude duže. Pacijetkinja koja je imala ranu reoperaciju, 3 meseca nakon prve operacije je imala brzu pojavu recidiva, ali sa onkološkim tretmanom nije započela u planiranom terminu zbog liste čekanja. Kao jedan od osnovnih parametara u proceni indikacija za reoperaciju posmatran je funkcionalni status

pacijenta. I pored postojanja simptoma i neurološkog deficita, on je kod najvećeg broja pacijenata bio diskretan, tako da je je 70% bilo dobrog performantnog statusa (ECOG PS 0-1), 20% je bilo ECOG PS 2, dok je 8,8% bilo lošijeg ECOG PS, 3. Ispitan je uticaj preoperativnog ECOG PS na preživljavanje nakon reoperacije, dokazano je da ECOG PS statistički značajno utiče, pacijenti sa visokim performantnim statusom imaju duže preživljavanje nakon reoperacije, što je u skladu sa izvorima (320). Najčešće se radilo o lokalnom recidivu, kod 82,35%, ali se kod 14,7% pacijenata radilo o udaljenom recidivu, a kod 1 pacijenta o multicentričnom recidivu. Kao model za predikciju preživljavanja nakon reoperacije je uzet NIH skor (320). Radi se o skali koju je nakon analize serije od 34 pacijenta predložio Park i saradnici. Za procenu veličine tumora rađena je kalkulacija na osnovu preporučene matematičke formule ($\frac{4}{3} \times \pi \times \text{radius}_x \times \text{radius}_y \times \text{radius}_z$). Srednja zapremina tumora je bila 99cm^3 . Radi dalje analize prema zapremini tumora načinjena je podela na manje od 50 cm^3 , između 50 i 100 cm^3 i više od 100 cm^3 , što je veća zapremina u odnosu na literaturu (320). Zapremina tumora nije uticala na preživljavanje nakon operacije, za razliku od Parkove serije (320). Odnos tumora sa elokventnim zonama i krvnim sudovima je procenjivan na osnovu MSM skora koji podrazumeva zbir zahvaćenosti motorne zone, govorne zone i M1 ili M2 segmenta a. cerebri medije. (320) Minimalna vrednost skora je 0 a maksimalna 3. Najveći broj pacijenata (44,1%) je imao MSM skor 1, što znači da je samo jedna od navedenih struktura bila neposredno uz tumor ili zahvaćena tumorom. Nakon toga sledi MSM skor 0, sa 29,4%, potom MSM skor 2 sa 23,5% i na kraju MSM skor 3, sa 2,9%. U odnosu na Parkovu seriju (320), u našoj seriji je bio značano češće zastupljen nepovoljniji skor 2, ali je bez obzira na to kao u u ovoj seriji dokazano da MSM skor statistički značajno utiče na preživljavanje nakon reoperacije. Od ukupnog broja reoperisanih pacijenata kod 70,59 % na osnovu procene hirurga i postoperativnog CT pregleda endokranijuma postignuta totala resekcija tumora, kod 20,58 % subtotalna resekcija tumora. Iako bi se očekivalo, pogotovu imajući u vidu dokazan značaj stepena resekcije za preživljavanje glioblastoma nakon prve operacije, da se ovo potvrdi i kod recidiva, razlika u preživljavanju u zavisnosti od stepena resekcije nije bila značajna. Učestalost hirurških komplikacija je bila mala, 5,8%, i to u vidu formiranja postoperativne retencione ciste, kod 2 pacijenta. Postoperativni neurološki i ECOG PS su postoperativno bili bez promene u odnosu na pre reoperacije, što znači da nije bilo neurološkog pogoršanja nakon reoperacije. I pored navoda u literaturi o visokom riziku od dodatnog neurološkog oštećenja nakon reoperacije glioblastoma, naši rezultati su u potpunosti u

suprotnosti sa ovim. Prema našim iskustvima u trenutku recidiva tumor je obično jasnije demarkiran, kao posledica postterapijske izmenjenosti, što omogućava jasnije margine resekcije. Uz primenu neuromonitoringa moguće je izbeći dodatno neurološko oštećenje. Takođe je uglavnom vaskularizacija tumora redukovana. Izostanak dužeg preživljavanja nakon radikalne resekcije bi se mogao objasniti izraženijim prisustvom infiltrativne komponente tumora u trenutku recidiva, koja se na T2 sekvenci MRI prikazuje kao hiperintenzna i ne može se razlikovati od peritumorskog edema, a koja se intraoperativno ne može razlikovati od zdravog moždanog tkiva. Patohistološki nalaz nakon reoperacije je kod najvećeg broja pacijenata bio nepromenjen, kod 52,9 % pacijenata, kod 29,4% je pored tumorske komponente bila izražena postterapijska nekroza. Kod 5,8% pacijenata je kod recidiva bila prisutna sarkomatozna komponenta, koja nije bila prisutna na inicijalnom PH nalazu, dok je takođe 5,8% pacijenata izgubilo oligolike komponentu, koja je bila prisutna na inicijalnom PH nalazu. Jedan pacijenat je imao čistu postterapijsku nekrozu, a kod jedne pacijentkinje je operacija udaljene promene pokazala da se radi o niskogradusnom gliomu (oligodendrogliom gr II). Ako se iz analize isključe poslednja dva pacijenta, čije preživljavanje je preko 5 godina, kod ostalih pacijenata PH nalaz posle reoperacije nije uticao na preživljavanje. Kao prediktor preživljavanja pacijenata nakon reoperacije predložen je takođe NIH skor, koji podrazumeva kombinaciju Karnofskog indeksa pre reoperacije, zapremine tumora i MSM skora. U našoj je kao skala za procenu stanja pacijenta korišćena ECOG PS skala, s obzirom da je u Srbiji opšte prihvaćena ova skala za procenu stanja onkoloških pacijenata. Posebno je za analizu NIH skora ova skala prebačena u Karnofski indeks. Prema ovom skor, 11,8% pacijenata je imao NIH skor 0, 35,3 % pacijenata je imalo NIH skor 1, 29,4 % NIH skor 2, 20,6 % NIH skor 3 i 2,9% NIH skor 4. Analizom preživljavanja nakon reoperacije ustanovljeno je da NIH skor ima značajn uticaj $p = 0,027$. Kada se, kao što je predloženo, pacijenti podele na osnovu NIH skora u prognostičke grupe, NIH skor 0, grupa niskog rizika, NIH skor 1-2 grupa srednjeg rizika i NIH skor 3, grupa visokog rizika dobijaju se sledeći rezultat: pacijenti iz grupe niskog rizika imaju prosečno preživljavanje nakon reoperacije 18 meseci, iz grupe srednjeg rizika 8 meseci, a iz grupe visokog rizika 3 meseca. U poređenju sa rezultatima Parka i saradnika, naše preživljavanje je nešto duže, s obzirom na to da su pacijenti sa visokim rizikom imali preživljavanje 1 mesec, iz grupe srednjeg rizika 4,5 meseci i iz grupe niskog rizika 10,8 meseci (320).

Poređenje sa rezultatima iz literature je prikazano u tabeli 22. Naša serija obuhvata veliki broj pacijenata, srednje vreme do reoperacije je nešto duže nego u drugim serijama . Srednje preživljavanje je u okviru objavljenih rezultata. Ono što se izdvaja, kada je reoperacija u pitanju je izostanak radikalnosti hirurške resekcije, kao prediktora preživljavanja nakon reoperacije. Postoje dva moguća objašnjenja za ovakve rezultate. Kao prvo, procena hirurga i kontrolni CT endokranijuma možda nisu dovoljno precizni pokazatelji stepena resekcije, a kod reoperisanih pacijenata je prvi MR endokranijuma rađen nakon 3 meseca i ne može se koristiti za adekvatno tumačenje stepena resekcije. Drugi mogući razlog je što kod većine pacijenta koji su reoperisani postoje ekstenzivne promene u T2 sekvenci, pored tumora koji se prebojava kontrastom. Kao cilj hirurške resekcije se definiše kompletno odstranjivanje dela tumora koji se prebojava kontrastom, što se smatra radikalnom resekcijom. Zona T2 hiperintenziteta kod novodijagnostikovanih pacijenata može se smatrati dominantno zonom perifokalnog edema. Kod pacijenata koji su reoperisani zona T2 hiperintenziteta verovatno pored edema podrazumeva i oslikava i posterapijski izmenjen mozak (postiradijaciona leukoencefalopatija), ali i zonu koja je infiltrisana malignim ćelijama. Kako zonu T2 hiperintenziteta uglavnom nije moguće resecirati bez dodatnog neurološkog deficita, pravu hiruršku radikalnost nije kod ovih pacijenata moguće dostići, osim kod jasno neelokventnih zona, što objašnjava prediktivni značaj MSM skora.

Tabela 22. Ishodi lečenja nakon reoperacije pacijenata sa recidivom glioblastoma

	Broj pacijenata	Srednje vreme operacije	od % terapije	adjuvantne OS nakon reoperacije
Ammirati et al (1987)	35	10,8	75	9
Harsh et al (1987)	39	/	/	9
Dirks et al (1993)	43	10	100	4,8
Barker et al (1998)	176	6,6	85	9
Park et al 2010	34	11,1	/	7,4
Hong et al (2012)	42	/	43	19
Beograd	110	14,5	61,3	7,5

Analizom populacije pacijenata kod kojih je došlo do progresije ustanovljeno je da postoji značajno duže preživljavanje u grupi pacijenata koji su reoperisani nakon progresije u odnosu na pacijente koji nakon progresije nisu reoperisani. Po drugi put je reoperisano 7 pacijenata, tri puta je reoperisano 2 pacijenta, 4 puta je reoperisano 2 pacijenta, a jedan pacijent je reoperisan 5 puta. Broj ovih pacijenata je mali i nije bio podoban za detaljniju statističku analizu.

Na osnovu sprovedene analize reoperacija zauzima značajno mesto u lečenju pacijenata sa glioblastomom. Nešto lošiji rezultati u odnosu na pojedine serije mogu se objasniti karakteristikama pacijenata. Vreme do reoperacije je u našoj seriji nešto duže, a zapremine tumora znatno veće nego u seriji Parka (220). Sa druge strane preživljavanje u grupi niskog rizika (tumori u neelokventim zonama, male zapremine), je veće nego u literaturiza 7,5 meseci. Poboljšanje preživljavanja bi se moglo postići agresivnijim hirurškim stavom, u smislu da se

pacijeti operišu ranije, nakon progresije, dok je volumen tumora manji, a takođe se može pokušati sa supraradikalnom (resekcijom i T2 hiperintenzine zone) u neelokventnim regijama. **Terapijski pristup kod pojave recidiva- druga linija hemioterapije** Ne postoji saglasnost u literaturi vezano za protokol konzervativnog lečenja recidiva. Kako ni jedna standardna terapija nije pokazala značajniju efikasnost, veliki broj pacijenata učestvuje u kliničkim studijama, u kojima se ispituju novi lekovi. Hemioterapija se kod recidiva glioblastoma može primenjivati kod pacijenata koji su reoperisani, kao i kod onih koji nisu pogodni za reoperaciju. U našoj seriji došlo je do progresije kod 103 (96,3%) pacijenata. Reoperisano je 34 pacijenta, a nakon druge operacije 61,3% je nastavilo sa sekundarnom hemioterapijom. U grupi pacijenata koji nisu reoperisani 26% pacijenata je nastavilo sa drugom linijom hemioterapije. U najvećem broju je u drugoj liniji hemioterapije primenjivan BCNU. Kod 3 pacijenta je nastavljeno lečenje temozolomidom. Kada je u pitanju druga linija hemioterapije poređenje sa rezultatima inostranih serija je teško, s obzirom na to da lekovi koji se primenjuju u inostranstvu nisu dostupni u Srbiji. Temozolomid ostaje okosnica hemoterapije koja se primenjuje u vreme relapsa u inostranstvu. Razmatra se više režima primene, koji su sa intenzivnijim doziranjem, sa idejom da se prevaziđe MGMT zavisna reparacija DNK. Ovi režimi uključuju 150 mg/m²/d od 1 do 7 i od 15 do 21 dana (7 days on/7 days off), 75 mg/m²/d u 21 od 28 dana, and metronomic at 50 mg/ d. Doziranje 21 od 28 dana pokazuje 6 mesečno PFS 30% ali je povezano sa značajnim nuspojavama (323). Režim 7/7 dana je pokazao šestomesečno PFS 48% (324). Metronomska primena temozolomida je pokazala 57% šestomesečno PFS (325). S obzirom na ograničenja u našoj seriji je temozolomid u drugoj liniji hemioterapije dobijalo samo 3 pacijenta, i to do ukupno VI ciklusa, u standardnom adjuvantnom režimu. U poređenju sa temozolomidom prokarbazin je u literaturi pokazao lošije preživaljavnje (21 naspram 8%) i lošije se podnosi (326). Nije primenjivan u našoj seriji kao monoterapija. PCV protokol je pokazao efikasnost koja se poredi sa temozolomidom, ali značajno veću hematološku toksičnost. Zbog toksičnosti je u našoj seriji kao druga linija hemioterapije obično primenjivan samo karmustin ili lomustin. U retrospektivnoj analizi pacijenata koji su tretirani karmustinom srednje PFS je bilo 11 nedelja, a srednje ukupno preživljavanje je bilo 22 nedelje (327), dok je toksičnost, pogotovu hematološka bila velika. Identični rezultati su dobijeni i u našoj seriji, gde srednje ukupno preživljavanje kod pacijenata koji su dobijali BCNU/ CCNU bilo 22 meseca u grupi pacijenata koji nisu reoperisani. Toksičnost je bila značajna kod malog broja pacijenata. Kod pacijenata koji

u momentu progresije nisu reoperisani druga linija hemioterapije nije statistički značajno uticala na preživljavanje. Kod reoperisanih pacijenata preživljavanje je bilo značajno duže u grupi pacijenata koji su dobijali drugu liniju hemioterapije. I u trećoj liniji hemioterapije su korišćeni temozolomid (1 pacijent), BCNU (1 pacijent) i PCV protokol (prokarbazin, vinkristin, CCNU) kod jednog pacijenta. Ovaj broj je bio mali za statističku obradu. Razlika u značaju primene druge linije hemioterapije kod reoperisanih i nereoperisanih pacijenata je bila očekivana. Nakon reoperacije tumorska masa je maksimalno redukovana što na više načina omogućava bolje delovanje hemioterapije. Na prvom mestu zone tumora koje su loše vaskularizovane su otklonjene, optimalizovana je dostava citostatika do tumorskih ćelija, na drugom mestu preostale ćelije ulaze u fazu aktivne deobe, kada su osetljivije na dejstvo citostatika, i na kraju nakon otklanjanja tumorske mase pacijeti su boljeg opšteg stanja i bolje podnose primenu hemioterapije. Iako su u grupi reoperisanih pacijenata dobijeni superiorni rezultati primenom temozolomida u drugoj liniji hemioterapije, oni se ne mogu shvatiti kao definitivni s obzirom na mali broj pacijenata koji su ga dobijali. Ipak, na osnovu ovoga se može zaključiti da bi bilo značajno uvođenje temozolomida, kao druge linije hemioterapije, u lečenje pacijenata sa rekurentim tumorom, pogotovu ako se radi o pacijentima koji su metilisani, ili koji su u toku primene adjuvantnog temozolomida nakon prve operacije imali dobru kontrolu bolesti. Derivati nitrozouree su se pokazali takođe kao efikasni. Lekovi koji se standardno primenjuju u inostranstvu, kao što je bevacizumab, nisu bili dostupni za primenu kod naših pacijenata. **Zračni retreatman** Zračni retreatman je sproveden kod ukupno 2 pacijenta, pa je ovaj broj mali za dalju statističku analizu. Mogućnosti zračnog retreatmana su izuzetno ograničene kod pacijenata sa glioblastomom, imajući u vidu primljenu dozu zračenja, kao i kratko vreme do pojave recidiva. **Kasne komplikacije. Opšte komplikacije.** Pod kasnim komplikacijama se podrazumevaju oboljenja koja su se javila kod pacijenata nakon što je završen neposredan postoperativni oporavak. Kao jedna od najčešćih komplikacija koja se javlja i u neposrednom postoperativnom toku, a takođe i nakon njegovog završetka je duboka venska tromboza. U našoj seriji je u odloženom toku (nakon otpusta iz bolnice) duboka venska tromboza donjih ekstremiteta verifikovana kod kod 6 pacijenata (5,45%), od kojih je 2 pacijenta (1,8%) imalo plućnu emboliju. U literaturi je opisan viši procenat duboke venske tromboze, koji varira od 7% – 28% u toku perioda praćenja od godinu dana (468). Ovo se objašnjava načinom prikupljanja podataka u našoj seriji, gde je duboka venska tromboza evidentirana samo kod simptomatskih pacijenata,

sa ispoljenom kliničkom slikom ili komplikacijama (plućna embolija), dok se u literaturi u određenom broju radova koristi skrining pacijenata u vidu rutinskog Doppler ultrazvučnog pregleda, što daje veću incidencu i uključuje asimptomatske i klinički irelevantne slučajeve (469). Faktori koji povećavaju rizik od tromboze su zavisni od samog pacijenta, tumora i sprovedenog tretmana. Starost, komorbiditet i predhodne epizode tromboze su faktori vezani za pacijenta. Posebno se izdvaja postojanje pre i postoperativnog neurološkog deficita i nepokretnosti. Veliki tumori mogu povećati rizik zbog prisustva viših vrednosti prokoagulantnih proteina kao što je tkivni faktor. Takođe je opisan povišeni rizik od duboke venske tromboze kod pacijalno resekiranih malignih glioma i tumora sa izraženom trombozom tumorskih krvnih sudova, što je verifikovano PH analizom (469). Primena sistemske hemioterapije doprinosi takođe hipekoagulabilnosti, a uloga zračne terapije u povećanju rizika od tromboze nije za sada jasna (469). Duboka venska ima izuzetan značaj kod pacijenata sa malignim gliomima jer komplikuje sprovođenje adjuvantnog tretmana i povećava perioperativni rizik kod eventualne reoperacije. Profilaksa se u ovom momentu ne primenjuje standardno u našoj praksi kod pokretnih pacijenata, koji nemaju druge faktore rizika, pa bi eventualna primena i trajanje rutinske profilakse niskomolekularnim heparinima kod svih pacijenata operisanih zbog glioblastoma zahtevalo dalju analizu. U našoj seriji nisu detaljno razmatrani ovi faktori, ali mogu predstavljati predmet daljeg istraživanja. Tri pacijenta je imalo pneumoniju. Uzroci nisu detaljno razmatrani, pojava penumocystis carinii pneumonije u toku primene hemioterapije nije zabeležena u našoj seriji. Poremećaj elektrolitnog statusa je relativno čest kod dugotrajne primene kortikosteroidne terapije, i na prvom mestu podrazumeva pojavu hiponatremije, zbog potentnog glukokortikoidnog i manje potentnog mineralokortikoidnog dejstva dexasona. Kod 5 pacijenata u ovoj seriji je zahtevao hospitalizaciju. Elektrolitni disbalans je uspešno korigovan primenom hipertoničnih rastvora natrijum hlorida. Na kraju, kod 2 pacijenta je dokazano postojanje karcinoma pluća, kod jednog pacijenta u toku aktivnog lečenja glioblastoma, sa paralelnom progresijom tumora na plućima i u endokranijumu, radilo se o mikrocelularnom karcinomu pluća, dok je kod drugog pacijenta adenoCa pluća dijagnostikovano 5 godina nakon glioblastoma, a nalaz u endokranijumu je bio bez znakova bolesti. Zbog malog broja pacijenata nije rađena dalja analiza faktora rizika i eventualne genetske povezanosti.

Neurološke komplikacije Učestalost razvoja hidrocefalusa kod pacijenata sa glioblastomom je mala, a do razvoja ove komplikacije dolazi često i u periodu onkološkog lečenja i praćenja pacijenata, a ne samo preoperativno ili u neposrednom perioperativnom periodu. Nakon završetka perioperativnog perioda, u našoj seriji, kod 4 pacijenta (3,6%) je bila neophodna ugradnja sistema za derivaciju likvora, od toga je kod 3 pacijenta je plasiran VP šant, a kod jednog LP šant. Podaci o učestalosti hidrocefalusa u literaturi su različiti i često obuhvataju i pacijente kod kojih je sistem plasiran perioperativno i u daljem toku bolesti. U našoj seriji je ukupan procenat pacijenata kod kojih je ugrađen VP šant 7%. U studiji iz 2003.g. kod 10% pacijenata sa supratentorialnim glioblastomom je verifikovano postojanje hidrocefalusa (470), što je više nego u našoj seriji, dok je Montano sa saradnicima objavio incidencu od 5,6% (471). Faktorima rizika za ovu vrstu komplikacije se smatraju otvaranje komore tokom operacije i leptomeningealna diseminacija (471). Opcije za rešavanje hidrocefalusa mogu biti privremene kao što je spoljašnja drenaža likvora, kao i trajne kao što su ETV i plasiranje šanta. Roth i saradnici (472) su analizirali ishode lečenja kod 16 pacijenata koji su nakon operacije glioblastoma razvili neobstruktivnu ventrikulomegaliju, koja se nije moga povezati sa progresijom samog tumora, i zaključili da nakon plasiranja šanta dolazi do motornog i kognitivnog oporavka. Kod svih pacijenata kod kojih je drenaža plasirana u odloženom periodu u našoj seriji se radilo o komunikantnom hidrocefalusu, a klinička slika je odgovarala normotenzivnom hidrocefalusu. Iako je mehanizam nastanka opstruktivnog hidrocefalusa kod pacijenata sa glioblastomom jasan, mehanizam nastanka komunikatnog hidrocefalusa nije. U nekim serijama je bilo pokušaja da se ovo objasni leptomeningeanom ili intraventrikularnom diseminacijom (470), ali u našoj seriji, kao i seriji Castra i autora, kao i Montana i Rotha (471,472), ona nije verifikovana, niti neuroradiološki, niti pregledom likvora na maligne ćelije. Komunikantni hidrocefalus se mora diferencirati od ventrikulomegalije koja je nastala kao posledica gubitka volumena moždanog tkiva nakon zračnog tretmana (hidrocefalus ex vacuo) (473). Smatra se da zračenje takođe može dovesti do poremećaja protoka likvora dovodeći do fibroze arahnoidnih granulacija i smanjenja resorpcije likvora (473). **Postiradijaciona leukoencefalopatija** Kao što je poznato, preživljavanje pacijenata sa glioblastomom je kratko, a procenat dvogodišnjeg preživljavanja u našoj studiji je bio 27,4%. Zbog toga je i uzrok evidentnog kognitivnog propadanja kod pacijenata sa ovom vrstom tumora kompleksan i podrazumeva postojanje i progresiju samog tumora, postojanje infiltrativne komponente tumora,

sa prisustvom malignih ćelija u zonama koje su udaljene od granice tumora koja se prezentuje kontrastnim prebojavanjem na MR snimku, a takođe i postojanje posterapijskih sekvela. Analiza posterapijskih sekvela nije inicijalno izdvojena kao cilj ovog rada, ali je analizom kontrolnih MR pregleda endokranijuma uočeno postojanje izraženijih promena u beloj masi, često kod pacijenata koji u tom trenutku nisu ispoljavali postojanje recidiva tumora, i koje su zbog specifične lokalizacije, prevashodno periventrikularno, definisane kao postiradijaciona leukoencefalopatija. Lokalne promene, uz samo ležište tumora, iako se verovatno mogu definisati kao posterapijske sekvele, nisu analizirane, s obzirom na to da bi za njihovo jasno definisanje od edema i tumorske infiltracije bilo neophodno sprovesti niz dopunskih dijagnostičkih metoda, koje podrazumevaju napredne MR tehnike i koje u momentu izvođenja studije nisu bile dostupne. Takođe nije analizirano postojanje učestalosti periventrikularne leukoencefalopatije u odnosu na vreme proteklo od završetka zračne terapije, kao i vrstu primenjene hemioterapije. Postiradijaciona leukoencefalopatija se u našoj seriji javila kod 20 % pacijenata. Poređenje sa podacima iz literature je otežano činjenicom da u do sada objavljenim radovima ne postoji konzistentnost u vrsti tumora (podaci se uglavnom odnose na sve maligne gliome), kao i tehnici zračenja i primenjenoj dozi zračenja, ali se kreće takođe oko 20% (467). Analizirana je učestalost postiradijacione leukoencefalopatije u zavisnosti od starosti pacijenata i dokazana je statistički visoko značajna povezanost sa starosnom dobi. Stariji pacijenti su češće imali leukoencefalopatiju. Nije bilo postiradijacione leukoencefalopatije kod pacijenata mlađih od 50 godina. Ovakvi rezultati se uklapaju u podatke iz literature, gde starija životna dob navedena kao faktor rizika za pojavu posterapijske leukoencefalopatije (467).

Analiza preživljavanja Progresija je identifikovana kod 93,6% pacijenata u toku perioda praćenja, od toga je preživljavanje bez progresije (PFS) nakon 6 meseci 69%, nakon 12 meseci 35,8 %, a nakon 24 meseca samo 17%. Srednje vreme do progresije za celu ispitivanu grupu je bilo 9 meseci. Šestomesečno preživljavanje u celoj kohorti bilo je 96,2%, jednogodišnje 81%, a ukupno dvogodišnje preživljavanje je u našoj studiji 27,4%. Petogodišnje preživljavanje je 7,3%. Posebno je zbog poređenja sa svetskim serijama izdvojeno srednje preživljavanje pacijenata koji su dobijali temozolomid, koje je bilo 19 meseci, a grupa koja je dobijala BCNU, 13 meseci. Srednje preživljavanje u celoj kohorti bilo je 17 meseci, minimalno 2 meseca, maksimalno 72 meseca U multivarijantnu analizu preživljavanja su uključeni najvažniji faktori, koji su se izdvojili kao značajni u univarijantnoj analizi preživljavanja. Kao nezavisni prognostički faktori

dužeg preživljavanja do progresije i ukupnog preživljavanja su se izdvojili starost pacijenta, mlađi pacijenti imaju značajno kraće vreme do progresije, kao i stepen resekcije tumora, totalna resekcija tumora produžava preživljavanje do progresije, kao i ukupno preživljavanje. Većina savremenih serija koje se odnose na preživljavanje su fokusirane na genetsku podelu tumora i ispitivanje novih lekova, dok je manji broj fokusiran na stepen resekcije tumora, mada se suprotno ranijim stavovima, sve veći značaj pridaje radikalnoj resekciji (koja kod glioblastoma podrazumeva uklanjanje u celini promene koja se boji kontrastom) (474),kao što je ranije u diskusiji prikazano tabelom 21.

Naši rezultati su poređeni sa serijom Stuppa i saradnika (12), koja je nakon objavljivanja, 2005.g. postala osnova za uvođenje temozolomida, kao prve linije hemioterapije u lečenju glioblastoma i koja i danas predstavlja referentnu seriju i osnovu za dalja ispitivanja.

Tabela 23 Uporedan prikaz karakteristika ispitivanih populacija

	Radioterapija (Stupp)	RT/TMZ (Stupp)	RT/BCNU Beograd	RT/TMZ Beograd
Srednja starost	57	56	58	53
<50g	81(28)*	90 (31)	5(21)	27(31)
>50 g	205 (72)	197(69)	19(79)	59(69)
Pol				
muški	175(61)	185(64)	13(54)	55(64)
zenski	111(39)	102(36)	11(46)	31(36)
ECOG PS				
0	110(38)	113(39)		
1	141(49)	136(47)		
2	35(12)	38(13)		
Stepen resekcije				

Biopsija	45(16)	48(17)	/	/
Totalna resekcija	113(40)	113(39)	17(71)	60(70)
Parcijalna	128(45)	126(44)	7(29)	26(30)
Srednje OS (m)	12.1	14.6	13	19
OS (%)				
6.mes.	84.2	86.3	89	96
12.mes.	50.6	61.1	57,9	78,7
18. mes	20.9	39.4	26,3	50,7
24.mes.	10.4	26.5	15,8	34,7
Srednje PFS(m)	5.0	6.9	9	11
PFS%				
6.mes.	36.4	53.9	63,2	82,7
12. mes.	9.1	26.9	21,1	45,3
18 mes.	3.9	18.4	18,2	29,3
24 mes.	1.5	10.7	15,8	20

- Brojevi u zagradi predstavljaju procenante

Poređenje sa ovom serijom je prikazano tabelom 23. Kao što se vidi iz tabele, populacija Stuppove serije je sličnih karakteristika u odnosu na našu, kada su u pitanju godine starosti i pol, ali postoji jasna razlika u stepenu resekcije, gde u našoj seriji nije bilo pacijenata kod kojih je rađena biopsija, a procenat radikalno operisanih pacijenata je u našoj seriji značajno veći (procenat radikalno operisanih pacijenata je u Stuppovoj seriji 40, odnosno 39%, dok je u našoj 71, odnosno 70 procenata). Na osnovu ovoga se može zaključiti da je duže preživljavanje naših pacijenata posledica radikalnijeg hiruškog pristupa, što je posebno potencirano u grupi pacijenata koji su dobijali temozolomid.

6. ZAKLJUČCI

1. Progresija je identifikovana kod 93,6% pacijenata u toku perioda praćenja, od toga je preživljavanje bez progresije (PFS) nakon 6 meseci 69%, nakon 12 meseci 35,8 %, a nakon 24 meseca samo 17%. Srednje vreme do progresije za celu ispitivanu grupu je bilo 9 meseci. Faktori koji značajno utiču na preživljavanje do progresije su starost pacijenta, ECOG PS nakon operacije i stepen resekcije tumora. Kao nezavisni faktori su se izdvojili starost pacijenata i stepen resekcije.

2. Šestomesečno preživljavanje u celoj kohorti bilo je 96,2%, jednogodišnje 81%, a ukupno dvogodišnje preživljavanje je u našoj studiji 27,4%. Petogodišnje preživljavanje je 7,3%. Srednje preživljavanje u celoj kohorti bilo je 17 meseci, minimalno 2 meseca, maksimalno 72 meseca. Faktori koji značajno utiču na preživljavanje do progresije su starost pacijenta, ECOG PS nakon operacije, primenjen terapijski protkol (Temozolomid ili BCNU/CCNU) i stepen resekcije tumora. Kao nezavisni faktori su se izdvojili starost pacijenata i stepen resekcije.

3. Stepen resekcije statistički značajno utiče na preživljavanje pacijenta sa glioblastomom, pacijenti koji su radikano operisani imaju najduže preživljavanje i preživljavanje do progresije, Stepen resekcije je u multivarijantnoj analizi nezavistan prognostički parametar.

4. Preživljavanje pacijenata koji su dobijali temozolomid je bilo 20 meseci, a grupa koja je dobijala BCNU 14 meseci. Stopa jednogodišnjeg i dvogodišnjeg preživljavanja je 79.1% i 34.9%, u grupi koja je primala Stupov protokol i 62.5% i 12.5%, kod pacijenata koji su dobijali RT i BCNU ili CCNU. Ova razlika je statistički značajna. Srednje preživljavanje do progresije je bilo 11 meseci u temozolomid grupi i 9 meseci u BCNU/CCNU grupi, ova razlika nije statistički značajna. Temozolomid se može smatrati prvim izborom u hemioterapiji glioblastoma.

5. Reoperacija statistički značajno produžava preživljavanje pacijenata nakon progresije. Sekundarna hemioterapija statistički značajno produžava preživljavanje kod reoperisanih pacijenata, dok kod nereoperisanih pacijenata postoji produžetak preživljavanja koji nije statistički značajan. NIH skor se može koristiti kao dobar prediktor preživljavanja nakon reoperacije.

6. Pseudoprogresija predstavlja neuroradiološko pogoršanje nakon završetka hemoiradijacije, koje je bez progresije na narednom MR pregledu endokranijuma i smatra se posledicom primenjene terapije, a ne progresijom samog tumora. Nije se pokazala kao prediktor ukupnog preživljavanja, ali ukazuje na efikasnost terapije, koju u ovoj grupi pacijenata ne treba prekidati.

Glioblastom predstavlja maligni primarni tumor mozga sa lošom prognozom i pored hirurškog i onkološkog lečenja. Na osnovu analize naše serije, pored osobina (genetike) samog tumora, ključan faktor za preživljavanje, na koji se može uticati, predstavlja stepen resekcije. Radikalna resekcija tumora ne sme biti sama po sebi cilj, jer je funkcionalni status pacijenta neprikosnoven i ne sme biti žrtvovan radi radikalnosti. Uvođenje savremenih procedura kao što su neuromonitoring i hirurgija u budnom stanju u rutinsku praksu može značajno poboljšati stepen resekcije tumora, a da pri tome ne dođe do neurološkog pogoršanja pacijenta. Primena temozolomida je dovela do pomaka u preživljavanju pacijenata sa glioblastomom, a dalje unapređenje preživljavanja se očekuje uvođenjem u primenu novih lekova, koji su u ovom trenutku u fazi kliničkih studija. Reoperacija za sada ostaje dostupna i bezbedna opcija u lečenju recidiva, koja omogućava bolji efekat druge linije hemioterapije. Mali broj pacijenata kod kojih je temozolomid primenjivan kod recidiva glioblastoma, sa dobrim rezultatima ukazuje na potrebu proširivanja indikacija za primenu ovog leka i na recidive. Uvođenje novih metoda dijagnostike i primena savremene aparature i procedura u toku operacije, omogućiće optimalne rezultate hirurškog lečenja, praćenja i planiranja onkološkog lečenja, a molekularna istraživanja na ovom polju trebalo bi da budu osnovaa za uvođenje novih terapija (imunoterapija, tumorske vaccine, blokatori signalnih puteva

7. LITERATURA

1. Ostrom QT, Bauchet L, Davis F et al. The epidemiology of glioma in adults: a „state of the science“ review. *Neurooncology* 2014;16(7): 896-913
2. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro-oncol* 2013;15:11-56. (sup 6).
3. Barchana M, Margaliot M, Liphshitz I. Changes in brain glioma incidence and laterality correlates with use of mobile phones—a nationwide population based study in Israel. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(11):5857-5863.
4. Arora RS, Alston RD, Eden TO, et al. Age-incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents, and adults in England. *Neuro-oncol* 2009;11(4):403-413.
5. Crocetti E, Trama A, Stiller C, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1532-1542.
6. Lee CH, Jung KW, Yoo H, et al. Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48(2):145-152.
7. Deltour I, Auvinen A, Feychting M, et al. Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979–2008: consistency check. *Epidemiology* 2012;23(2):301-307.
8. Deltour I, Auvinen A, Feychting M, et al. Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979–2008: consistency check. *Epidemiology* 2012;23(2):301-307.
9. Dobes M, Khurana VG, Shadbolt B, et al. Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of schwannoma (2000–2008): findings of a multicenter Australian study. *Surg Neurol Int* 2011;2:176.

10. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001;95(2):190-198.
11. Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. *Neuro-oncol* 2010;12(7):725-735.
12. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-996.
13. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, et al. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J Clin Oncol* 2007;25(26):4127-4136.
14. Wiemels JL, Wilson D, Patil C, et al. IgE, allergy, and risk of glioma: update from the San Francisco Bay Area Adult Glioma Study in the temozolomide era. *Int J Cancer* 2009;125(3):680-687.
15. Linos E, Raine T, Alonso A, et al. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(20):1544-1550.
16. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008;113(7 Suppl):1953-1968.
17. Sadetzki S, Chetrit A, Freedman L, et al. Long-term follow-up for brain tumor development after childhood exposure to ionizing radiation for tinea capitis. *Radiat Res* 2005;163(4):424-432.
18. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiat Res* 2007;168(1):1-6.
19. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(21):1528-1537.

20. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010;28(36):5287-5293.
21. Baan R, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncol* 2011;12(7):624-626.
22. Frei P, Poulsen AH, Johansen C, et al. Use of mobile phones and risk of brain tumours: update of Danish cohort study. *BMJ* 2011;343:d6387.
23. Benson VS, Pirie K, Schuz J, et al. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. *Int J Epidemiol* 2013;42(3):792-802.
24. Hardell L, Carlberg M, Soderqvist F, et al. Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *Int J Oncol* 2013;43(6):1833-1845
25. Benson VS, Pirie K, Schuz J, et al. Authors' response to: The case of acoustic neuroma: comment on mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers. *Int J Epidemiol* 2014;43(1):275.
26. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Edition. David N. Louis Hiroko Ohgaki Otmar D. Wiestler Webster K. Cavenee, International Agency for Research on Cancer Lyon, 2007
27. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised 4th Edition. David N. Louis Hiroko Ohgaki Otmar D. Wiestler Webster K. Cavenee, International Agency for Research on Cancer Lyon, 2016
28. Alexandrescu S, Korshunov A, Lai SH, Dabiri S, Patil S, Li R, et al. (2015). Epithelioid Glioblastomas and Anaplastic Epithelioid Pleomorphic Xanthoastrocytomas-Same Entity or First Cousins? *Brain Pathol*. PMID:26238627

29. Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P Jr, Dalton J, Lee R, et al. (2014). Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 40(3):327-36.
30. Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, et al. (2009). Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol.* 19(1):81-90.
31. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. (2014). CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol.* 16 Suppl 4:iv1-63.
32. Dohrmann GJ, Farwell JR, Flannery JT (1976). Glioblastoma multiforme in children. *J Neurosurg.* 44(4):442-8
33. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P (1988). Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 68(5):698-704
34. Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M (2003). Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin Oncol.* 21(8):1624-36
35. Grabb PA, Albright AL, Pang D (1992). Dissemination of supratentorial malignant gliomas via the cerebrospinal fluid in children. *Neurosurgery.* 30(1)84-71.
36. Gheyi V, Hui FK, Doppenberg EM, Todd W, Broaddus WC (2004). Glioblastoma multiforme causing calvarial destruction: an unusual manifestation revisited. *AJNR Am J Neuroradiol.* 25(9):1533-7
37. Hamilton JD, Rapp M, Schneiderhan T, Sabel M, Hayman A, Scherer A, et al. (2014). Glioblastoma multiforme metastasis outside the CNS: three case reports and possible mechanisms of escape. *J Clin Oncol.* 32(22):e80-4.

38. Jimsheleishvili S, Alshareef AT, Papadimitriou K, Bregy A, Shah AH, Graham RM, et al. (2014). Extracranial glioblastoma in transplant recipients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 140(5):801-7.
39. Demuth T, Berens ME (2004). Molecular mechanisms of glioma cell migration and invasion. *J Neurooncol.* 70(2):217-28.
40. Batzdorf U, Malamud N (1963). The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg.* 20 135(Pt 5):1348-69. PMID:22427329
41. Barnard RO, Geddes JF (1987). The incidence of multifocal cerebral gliomas. A histologic study of large hemisphere sections. *Cancer.* 60(7):1519-31:122-36
42. Berkman RA, Clark WC, Saxena A, Robertson JT, Oldfield EH, Ali IU (1992). Clonal composition of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 77(3)432-7
43. Biernat W, Aguzzi A, Sure U, Grant JW, Kleihues P, Hegi ME (1995). Identical mutations of the p53 tumor suppressor gene in the gliomatous and the sarcomatous components of gliosarcomas suggest a common origin from glial cells. *J Neuropathol Exp Neurol.* 54(5):651-6
44. Russell DS, Rubinstein LJ (1989). *Pathology of Tumours of the Nervous System.* London: Edward Arnold
45. Burger PC, Kleihues P (1989). Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies. *Cancer.* 63(10):2014-23
46. Joseph NM, Phillips J, Dahiya S, M Felicella M, Tihan T, Brat DJ, et al. (2013). Diagnostic implications of IDH1-R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants. *Mod Pathol.* 26(3):315-26.
47. Homma T, Fukushima T, Vaccarella S, Yonekawa Y, Di Patre PL, Franceschi S, et al. (2006). Correlation among pathology, genotype, and patient outcomes in glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 65(9):846-54.

48. Perry A, Aldape KD, George DH, Burger PC (2004). Small cell astrocytoma: an aggressive variant that is clinicopathologically and genetically distinct from anaplastic oligodendroglioma. *Cancer*. 101(10):2318-26
49. Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, Perry A (2006). Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 24(34):5419- 26
50. Kraus JA, Lamszus K, Glesmann N, Beck M, Wolter M, Sabel M, et al. (2001). Molecular genetic alterations in glioblastomas with oligodendroglial component. *Acta Neuropathol*. 101(4):311-20
51. Homma T, Fukushima T, Vaccarella S, Yonekawa Y, Di Patre PL, Franceschi S, et al. (2006). Correlation among pathology, genotype, and patient outcomes in glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 65(9):846-54.
52. He J, Mokhtari K, Sanson M, Marie Y, Kujas M, Huguet S, et al. (2001). Glioblastomas with an oligodendroglial component: a pathological and molecular study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 60(9):863-71.
53. Watanabe K, Tachibana O, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H (1997). Role of gemistocytes in astrocytoma progression. *Lab Invest*. 76(2):277-84
54. Mark SJ, Rubinstein LJ, Kepes JJ, Perentes E, Uphoff DF (1988). Patterns of epithelial metaplasia in malignant gliomas. II. Squamous differentiation of epithelial-like formations in gliosarcomas and glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 47(2):401-18
55. Nagashima T, Hoshino T, Cho KG (1987). Proliferative potential of vascular components in human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol*. 73(3):301-5
56. Haddad SF, Moore SA, Schelper RL, Goeken JA (1992). Vascular smooth muscle hyperplasia underlies the formation of glomeruloid vascular structures of glioblastoma multiforme. *J Neuropathol Exp Neurol*. 51 (5):488-92.

57. Moskowitz SI, Jin T, Prayson RA (2006). Role of MIB1 in predicting survival in patients with glioblastomas. *J Neurooncol.* 76(2):193- 200
58. Machein MR, Plate KH (2004). Role of VEGF in developmental angiogenesis and in tumor angiogenesis in the brain. *Cancer Treat Res.* 117:191-218
59. Kaur B, Khwaja FW, Severson EA, Matheny SL, Brat DJ, Van Meir EG (2005). Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro Oncol.* 7(2):134-53.
60. Rong Y, Durden DL, Van Meir EG, Brat DJ (2006). 'Pseudopalisading' necrosis in glioblastoma: a familiar morphologic feature that links vascular pathology, hypoxia, and angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 65(6):529-39.
61. Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, Laughner E, Simons JW, Semenza GL (2000). Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. *Cancer.* 88(11):2606- 18.
62. Zhong H, DeMarzoAM, LaughnerE, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, et al. (1999). Overexpression of hypoxia-inducible factor lalpha in common human cancers and their metastases. *Cancer Res.* 59(22):5830-5.
63. Tohma Y, Gratas C, Van Meir EG, Desbaillets I, Tenan M, Tachibana O, et al. (1998). Necrogenesis and Fas/APO-1 (CD95) expression in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 57(3):239-45.
64. Tachibana O, Nakazawa H, Lampe J, Watanabe K, Kleihues P, Ohgaki H (1995). Expression of Fas/APO-1 during the progression of astrocytomas. *Cancer Res.* 55(23):5528-30
65. Schiffer D, Cavalla P, Migheli A, Chio A, Giordana MT, Marino S, et al. (1995). Apoptosis and cell proliferation in human neuroepithelial tumors. *Neurosci Lett.* 195(2):81-4

66. Suva ML, Rheinbay E, Gillespie SM, Patel AP, Wakimoto H, Rabkin SD, et al. (2014). Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like cells. *Cell*. 157(3):580-94
67. Noble M, Wren D, Wolswijk G (1992). The 0-2A(adult) progenitor cell: a glial stem cell of the adult central nervous system. *Semin Cell Biol*. 3(6):413-22
68. Mayer-Proschel M, Kalyani AJ, Mujtaba T, Rao MS (1997). Isolation of lineage-restricted neuronal precursors from multipotent neuroepithelial stem cells. *Neuron*. 19(4):773-85.
69. Feigin IH, Gross SW (1955). Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. *Am J Pathol*. 31 (4):633-53
70. Galanis E, Buckner JC, Dinapoli RP, Scheithauer BW, Jenkins RB, Wang CH, et al. (1998). Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group results. *J Neurosurg*. 89(3):425-30
71. Morantz RA, Feigin I, Ransohoff J 3rd (1976). Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J Neurosurg*. 45(4):398- 408
72. Meis JM, Ho KL, Nelson JS (1990). Gliosarcoma: a histologic and immunohistochemical reaffirmation. *Mod Pathol*. 3(1):19-24
73. Reis RM, Konu-Lebleblicioglu D, Lopes JM, Kleihues P, Ohgaki H (2000). Genetic profile of gliosarcomas. *Am J Pathol*. 156(2):425- 32.
74. Romero-Rojas AE, Diaz-Perez JA, Ariza-Serrano LM, Amaro D, Lozano-Castillo A (2013). Primary gliosarcoma of the brain: radiologic and histopathologic features. *Neuroradiol J*. 26(6):639-48
75. Swaidan MY, Hussaini M, Sultan I, Mansour A (2012). Radiological findings in gliosarcoma. A single institution experience. *Neuroradiol J*. 25(2):173-80

76. Walker C, Joyce KA, Thompson-Hehir J, Davies MP, Gibbs FE, Halliwell N, et al. (2001). Characterisation of molecular alterations in microdissected archival gliomas. *Acta Neuropathol.* 101(4);321-33
77. Reis RM, Konu-Lebleblicioglu D, Lopes JM, Kleihues P, Ohgaki H (2000). Genetic profile of gliosarcomas. *Am J Pathol.* 156(2):425- 32
78. Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol.* 1996;6:217–23
79. 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.* 2000;80:65–72.
80. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: A population-based study. *Cancer Res.* 2004;64:6892–9.
81. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007;170:1445–53.
82. Arjona D, Rey JA, Taylor SM. Early genetic changes involved in low-grade astrocytic tumor development. *Curr Mol Med.* 2006;6:645–50.
83. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: Genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007;21:2683–710.
84. Bleeker F, Molenaar R, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol* (2012) 108:11–27
85. Burton EC, Lamborn KR, Feuerstein BG, Prados M, Scott J, Forsyth P, Passe S, Jenkins RB, Aldape KD (2002) Genetic aberrations defined by comparative genomic hybridization distinguish long-term from typical survivors of glioblastoma. *Cancer Res* 62:6205–6210

86. Yin D, Ogawa S, Kawamata N, Tunici P, Finocchiaro G, Eoli M, Ruckert C, Huynh T, Liu G, Kato M, Sanada M, Jauch A, Dugas M, Black KL, Koeffler HP (2009) High-resolution genomic copy number profiling of glioblastoma multiforme by single nucleotide polymorphism DNA microarray. *Mol Cancer Res* 7:665–677.
87. Beroukhi R, Getz G, Nghiemphu L, Barretina J, Hsueh T, Linhart D, Vivanco I, Lee JC, Huang JH, Alexander S, Du J, Kau T, Thomas RK, Shah K, Soto H, Perner S, Prensner J, DeBiasi RM, Demichelis F, Hatton C, Rubin MA, Garraway LA, Nelson SF, Liao L, Mischel PS, Cloughesy TF, Meyerson M, Golub TA, Lander ES, Mellinghoff IK, Sellers WR (2007) Assessing the significance of chromosomal aberrations in cancer: methodology and application to glioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:20007–20012
88. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, Misra A, Nigro JM, Colman H, Soroceanu L, Williams PM, Modrusan Z, Feuerstein BG, Aldape K (2006) Molecular Peltoski CE, Lin E, Zhang L, Yung WK, Colman H, Liu JL, Woo SY, Heimberger AB, Suki D, Prados M, Chang S, Barker FG III, Fuller GN, Aldape KD (2006) Prognostic associations of activated mitogen-activated protein kinase and Akt pathways in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 12:3935–3941
89. Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, Sabel M, Steinbach JP, Heese O, Reifenberger G, Weller M, Schackert G (2007) Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 130:2596–2606
90. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schuler D, Probst-Hensch NM, Maiorka PC, Baeza N, Pisani P, Yonekawa Y, Yasargil MG, Lutolf UM, Kleihues P (2004) Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 64:6892–6899
91. Yadav AK, Renfrow JJ, Scholtens DM, Xie H, Duran GE, Bredel C, Vogel H, Chandler JP, Chakravarti A, Robe PA, Das S, Scheck AC, Kessler JA, Soares MB, Sikic BI, Harsh GR, Bredel M (2009) Monosomy of chromosome 10 associated with dysregulation of epidermal growth factor signaling in glioblastomas. *JAMA* 302:276–289

92. Bredel M, Scholtens DM, Yadav AK, Alvarez AA, Renfrow JJ, Chandler JP, Yu IL, Carro MS, Dai F, Tagge MJ, Ferrarese R, Bredel C, Phillips HS, Lukac PJ, Robe PA, Weyerbrock A, Vogel H, Dubner S, Mobley B, He X, Scheck AC, Sikic BI, Aldape KD, Chakravarti A, Harsh GRt (2011) NFKBIA deletion in glioblastomas. *N Engl J Med* 364:627–637
93. Wiedemeyer R, Brennan C, Heffernan TP, Xiao Y, Mahoney J, Protopopov A, Zheng H, Bignell G, Furnari F, Cavenee WK, Hahn WC, Ichimura K, Collins VP, Chu GC, Stratton MR, Ligon KL, Futreal PA, Chin L (2008) Feedback circuit among INK4 tumor suppressors constrains human glioblastoma development. *Cancer Cell* 13:355–364 16.
94. Nakamura M, Yang F, Fujisawa H, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H (2000) Loss of heterozygosity on chromosome 19 in secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:539–543
95. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646–674
96. Bigner SH, Bjerkvig R, Laerum OD (1985) DNA content and chromosomal composition of malignant human gliomas. *Neurol Clin* 3:769–784
97. Maxwell JA, Johnson SP, McLendon RE, Lister DW, Horne KS, Rasheed A, Quinn JA, Ali-Osman F, Friedman AH, Modrich PL, Bigner DD, Friedman HS (2008) Mismatch repair deficiency does not mediate clinical resistance to temozolomide in malignant glioma. *Clin Cancer Res* 14:4859–4868
98. Biernat W, Huang H, Yokoo H, Kleihues P, Ohgaki H (2004). Predominant expression of mutant EGFR (EGFRvIII) is rare in primary glioblastomas. *Brain Pathol.* 14(2):131-6.
99. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al.; TCGA Research Network (2013). The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 155(2):462-77. PMID:24120142 278. Bridge JA, Liu XQ, Sumegi J, Nelson M

100. Cancer Genome Atlas Research Network (2008). Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 455(7216):1061-8.
101. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA Jr, et al. (2013). TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(15):6021-6
102. Knobbe CB, Trampe-Kieslich A, Reifenberger G (2005). Genetic alteration and expression of the phosphoinositol-3-kinase/ Akt pathway genes PIK3CA and PIKE in human glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 31(5):486-90. PMID:16150119
103. Nonoguchi N, Ohta T, Oh JE, Kim YH, Kleihues P, Ohgaki H (2013). TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol*. 126(6):931-7.
104. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. (2004). Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res*. 64(19):6892-9
105. Singh D, Chan JM, Zoppoli P, Niola F, Sullivan R, Castano A, et al. (2012). Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science*. 337(6099):4231-5.
106. Sugawa N, Ekstrand AJ, James CD, Collins VP (1990). Identical splicing of aberrant epidermal growth factor receptor transcripts from amplified rearranged genes in human glioblastomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 87(21):8602-6
107. Tohma Y, Gratas C, Biernat W, Peraud A, Fukuda M, Yonekawa Y, et al. (1998). PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 57(7):684-9
108. Wikstrand CJ, Reist CJ, Archer GE, Zalutsky MR, Bigner DD (1998). The class III variant of the epidermal growth factor receptor (EGFRvIII): characterization and utilization as an immunotherapeutic target. *J Neurovirol*. 4(2):148-58.

109. Wilson T, Karajannis M, Harter D. : Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surg Neurol Int.* 2014; 5: 64.
110. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu 22 J *Neurooncol* (2012) 108:11–27 123 VE, Kinzler KW (2008) An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 321:1807–1812
111. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H (2009) IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res* 15:6002–6007.
112. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646–674
113. Esteller M (2008) Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 358: 1148–1159
114. Cadieux B, Ching TT, VandenBerg SR, Costello JF (2006) Genome-wide hypomethylation in human glioblastomas associated with specific copy number alteration, methylenetetrahydrofolate reductase allele status, and increased proliferation. *Cancer Res* 66:8469–8476
115. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R (2005) MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997–1003
116. Pelloski CE, Lin E, Zhang L, Yung WK, Colman H, Liu JL, Woo SY, Heimberger AB, Suki D, Prados M, Chang S, Barker FG III, Fuller GN, Aldape KD (2006) Prognostic associations of activated mitogen-activated protein kinase and Akt pathways in glioblastoma. *Clin Cancer Res* 12:3935–3941

117. Eoli M, Menghi F, Bruzzone MG, De Simone T, Valletta L, Pollo B, Bissola L, Silvani A, Bianchessi D, D'Incerti L, Filippini G, Broggi G, Boiardi A, Finocchiaro G (2007) Methylation of O6 -methylguanine DNA methyltransferase and loss of heterozygosity on 19q and/or 17p are overlapping features of secondary glioblastomas with prolonged survival. *Clin Cancer Res* 13:2606–2613
118. Christmann M, Nagel G, Horn S, Krahn U, Wiewrodt D, Sommer C, Kaina B (2010) MGMT activity, promoter methylation and immunohistochemistry of pretreatment and recurrent malignant gliomas: a comparative study on astrocytoma and glioblastoma. *Int J Cancer* 127:2106–2118.
119. Zawlik I, Vaccarella S, Kita D, Mittelbronn M, Franceschi S, Ohgaki H (2009) Promoter methylation and polymorphisms of the MGMT gene in glioblastomas: a population-based study. *Neuroepidemiology* 32:21–29
120. Brell M, Ibanez J, Tortosa AC (2011) O6 -methylguanine-DNA methyltransferase protein expression by immunohistochemistry in brain and non-brain systemic tumours: systematic review and meta-analysis of correlation with methylation-specific polymerase chain reaction. *BMC Cancer* 11:35. doi:10.1186/1471-2407-11-35
121. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Sotti G, Frezza G, Amista P, Morandi L, Spagnolli F, Ermani M (2009) Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation with MGMT promoter methylation status. *J Clin Oncol* 8:1275–1279
122. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, Bertorelle R, Bartolini S, Calbucci F, Andreoli A, Frezza G, Leonardi M, Spagnolli F, Ermani M (2008) MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 26:2192–2197

123. Beroukhim R, Getz G, Nghiemphu L, Barretina J, Hsueh T, Linhart D, et al. Assessing the significance of chromosomal aberrations in cancer: Methodology and application to glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:20007–12.
124. Brennan C, Momota H, Hambardzumyan D, Ozawa T, Tandon A, Pedraza A, et al. Glioblastoma subclasses can be defined by activity among signal transduction pathways and associated genomic alterations. *PLoS One*. 2009;4:e7752.
125. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008;455:1061–8.
126. Murat A, Migliavacca E, Gorlia T, Lambiv WL, Shay T, Hamou MF, et al. Stem cell-related “self-renewal” signature and high epidermal growth factor receptor expression associated with resistance to concomitant chemoradiotherapy in glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:3015–24.
127. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006;9:157–73.
128. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17:98–110.
129. Arjona D, Rey JA, Taylor SM. Early genetic changes involved in low-grade astrocytic tumor development. *Curr Mol Med*. 2006;6:645–50
130. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: Genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev*. 2007;21:2683–710
131. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19:764–72.

132. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, Lillehei KO, Bernstein M, Brem H, Sloan A, Berger MS, Chang S; Glioma Outcomes Investigators. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003; Sep;99(3):467-73
133. Beckmann EC (2006). CT scanning the early days. *Br J Radiol* 79:5–8
134. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P (1988). Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastomas multiforme. *J Neurosurg* 68:698–704.
135. Lilja A, Bergstrom K, Spannare B, Olsson Y (1981). Reliability of CT in assessing histopathological features of malignant supratentorial gliomas. *J Comput Assist Tomogr* 5:625–636.
136. Kondziolka D, Bernstein M, Resch L et al (1987). Significance of hemorrhage into brain tumors: clinicopathological study. *J Neurosurg* 67:852–857.
137. Handbook of Neurooncology/radiology
138. Earnest F, Kelly PJ, Scheithauer BW et al (1988). Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology* 166:823–827.
139. Drevelegas A, Karkavelas G (2002). High-grade gliomas. In *Imaging of Brain Tumors with Histological Correlations*. Drevelegas A (ed.). Springer-Verlag, Berlin. 109–135.
140. Drevelegas A (2002). Imaging modalities in brain tumors. In *Imaging of Brain Tumors with Pathologic Correlations*. Drevelegas A (ed.). Springer-Verlag, Berlin. 11–25.
141. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG et al (2002). CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology* 224:353–360.

142. Schaefer PW, Ozsunar Y, He J et al (2003). Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging. *Am J Neuroradiol* 24:436–443.
143. Lam WW, Poon WS, Metreweli C (2002). Diffusion MR imaging in glioma: does it have any role in the preoperation determination of grading of glioma? *Clin Radiol* 57:219–225.
144. Kono K, Inoue Y, Nakayama K et al (2001). The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *Am J Neuroradiol* 22:1081–1088.
145. Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C, Madsen F (1997). MR diffusion imaging of human intracranial tumors. *Neuroradiology* 39:483–489. 46. Tropine A, Vucurevic G, Delani P et al (2004). Contribution
146. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D (2002). Intracranial mass lesions: dynamic contrast enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 223:11–29.
147. Maia AC Jr, Malheiros SM, da Rocha AJ et al (2005). MR cerebral blood volume maps correlated with vascular endothelial growth factor expression and tumor grade in nonenhancing gliomas. *Am J Neuroradiol* 26:777–783.
148. Yang D, Korogi Y, Sugahara T et al (2002). Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 44:656–666.
149. Rollin N, Guyotat J, Streichenberger N et al (2006). Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intra-axial brain tumors. *Neuroradiology* 48:150–159.
150. Law M, Yang S, Wang H et al (2003). Glioma grading: sensitivity, specificity and predictive value of perfusion MRI and proton spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol* 24:1989–1998

151. Lev MH, Rosen BR (1999). Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 9:309–331. 58. Yang D, Korogi Y, Sugahara T et al (202). Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusionweighted MRI. *Neuroradiology* 44:656–666.
152. Law M (2005). Perfusion and MRS for brain tumor diagnosis. In *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. Edelman RR (ed.). Saunders, Philadelphia. 1215–1247.
153. Pomper MG, Port JD (2000). New techniques in MR imaging of brain tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 8:691–713
154. Castillo M, Kwock L (1998). Proton MR spectroscopy of common brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 8:733–752.
155. Brandao LA (ed.) (2004). Introduction and technique. In *MR Spectroscopy of the Brain*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 1–15.
156. Gupta RK, Cloughesy TF, Sinha U et al (2000). Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *J Neuro-Oncol* 50:215–226.
157. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R et al (1997). Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg* 87:516–524.
158. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M (1992). Specific expression of N-acetylaspartate in neurons, oligodendrocyte type-2 astrocyte progenitors, and immature oligodendrocytes in vitro. *J Neurochem* 59:55–61.
159. Negendank WG, Sauter R, Brown TR et al (1996). Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg* 84:449–458
160. Haimes AB, Zimmerman RD, Morgello S et al (1989). MR imaging of brain abscesses. *Am J Roentgenol* 152:1073–1085.

161. Kim YJ, Chang KH, Song IC et al (1998). Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. *Am. J Roentgenol* 171:1487–1490.
162. Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T et al (1999). Role of diffusion-weighted echo-planar MRI in distinguishing between brain abscess and tumor: a preliminary report. *Neuroradiology* 41:171–177.
163. Lai PH, Li KT, Hsu SS et al (2005). Pyogenic brain abscess: findings from in vivo 1.5-T and 11.7-T in vitro proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 26:279–288.
164. Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C, Madsen F (1997). MR diffusion imaging of human intracranial tumors. *Neuroradiology* 39:483–489.
165. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW (2002). High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 222:715–721.
166. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM (2002). Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 224:177–183.
167. Hartmann M, Heiland S, Harting I et al (2003). Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 338:119–122.
168. Arnold DL, Matthews PM, Francis GS, O'Connor J, Antel JP (1992). Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for metabolic characterization of demyelinating plaques. *Ann Neurol* 31:235–241.
169. Moseley ME et al (1990). Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 176(2):439–445.

170. Jellison BJ et al (2004). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *Am J Neuroradiol* 25(3):356–369.
171. Hunsche S et al (2001). Diffusion-tensor MR imaging at 1.5 and 3.0 T: initial observations. *Radiology* 221(2):550–556.
172. Witwer BP et al (2002). Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm. *J Neurosurg* 97(3):568–575.
173. Fox PT, Raichle ME (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:1140–1144.
174. Ogawa S et al (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci* 87:9868–9872.
175. Gati J et al (1997). Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue. *Magn Reson Med* 38:296–302.
176. Knjiga Controversies in Neurooncology
177. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol* 2007;114(5):443-458
178. Muragaki Y, Iseki H, Maruyama T, et al. Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 2006;98:67-75
179. Schiffbauer H, Berger MS, Ferrari P, Freudenstein D, Rowley HA, Roberts TP. Preoperative magnetic source imaging for brain tumor surgery: a quantitative comparison with intraoperative sensory and motor mapping. *J Neurosurg* 2002;97(6): 1333-1342

180. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; ALA-Glioma Study Group. Fluorescence-guided with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7(5):392-401
181. Brown PD, Maurer MJ, Rummans TA, et al. Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival. *Neurosurgery* 2005;57(3):495-504
182. Schneider JP, Trantalds C, Rubach M, et al. Intraoperative MRI to guide the resection of primary supratentorial glioblastoma multiforme—a quantitative radiological analysis. *Neuroradiology* 2005;47(7):489-500
183. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 2009; 110(1): 156-162
184. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al; Glioma Outcomes Investigators. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003;99(3):467-473 PubMed
185. Buckner JC. Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol* 2003;30(6, Suppl19):10-14
186. Textbook of neurooncology, Berger
187. Neurooncology of CNS tumors
188. Gopalakrishnan CV, Dhakoji A, Nair S, Menon G, Neelima R. A retrospective study of primary cerebellar glioblastoma multiforme in adults. *J Clin Neurosci*. 2012 Dec;19(12):1684-8.
189. Babu R, Sharma R, Karikari IO, Owens TR, Friedman AH, Adamson C. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. *J Clin Neurosci*. 2013 Aug;20(8):1117-21.

190. Choux M, Lena G, Do L Brainstem tumors. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley A, eds. Pediatric Neurosurgery. New York, Suppl (Wien) 1988;42:177- 181 PubMed NY: Churchill Uvingstone; 2000:471-491
191. Epstein F, Wisoff JH. Intrinsic brainstem tumors in childhood: surgical indications.J Neurooncol1988;6(4):309-317 PubMed
192. Stroink AR, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Davidson G. Transependymal benign dorsally exophytic brain stem gliomas in childhood: diagnosis and treatment recommendations. Neurosurgery 1987;20(3):439-444
193. Giorgi C, Casolino DS: Preliminary clinical experience with intraoperative stereotactic ultrasound imaging. Stereotact Funct Neurosurg 68:54–58, 1997.
194. Hill DL, Maurer CR, Jr, Maciunas RJ, et al: Measurement of intraoperative brain surface deformation under a craniotomy. Neurosurgery 43:514–526, 1998
195. Gronningsaeter A, Kleven A, Ommedal S, et al: SonoWand, an ultrasound-based neuronavigation system. Neurosurgery 47:1373–1379, 2000.
196. Kelly PJ: Measurement of intraoperative brain surface deformation under a craniotomy. Neurosurgery 43:527–528, 1998 (comment).
197. Black PM, Moriarty T, Alexander E III, et al: Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. Neurosurgery 41:831–845, 1997
198. Roberts DW, Hartov A, Kennedy FE, et al: Intraoperative brain shift and deformation: a quantitative analysis of cortical displacement in 28 cases. Neurosurgery 43:749–760, 1998.
199. Roessler K, Ungersboeck K, Czech T, et al: Contour-guided brain tumor surgery using a stereotactic navigating microscope. Stereotact Funct Neurosurg 1997, 68:33–38.

200. Steinmaier R, Fahlbusch O, Ganslandt O, et al: Intraoperative magnetic resonance imaging with the Magnetom open scanner: concepts, neurosurgical indications, and procedures—a preliminary report. *Neurosurgery* 43:739–748, 1998.
201. Tronnier VM, Wirtz CR, Knauth M, et al: Intraoperative diagnostic and interventional magnetic resonance imaging in neurosurgery. *Neurosurgery* 40:891–902, 1997
202. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al; ALA Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008;62(3):564- 576
203. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins : a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000;93(6):1003-1013
204. Heilman K, Wilder B, Malzone W: Anomic aphasia following anterior temporal lobectomy. *Trans Am Neurol Assoc* 97:291–293, 1972.
205. Hermann BP, Wyler AR, Somes G: Language function following anterior temporal lobectomy. *J Neurosurg* 74:560–566, 1991
206. Skirboll SS, Ojemann GA, Berger MS, et al: Functional cortex and subcortical white matter located within gliomas. *Neurosurgery* 38:678–685, 1996.
207. Yingling CD, Ojemann S, Dodson B, et al: Identification of motor pathways during tumor surgery facilitated by multichannel electromyographic recording. *J Neurosurg* 91:922–927, 1999
208. Sartorius CJ, Berger MS: Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold Ringer’s lactate to the cortex. *J Neurosurg* 88:349–351, 1998.
209. Falconer MA, Driver MV, Serafetinides EA, et al: Temporal lobe epilepsy due to distant lesions: two cases relieved by operation. *Brain* 85:521–534, 1962

210. Lourie H, Uemura K: Psychomotor seizures and mirror focus secondary to retained knife blade in temporal lobe. Resolution of mirror focus after extirpation of primary lesion. *J Neurosurg* 22:602–606, 1965.
211. Salvati M, Cerwni L, Celli P, Caruso R, Gagliardi FM. Multicentric and multifocal primary cerebral tumours: methods of diagnosis and treatment *Ital Neural Sci* 1997;18(1):17-20
212. Batzdorf U, Malamud N. The problem of multicentric gliomas. operative clinical trial. *J Neurosurg* 1978 ;49(3):333-343
213. Hassaneen W, Levine NB, Suki D, et al. Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma. *Clinical article. J Neurosurg* 2011;114(3):576-584
214. Chaddock WM, Roycroft D, Brown MW. Multicentric glioma as a cause of multiple cerebral lesions. *Neurosurgery* 1983; 13(2):170-175
215. Salvati M, Caroli E, Orlando ER, Frati A, Artizzu S, Ferrante Multicentric glioma: our experience in 25 patients and critical review of the literature. *Neurosurg Rev* 2003;26(4): 275-279
216. Kulkarni AV, Guha A, Lozano A, Bernstein M: Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg* 89:31–35, 1998.
217. Soo TM, Bernstein M, Provias J, et al: Failed stereotactic biopsy in a series of 518 cases. *Stereotact Funct Neurosurg* 64:183–196, 1995.
218. Lunsford LD, Martinez AJ: Stereotactic exploration of the brain in the era of computed tomography. *Surg Neurol* 22:222–230, 1984.
219. Ostertag CB, Mennel HD, Kiessling M: Stereotactic biopsy of brain tumors. *Surg Neurol* 14:275–283, 1980.
220. Reyes MG, Homsy MF, McDonald LW, Glick RP: Imprints, smears, and frozen sections of brain tumors, *Neurosurgery* 29:575–579, 1991

221. Yovino S, Grossman SA. Treatment of glioblastoma in "elderly" patients. *Curr Treat Options Oncol* 2011 ;12(3):253-262
222. Barnholtz-Sioan jS, Williams VL, Maldonado JL, et al. Patterns of care and outcomes among elderly individuals with primary malignant astrocytoma. *Neurosurg* 2008;108(4):642-648
223. Iwamoto FM, Reiner AS, Panageas KS, Elkin EB, Abrey I.E. Patterns of care In elderly glioblastoma patients. *Ann Neural* 2008;64(6):628-634
224. Iwamoto FM, Cooper AR. Reiner AS, Nayak I., Abrey I.E. Glioblastoma in the elderly: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1997-2007). *Cancer* 2009;115(16):3758-3766
225. Brandes M, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 2003;97(3):657-662
226. Fiorica F, Berretta M, Colosimo C. et al. Glioblastoma in elderly patients: safety and efficacy of adjuvant radiotherapy with concomitant temozolomide. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51(1):31-35
227. Minniti G, De Sanctis V, Muni R. et al Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol* 2008;88(1):97-103
228. Vuorinen v, Hinkka s. Farkkila M, Jllikellinenj. Debulkin~ or biopsy of malignant glioma in elderly people-a randomrsed study. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145(1):5-1 0
229. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al: A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:7–16, 2000.
230. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al: A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:571–574, 1997.

231. Saunders M, Dische S, Barrett A, et al: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. *Radiother Oncol* 52:137–148, 1999

232. Prise KM, Pinto M, Newman HC, Michael BD: A review of studies of ionizing radiation-induced double-strand break clustering. *Radiation Res* 156(5 Pt 2):572–576, 2001.

233. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al: A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83:588–593, 2000.

234. Levin VA, Silver P, Hannigan J, et al: Superiority of postradiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:321–324, 1990

235. Prados MD, Scott C, Curran WJ, Jr., et al: Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for anaplastic astrocytoma: a retrospective review of radiation therapy oncology group protocols comparing survival with carmustine or PCV adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:3389–3395, 1999.

236. Fewer D, Wilson CB, Boldrey EB, et al: The chemotherapy of brain tumors. Clinical experience with carmustine (BCNU) and vincristine. *JAMA* 222:549–552, 1972.

237. Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, et al: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71:2585–2597, 1993.

238. Warnick RE, Prados MD, Mack EE, et al: A phase II study of intravenous carboplatin for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurooncol* 19:69–74, 1994.

239. Jackson DV, Jr., Sethi VS, Spurr CL, et al: Pharmacokinetics of vincristine in the cerebrospinal fluid of humans. *Cancer Res* 41:1466–1468, 1981.

240. Cloughesy TF, Filka E, Nelson G, et al: Irinotecan treatment for recurrent malignant glioma using an every-3-week regimen. *Am J Clin Oncol* 25:204–208, 2002.
241. Markert JM, Uechty PG, Wang W, et al. Phase Ib trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre-and post-tumor resection for recurrent GBM. *Mol Ther* 2009; 17(1): 199-207
242. Langer R. Folkman J. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. *Nature* 1976; 263(5580):797-800
243. Gref R. Minamitake Y, Peracchia Mf, Trubetskoy V, Torchilin V, Langer R. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres. *Science* 1994;263(5153):1600-1603
244. Green SB, Byar DP, Walker MD, et al. Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 1983 ;67(2): 121-132
245. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. *Neurosurgery* 1997;41(1):44-48
246. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al; The Polymer-brain Tumor Treatment Group. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 1995;345(8956):1008-1012
247. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Giiadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncol* 2003;5(2):79-88 PubMed 70. Quinn JA, Jiang SX, Carter J, et al. Phase II
248. Macdonald DR et al (1990). Response criteria for phase II studies of malignant glioma. *J Clin Oncol* 8:1277–1280.

249. Sorensen AG, Batchelor TT, Wen PY, Zhang WT, Jain RK. Response criteria for glioma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(11):634-644.
250. Henson JW, Ulmer S, Harris GJ. Brain tumor imaging in clinical trials. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):419-424. 10. van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Wen PY, Macdonald DR, Chang SM. End point assessment in gliomas: novel treatments limit usefulness of classical Macdonald's Criteria. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2905-2908.
251. Cairncross JG, Macdonald DR, Pexman JH, Ives FJ. Steroid-induced CT changes in patients with recurrent malignant glioma. *Neurology*. 1988;38(5):724-726.
252. Vogelbaum MA, Jost S, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, Macdonald DR, Van den Bent MJ, Chang SM. Application of novel response/progression measures for surgically delivered therapies for gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) Working Group. *Neurosurgery*. 2012 Jan;70(1):234-43; discussion 243-4.
253. Watling CJ, Lee DH, Macdonald DR, Cairncross JG. Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1994;12(9):1886-18
254. Henegar MM, Moran CJ, Silbergeld DL. Early postoperative magnetic resonance imaging following nonneoplastic cortical resection. *J Neurosurg*. 1996;84(2):174-179.
255. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology*. 2000;217(2):377-384.
256. Ulmer S, Braga TA, Barker FG II, Lev MH, Gonzalez RG, Henson JW. Clinical and radiographic features of peritumoral infarction following resection of glioblastoma. *Neurology*. 2006;67(9):1668-1670.
257. Finn MA, Blumenthal DT, Salzman KL, Jensen RL. Transient postictal MRI changes in patients with brain tumors may mimic disease progression. *Surg Neurol*. 2007;67(3):246-250.

258. de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, et al: Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology* 63:535-537, 2004
259. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al: Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 9:453-461, 2008
260. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, et al: Early necrosis following concurrent Temodar and Radiot herapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 82:81-83, 2007
261. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al: Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer* 113:405-410, 2008
262. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al: MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 26:2192-2197, 2008
263. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-1972
264. Brandsma D1, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008 May;9(5):453-61
265. Wong, CS and van der Kogel, AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv.* 2004; 4: 273–284
266. Kumar, AJ, Leeds, NE, Fuller, GN et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology.* 2000; 217: 377–384
267. Sheline, GE, Wara, WM, and Smith, V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980; 6: 1215–1228

268. Belka, C, Budach, W, Kortmann, RD, and Bamberg, M. Radiation induced CNS toxicity—molecular and cellular mechanisms. *Br J Cancer*. 2001; 85: 1233–1239
269. Oka, M, Terae, S, Kobayashi, R et al. MRI in methotrexate-related leukoencephalopathy: disseminated necrotising leukoencephalopathy in comparison with mild leukoencephalopathy. *Neuroradiology*. 2003; 45: 493–497
270. Perry, A and Schmidt, RE. Cancer therapy-associated CNS neuropathology: an update and review of the literature. *Acta Neuropathol*. 2006; 111: 197–212
271. DeAngelis, LM and Hormigo, A. Treatment of primary central nervous system lymphoma. *Semin Oncol*. 2004; 31: 684–692
272. Giglio, P and Gilbert, MR. Cerebral radiation necrosis. *Neurologist*. 2003; 9: 180–188
273. Marks, JE, Baglan, RJ, Prasad, SC, and Blank, WF. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981; 7: 243–252
274. Emami, B, Lyman, J, Brown, A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 21: 109–122
275. Hertzberg, H, Huk, WJ, Ueberall, MA et al. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL—an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. The German Late Effects Working Group. *Med Pediatr Oncol*. 1997; 28: 387–400
276. Mulhern, RK, Merchant, TE, Gajjar, A, Reddick, WE, and Kun, LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*. 2004; 5: 399–408
277. Floyd, NS, Woo, SY, Teh, BS et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58: 721–726

278. McDermott, MW, Sneed, PK, and Gutin, PH. Interstitial brachytherapy for malignant brain tumors. *Semin Surg Oncol*. 1998; 14: 79–87
279. Bauman, GS, Sneed, PK, Wara, WM et al. Reirradiation of primary CNS tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 36: 433–441
280. Mayer, R and Sminia, P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70: 1350–1360
281. Chamberlain, MC, Glantz, MJ, Chalmers, L, Van Horn, A, and Sloan, AE. Early necrosis following concurrent temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2007; 82: 81–83
282. Lee WJ, Choi SH, Park CK, et al. Diffusion-weighted MR imaging for the differentiation of true progression from pseudoprogression following concomitant radiotherapy with temozolomide in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Acad Radiol*. 2012;19(11):1353 –1361.
283. Sundgren PC, Fan X, Weybright P, et al. Differentiation of recurrent brain tumor versus radiation injury using diffusion tensor imaging in patients with new contrast-enhancing lesions. *Magn Reson Imaging*. 2006;24(9):1131 –1142.
284. Sundgren PC. MR spectroscopy in radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(8):1469–1476.
285. Gahramanov S, Raslan AM, Muldoon LL, et al. Potential for differentiation of pseudoprogression from true tumor progression with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging using ferumoxytol vs. gadoteridol: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 79(2):514 –523.
286. Suh CH, Kim HS, Choi YJ, et al. Prediction of pseudoprogression in patients with glioblastomas using the initial and final area under the curves ratio derived from dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(12):2278 –2286

287. Gerstner ER, McNamara MB, Norden AD, et al. Effect of adding temozolomide to radiation therapy on the incidence of pseudo-progression. *J Neurooncol.* 2009;94(1):97–101.
288. Alexander Radbruch, Joachim Fladt, Philipp Kickingereder, Benedikt Wiestler, Martha Nowosielski, Philipp Baumer, Heinz-Peter Schlemmer, Antje Wick, Sabine Heiland, Wolfgang Wick, and Martin Bendszu. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence *Neuro-Oncology* 17(1), 151–159, 2015
289. Chaskis C, Neyns B, Michotte A, et al. Pseudoprogression after radiotherapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma: clinical observations and working recommendations. *Surg Neurol.* 2009;72(4):423–428
290. Stuplich M, Hadizadeh DR, Kuchelmeister K, et al. Late and prolonged pseudoprogression in glioblastoma after treatment with lomustine and temozolomide. *J Clin Oncol.* 2012;30(21): e180–e183.
291. Nordal, RA, Nagy, A, Pintilie, M, and Wong, CS. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 target genes in central nervous system radiation injury: a role for vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 3342–3353
292. Gupta, VK, Jaskowiak, NT, Beckett, MA et al. Vascular endothelial growth factor enhances endothelial cell survival and tumor radioresistance. *Cancer J.* 2002; 8: 47–54
293. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, et al. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25:214–221.
294. Cao Y, Tsien CI, Nagesh V, et al. Survival prediction in high-grade gliomas by MRI perfusion before and during early stage of RT [corrected]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64:876–885.

295. Danchaivijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology*. 2008; 247:170–178.
296. Law M, Young RJ, Babb JS, et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 2008; 247:490–498.
297. Oh J, Henry RG, Pirzkall A, et al. Survival analysis in patients with glioblastoma multiforme: predictive value of choline-to-N-acetylaspartate index, apparent diffusion coefficient, and relative cerebral blood volume. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 19:546–554.
298. Seymour Gahramanov, M.D., Ahmed Raslan, M.D., Leslie L. Muldoon, Ph.D., Bronwyn E. Hamilton, M.D., William D. Rooney, Ph.D., Csanad G. Varallyay, M.D., Jeffrey M. Njus, Ph.D., Marianne Haluska, A.N.P., and Edward A. Neuwelt Potential for differentiation of pseudoprogression from true tumor progression with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging using ferumoxytol versus gadoteridol: A pilot study *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 February 1; 79(2): 514–523
299. Barajas RF Jr, Chang JS, Segal MR, et al. Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibilityweighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology*. 2009
300. Hoefnagels FW, Lagerwaard FJ, Sanchez E, et al. Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence. *J Neurol*. 2009; 256:878–887.
301. Hu LS, Baxter LC, Smith KA, et al. Relative cerebral blood volume values to differentiate highgrade glioma recurrence from posttreatment radiation effect: direct correlation between imageguided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30:552–558.

302. Hoffman WF, Levin VA, Wilson CB. Evaluation of malignant glioma patients during the postirradiation period. *J Neurosurg.* 1979;50: 624–628.
303. Pratt RA, Di Chiro G, Weed JC Jr. Cerebral necrosis following irradiation and chemotherapy for metastatic choriocarcinoma. *Surg Neurol.* 1977;7:117–120.
304. Tofilon PJ, Fike JR. The radioresponse of the central nervous system: a dynamic process. *Radiat Res.* 2000;153:357–370
305. Chakravarti A, Erkkinen MG, Nestler U, et al. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2006;12:4738–4746.
306. Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology.* 2002;44:216–222.
307. Schlemmer HP, Bachert P, Herfarth KK, Zuna I, Debus J, van Kaick G. Proton MR spectroscopic evaluation of suspicious brain lesions after stereotactic radiotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1316 – 1324.
308. Rock JP, Scarpace L, Hearshen D, et al. Associations among magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficients, and imageguided histopathology with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery.* 2004;54:1111–1117.
309. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:1471–1476.
310. Rock JP, Hearshen D, Scarpace L, et al. Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery.* 2002;51:912–919.
311. Cao Y, Tsien CI, Nagesh V, et al. Survival prediction in high-grade gliomas by MRI perfusion before and during early stage of RT [corrected]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*

- 2006;64:876–885. 30. Castillo M, Smith JK, Kwock L, Wilber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:60–64.
312. Catalaa I, Henry R, Dillon WP, et al. Perfusion, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. *NMR Biomed.* 2006;19:463–475.
313. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med.* 2007;48:1468–1481.
314. Ammirati M, Galidch JH, Arbit E, Uao Y. Reoperation in treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987;21(5):607-614
315. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, et al. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg* 1986;65(5):654-658
316. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg* 2009; 110(1): 156-162
317. Barker FG II, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998 ;42(4):709-720
318. Dirks P, Bernstein M, Muller PJ, Jcker WS. The value of operation for recurrent glioblastoma. *J Neurosurg* 2006; 105(1):34-40
319. Harsh GR IV. Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 1987;21(5):615-621
320. Park JK, Hodges T, Arko L, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2010;28(24):3838-3843 PubMed
321. Hong B, Wiese B, Bremer M, et al. Multiple microsurgical resections for repeated recurrence of glioblastoma multiforme. *AmJ Clin Oncol* 2012 Apr 6.

322. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al; The Polymer-brain 1\Jmor Treatment Group. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 1995;345(8956):1008-1012
323. Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al; GICNO. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from Gruppo Italiano Cooperative di Neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006;95(9): 1155-1160
324. Wick W, Steinbach JP, Kiiker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M. One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2004;62(11):2113-2115
325. Perry JR, Belanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2051-2057
326. Wick A, Pascher C, Wick W, et al. Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *J Neural* 2009; 256(5):734-741
327. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000;83(5):588-593
328. Romanelli P, Conti A, Pontoriero A, et al. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurg Focus* 2009;27(6):E8
329. Combs SE, Gutwein S, Thilmann Ch, Huber P, Debus J, SchulzErtner D. Stereotactically guided fractionated re-irradiation in recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2005;74(2):167-171

330. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist* 2009; 14(11): 1131-1138
331. Kreis TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(5):740-745
332. Bai RY, Staedtke V, Riggins GJ. Molecular targeting of glioblastoma: Drug discovery and therapies. *Trends Mol Med*. 2011;17:301–12.
333. Perry J, Okamoto M, Guiou M, Shirai K, Errett A, Chakravarti A. Novel therapies in glioblastoma. *Neurol Res Int*. 2012;2012 428565.
334. Prados MD, Chang SM, Butowski N, DeBoer R, Parvataneni R, Carliner H, et al. Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:579–84.
335. Prados MD, Lamborn KR, Chang S, Burton E, Butowski N, Malec M, et al. Phase 1 study of erlotinib HCl alone and combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2006;8:67–78.
336. Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, Chang SM, Lamborn KR, Kuhn JG, et al. A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postirradiation therapy. *Neuro Oncol*. 2010;12:95–103.
337. Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:133–42
338. Combs SE, Heeger S, Haselmann R, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Treatment of primary glioblastoma multiforme with cetuximab, radiotherapy and temozolomide (GERT)--phase I/II trial: Study protocol. *BMC Cancer*. 2006;6:133.

339. Fukai J, Nishio K, Itakura T, Koizumi F. Antitumor activity of cetuximab against malignant glioma cells overexpressing EGFR deletion mutant variant III. *Cancer Sci.* 2008;99:2062–9
340. Hasselbalch B, Lassen U, Hansen S, Holmberg M, Sorensen M, Kosteljanetz M, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: A phase II trial. *Neuro Oncol.* 2010;12:508–16.
341. Ostman A. PDGF receptors-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15:275–86.
342. Raymond E, Brandes AA, Ditttrich C, Fumoleau P, Coudert B, Clement PM, et al. Phase II study of imatinib in patients with recurrent gliomas of various histologies: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:4659–65
343. Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: A patient series. *Ann Oncol.* 2005;16:1702–8.
344. Patel M, Vogelbaum MA, Barnett GH, Jalali R, Ahluwalia MS. Molecular targeted therapy in recurrent glioblastoma: Current challenges and future directions. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21:1247–66
345. Chaudhry IH, O'Donovan DG, Brenchley PE, Reid H, Roberts IS. Vascular endothelial growth factor expression correlates with tumour grade and vascularity in gliomas. *Histopathology.* 2001;39:409–15.
346. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9:669–76.
347. Rahmathulla G, Hovey EJ, Hashemi-Sadraei N, Ahluwalia MS. Bevacizumab in high-grade gliomas: A review of its uses, toxicity assessment, and future treatment challenges. *OncoTargets Ther.* 2013;6:371–89

348. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1253–9.
349. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007;25:4722–9.
350. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Kirkpatrick JP, Reardon DA, Peters KB, Herndon JE, 2nd, et al. Addition of bevacizumab to standard radiation therapy and daily temozolomide is associated with minimal toxicity in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:58–66.
351. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:610–22.
352. Reardon DA, Egorin MJ, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Beumer JH, Lagattuta TF, et al. Phase I pharmacokinetic study of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor vatalanib (PTK787) plus imatinib and hydroxyurea for malignant glioma. *Cancer.* 2009;115:2188–98.
353. Reardon DA, Vredenburgh JJ, Coan A, Desjardins A, Peters KB, Gururangan S, et al. Phase I study of sunitinib and irinotecan for patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2011;105:621–7.
354. Neyns B, Sadones J, Chaskis C, Dujardin M, Everaert H, Lv S, et al. Phase II study of sunitinib malate in patients with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2011;103:491–501.
355. Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT, Duyverman AM, Lahdenranta J, Lacorre DA, et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol.* 2009;27:2542–52.

356. Batchelor TT, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Plotkin SR, Gerstner E, et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2010;28:2817–23.
357. Bello L, Francolini M, Marthyn P, Zhang J, Carroll RS, Nikas DC, et al. Alpha(v)beta3 and alpha(v)beta5 integrin expression in glioma periphery. *Neurosurgery*. 2001;49:380–9
358. Scaringi C, Minniti G, Caporello P, Enrici RM. Integrin inhibitor cilengitide for the treatment of glioblastoma: A brief overview of current clinical results. *Anticancer Res*. 2012;32:4213–23.
359. Silva R, D’Amico G, Hodivala-Dilke KM, Reynolds LE. Integrins: The keys to unlocking angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1703–13.
360. Clarke J, Butowski N, Chang S. Recent advances in therapy for glioblastoma. *Arch Neurol*. 2010;67:279–83
361. Day SE, Waziri A. Clinical trials of small molecule inhibitors in high-grade glioma. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23:407–16.
362. Mellinghoff IK, Cloughesy TF, Mischel PS. PTEN-mediated resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2007;13:378–81
363. Pitter KL, Galban CJ, Galban S, Tehrani OS, Li F, Charles N, et al. Perifosine and CCI 779 co-operate to induce cell death and decrease proliferation in PTEN-intact and PTEN-deficient PDGF-driven murine glioblastoma. *PloS One*. 2011;6:e14545
364. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, Kreisberg JI, Ballman K, Boni J, et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:5294–304.
365. Prasad G, Sottero T, Yang X, Mueller S, James CD, Weiss WA, et al. Inhibition of PI3K/mTOR pathways in glioblastoma and implications for combination therapy with temozolomide. *Neuro Oncol*. 2011;13:384–92.

366. Sebolt-Leopold JS, Herrera R. Targeting the mitogen-activated protein kinase cascade to treat cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:937–47.
367. Cloughesy TF, Wen PY, Robins HI, Chang SM, Groves MD, Fink KL, et al. Phase II trial of tipifarnib in patients with recurrent malignant glioma either receiving or not receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs: A North American Brain Tumor Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:3651–6.
368. Patel M, Vogelbaum MA, Barnett GH, Jalali R, Ahluwalia MS. Molecular targeted therapy in recurrent glioblastoma: Current challenges and future directions. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21:1247–66.
369. Reardon DA, Vredenburgh JJ, Coan A, Desjardins A, Peters KB, Gururangan S, et al. Phase I study of sunitinib and irinotecan for patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol*. 2011;105:621–7.
370. Kanaly CW, Ding D, Heimberger AB, Sampson JH. Clinical applications of a peptide-based vaccine for glioblastoma. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21:95–109
371. Vauleon E, Avril T, Collet B, Mosser J, Quillien V. Overview of cellular immunotherapy for patients with glioblastoma. *Clin Dev Immunol* 2010. 2010
372. Van Gool S, Maes W, Ardon H, Verschuere T, Van Cauter S, De Vleeschouwer S. Dendritic cell therapy of high-grade gliomas. *Brain Pathol*. 2009;19:694–712.
373. Thomas AA, Ernstoff MS, Fadul CE. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Cancer J*. 2012;18:59–68.
374. Mitchell DA, Fecci PE, Sampson JH. Immunotherapy of malignant brain tumors. *Immunol Rev*. 2008;222:70–100.
375. Yamanaka R. Cell- and peptide-based immunotherapeutic approaches for glioma. *Trends Mol Med*. 2008;14:228–35.

376. Van Meir EG, Bellail A, Phuphanich S. Emerging molecular therapies for brain tumors. *Semin Oncol.* 2004;31:38–46.
377. Aguilar LK, Arvizu M, Aguilar-Cordova E, Chiocca EA. The spectrum of vaccine therapies for patients with glioblastoma multiforme. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13:437–50.
378. Del Vecchio CA, Wong AJ. Rindopepimut, a 14-mer injectable peptide vaccine against EGFRvIII for the potential treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Opin Mol Ther.* 2010;12:741–54.
379. Sampson JH, Archer GE, Mitchell DA, Heimberger AB, Bigner DD. Tumor-specific immunotherapy targeting the EGFRvIII mutation in patients with malignant glioma. *Semin Immunol.* 2008;20:267–75.
380. Sampson JH, Archer GE, Mitchell DA, Heimberger AB, Herndon JE, 2nd, Lally-Goss D, et al. An epidermal growth factor receptor variant III-targeted vaccine is safe and immunogenic in patients with glioblastoma multiforme. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:2773–9.
381. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, Aldape KD, Friedman AH, Friedman HS, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4722–9
382. Mohyeldin A, Chiocca EA. Gene and viral therapy for glioblastoma: A review of clinical trials and future directions. *Cancer J.* 2012;18:82–8
383. Cutter JL, Kurozumi K, Chiocca EA, Kaur B. Gene therapeutics: The future of brain tumor therapy? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6:1053–64.
384. Chambers R, Gillespie GY, Soroceanu L, Andreansky S, Chatterjee S, Chou J, et al. Comparison of genetically engineered herpes simplex viruses for the treatment of brain tumors in a scid mouse model of human malignant glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:1411–5

385. Ulasov IV, Tyler MA, Rivera AA, Nettlebeck DM, Douglas JT, Lesniak MS. Evaluation of E1A double mutant oncolytic adenovectors in anti-glioma gene therapy. *J Med Virol.* 2008;80:1595–603.
386. Wilcox ME, Yang W, Senger D, Rewcastle NB, Morris DG, Brasher PM, et al. Reovirus as an oncolytic agent against experimental human malignant gliomas. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:903–12.
387. Kootstra NA, Verma IM. Gene therapy with viral vectors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:413–39
388. Lewis PF, Emerman M. Passage through mitosis is required for oncoretroviruses but not for the human immunodeficiency virus. *J Virol.* 1994;68:510–6
389. Cutter JL, Kurozumi K, Chiocca EA, Kaur B. Gene therapeutics: The future of brain tumor therapy? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006;6:1053–64.
390. El-Aneed A. An overview of current delivery systems in cancer gene therapy. *J Control Release.* 2004;94:1–14.
391. Corey L. Laboratory diagnosis of herpes simplex virus infections. Principles guiding the development of rapid diagnostic tests. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1986;4(3 Suppl):111–9S.
392. Parker JN, Gillespie GY, Love CE, Randall S, Whitley RJ, Markert JM. Engineered herpes simplex virus expressing IL-12 in the treatment of experimental murine brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:2208–13.
393. Tobias A, Ahmed A, Moon KS, Lesniak MS. The art of gene therapy for glioma: A review of the challenging road to the bedside. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:213–22
394. Kroeger KM, Muhammad AK, Baker GJ, Assi H, Wibowo MK, Xiong W, et al. Gene therapy and virotherapy: Novel therapeutic approaches for brain tumors. *Discov Med.* 2010;10:293–304.

395. Beltinger C, Fulda S, Kammertoens T, Meyer E, Uckert W, Debatin KM. Herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir-induced apoptosis involves ligand-independent death receptor aggregation and activation of caspases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:8699–704
396. Gomez-Manzano C, Jiang H, Alonso M, Yung WK, Fueyo J. Gene therapy. *Handb Clin Neurol*. 2012;104:331–8
397. Floeth FW, Shand N, Bojar H, Prissack HB, Felsberg J, Neuen-Jacob E, et al. Local inflammation and devascularization--in vivo mechanisms of the “bystander effect” in VPC-mediated HSV-Tk/GCV gene therapy for human malignant glioma. *Cancer Gene Ther*. 2001;8:843–51
398. Germano IM, Fable J, Gultekin SH, Silvers A. Adenovirus/herpes simplex-thymidine kinase/ganciclovir complex: Preliminary results of a phase I trial in patients with recurrent malignant gliomas. *J Neurooncol*. 2003;65:279–89
399. Mitchell DA, Fecci PE, Sampson JH. Immunotherapy of malignant brain tumors. *Immunol Rev*. 2008;222:70–100.
400. Wainwright DA, Nigam P, Thaci B, Dey M, Lesniak MS. Recent developments on immunotherapy for brain cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012;17:181–202.
401. Mintz A, Gibo DM, Madhankumar AB, Debinski W. Molecular targeting with recombinant cytotoxins of interleukin-13 receptor alpha2-expressing glioma. *J Neurooncol*. 2003;64:117–23.
402. Mintz A, Gibo DM, Slagle-Webb B, Christensen ND, Debinski W. IL-13Ralpha2 is a glioma-restricted receptor for interleukin-13. *Neoplasia*. 2002;4:388–99.
403. Li L, Quang TS, Gracely EJ, Kim JH, Emrich JG, Yaeger TE, et al. A Phase II study of anti-epidermal growth factor receptor radioimmunotherapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*. 2010;113:192–8

404. Curtin JF, Liu N, Candolfi M, Xiong W, Assi H, Yagiz K, et al. HMGB1 mediates endogenous TLR2 activation and brain tumor regression. *PLoS Med.* 2009;6:e10.
405. Markert JM, Liechty PG, Wang W, Gaston S, Braz E, Karrasch M, et al. Phase Ib trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre-and post-tumor resection for recurrent GBM. *Mol Ther.* 2009;17:199–207.
406. Markert JM, Medlock MD, Rabkin SD, Gillespie GY, Todo T, Hunter WD, et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma: Results of a phase I trial. *Gene Ther.* 2000;7:867–74.
407. Shah AC, Benos D, Gillespie GY, Markert JM. Oncolytic viruses: Clinical applications as vectors for the treatment of malignant gliomas. *J Neurooncol.* 2003;65:203–26
408. Ahmed AU, Thaci B, Alexiades NG, Han Y, Qian S, Liu F, et al. Neural stem cell-based cell carriers enhance therapeutic efficacy of an oncolytic adenovirus in an orthotopic mouse model of human glioblastoma. *Mol Ther.* 2011;19:1714–26.
409. Ahmed AU, Tyler MA, Thaci B, Alexiades NG, Han Y, Ulasov IV, et al. A comparative study of neural and mesenchymal stem cell-based carriers for oncolytic adenovirus in a model of malignant glioma. *Mol Pharm.* 2011;8:1559–72.
410. Hawasli AH, Bagade S, Shimony JS, Miller-Thomas M, Leuthardt EC. Magnetic resonance imaging-guided focused laser interstitial thermal therapy for intracranial lesions: Single-institution series. *Neurosurgery.* 2013;73:1007–17
411. Kirson ED, Dbaly V, Tovarys F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:10152–7
412. Sloan AE, Ahluwalia MS, Valerio-Pascua J, Manjila S, Torchia MG, Jones SE, et al. Results of the NeuroBlate System first-in-humans Phase I clinical trial for recurrent glioblastoma: Clinical article. *J Neurosurg.* 2013;118:1202–19.

413. Ryu C, Yoon W, Jeun S et al. Valproic Acid Downregulates the Expression of MGMT and Sensitizes Temozolomide- Resistant Glioma Cells.
414. Kamran N, Calinescu A, Candolfi M et al. Recent advances and future of immunotherapy for glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016 October ; 16(10): 1245–1264
415. Thakkar J, Dolecek T, Horbinski C, Ostrom Q, LightnerD, Barnholtz-Sloan J, Villano J. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 October ; 23(10): 1985–1996
416. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004; 64:6892–6899.
417. Wang Y, Chen X, Zhang Z, Li S, Chen B, Wu C, et al. Comparison of the clinical efficacy of temozolomide (TMZ) versus nimustine (ACNU)- based chemotherapy in newly diagnosed glioblastoma. *Neurosurg Rev.* 2014;37:73-78.
418. Qian ZZ, Wang HQ, Liu XM, Yang SY, Fu Z, Chang Y, et al. A multicenter randomized controlled study of temozolomide in 97 patients with malignant brain glioma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009;89:2059-2062
419. Jackson C, Westphal M, Quinones-Hinojosa A. Complications of glioma surgery. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 134 (3rd series) Gliomas* M.S. Berger and M. Weller, Editors © 2016 Elsevier B.V
420. Chaichana KL, Pendleton C, Chambless L et al. (2013b). Multi-institutional validation of a preoperative scoring system which predicts survival for patients with glioblastoma. *J Clin Neurosci* 20: 1422–1426.
421. Chaichana KL, Martinez-Gutierrez JC, De la Garza-Ramos R et al. (2013a). Factors associated with survival for patients with glioblastoma with poor pre-operative functional status. *J Clin Neurosci* 20: 818–823.

422. Chaichana KL, Pendleton C, Jackson C et al. (2013c). Deep venous thrombosis and pulmonary embolisms in adult patients undergoing craniotomy for brain tumors. *Neurol Res* 35: 206–211.
423. Chaichana KL, Zadnik P, Weingart JD et al. (2013d). Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. *J Neurosurg* 118: 812–820.
424. Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I et al. (2014a). When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved? *World Neurosurg* 82: e257–e265.
425. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Lemos AM et al. (2014b). The butterfly effect on glioblastoma: is volumetric extent of resection more effective than biopsy for these tumors? *J Neurooncol* 120: 625–634.
426. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R et al. (2014c). Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol* 16: 113–122.
427. H. Kanno, H. Nishihara, T. Narita, S. Yamaguchi, H. Kobayashi, M. Tanino, et al. Prognostic implication of histological oligodendroglial tumor component: clinicopathological analysis of 111 cases of malignant gliomas *PloS One*, 7 (7) (2012), p. e41669
428. R.C. Laxton, S. Popov, L. Doey, A. Jury, R. Bhangoo, R. Gullan, et al. Primary glioblastoma with oligodendroglial differentiation has better clinical outcome but no difference in common biological markers compared with other types of glioblastoma *Neuro-oncology*, 15 (12) (2013), pp. 1635-1643
429. M. Salvati, A.I. Formichella, A. D’Elia, C. Brogna, A. Frati, F. Giangaspero, et al. Cerebral glioblastoma with oligodendroglial component: analysis of 36 cases *J Neuro-oncol*, 94 (1) (2009), pp. 129-134 .

430. Wang, S. Li, L. Chen, G. You, Z. Bao, W. Yan, et al. Glioblastoma with an oligodendroglioma component: distinct clinical behavior, genetic alterations, and outcome *Neuro-oncology*, 14 (4) (2012), pp. 518-525
431. S.Y. Ha, S.Y. Kang, S.Y. Kang, Y.L.S. Go In-Gu Glioblastoma with oligodendroglial component represents a subgroup of glioblastoma with high prevalence of IDH1 mutation and association with younger age *J Neuro-oncology*, 112 (3) (2013), pp. 439-448
432. Jain A, Correia J, Schweder P, McMahon A, Merola J, Aspoas R. Analysis of outcomes of multidisciplinary management of Gliosarcoma: a single centre study. *World Neurosurg.* 2017 Jun 19 pii S1878-8750(17)30965-8
433. J. Dunn, A. Baborie, F. Alam, K. Joyce, M. Moxham, R. Sibson, et al. Extent of MGMT promoter methylation correlates with outcome in glioblastomas given temozolomide and radiotherapy *Br J Cancer*, 101 (2009), pp. 124-131
434. M.E. Hegi, A.C. Diserens, T. Gorlia, M.F. Hamou, N. de Tribolet, M. Weller, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma *N Engl J Med*, 352 (2005), pp. 997-1003M
435. Esteller, J. Garcia-Foncillas, E. Andion, S.N. Goodman, O.F. Hidalgo, V. Vanaclocha, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents *N Engl J Med*, 343 (2000), pp. 1350-1354
436. J.R. Silber, A. Blank, M.S. Bobola, S. Ghatan, D.D. Kolstoe, M.S. Berger O6-methylguanine-DNA methyltransferase-deficient phenotype in human gliomas: frequency and time to tumor progression after alkylating agent-based chemotherapy *Clin Cancer Res*, 5 (1999), pp. 807-814
437. M.C. Oberstadt, S. Bien-Moller, K. Weitmann, S. Herzog, K. Hentschel, C. Rimbach, et al. Epigenetic modulation of the drug resistance genes MGMT, ABCB1 and ABCG2 in glioblastoma multiforme *BMC Cancer*, 13 (2013), p. 617

438. T. Mikeska, C. Bock, O. El-Maarri, A. Hubner, D. Ehrentraut, J. Schramm, et al. Optimization of quantitative MGMT promoter methylation analysis using pyrosequencing and combined bisulfite restriction analysis *J Mol Diagn*, 9 (2007), pp. 368-381
439. H. Wang, W. Feng, Y. Lu, H. Li, W. Xiang, Z. Chen, et al. Expression of dynein, cytoplasmic 2, heavy chain 1 (DHC2) associated with glioblastoma cell resistance to temozolomide *Sci Rep*, 6 (2016), p. 28948
440. N.R. Parker, A.L. Hudson, P. Khong, J.F. Parkinson, T. Dwight, R.J. Ikin, et al. Intratumoral heterogeneity identified at the epigenetic, genetic and transcriptional level in glioblastoma *Sci Rep*, 6 (2016), p. 22477
441. W. Wick, R. Stupp, A.C. Beule, J. Bromberg, A. Wick, U. Ernemann, et al. A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro Oncol*, 10 (2008), pp. 1019-1024
442. O. Bloch, S.J. Han, S. Cha, M.Z. Sun, M.K. Aghi, M.W. McDermott, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article *J Neurosurg*, 117 (2012), pp. 1032-1038
443. Alexander Radbruch, Joachim Fladt, Philipp Kickingereeder, Benedikt Wiestler, Martha Nowosielski, Philipp Baumer, Heinz-Peter Schlemmer, Antje Wick, Sabine Heiland, Wolfgang Wick, and Martin Bendszus, Pseudoprogression in patients with glioblastoma: clinical relevance despite low incidence *Neuro-Oncology* 17(1) (2015), 151–159
444. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, Blomer U. Glioblastoma multiforme—report of 267 cases treated at a single institution. *Surg Neurol*. 2005;63:162-169.
445. Kim YJ, Lee SK, Cho MK, Kim YJ. Intraventricular glioblastoma multiforme with previous history of intracerebral hemorrhage: a case report. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008;44:405-408.
446. Lee TT, Manzano GR. Third ventricular glioblastoma multiforme: case report. *Neurosurg Rev*. 1997; 20:291-294.

447. Park P, Choksi VR, Gala VC, Kaza AR, Murphy HS, Ramnath S. Well-circumscribed, minimally enhancing glioblastoma multiforme of the trigone: a case report and review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:1475-1478.
448. Link TW, Woodworth GF, Chaichana KL et al. (2012). Hyperglycemia is independently associated with post-operative function loss in patients with primary eloquent glioblastoma. *J Clin Neurosci* 19: 996-1000.
449. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL et al. (2009b). Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 65: 463-469. discussion 469-470.
450. Warnick RE (2011). Surgical complications of brain tumors and their avoidance. In: HR Winn (Ed.), *Youmans Neurological Surgery*, 6th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA.
451. Neuloh G, Schramm J (2009). Are there false-negative results of motor evoked potential monitoring in brain surgery? *Cent Eur Neurosurg* 70: 171-175.
452. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D et al. (1998). Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 42: 1044-1055. discussion 1055-1056.
453. Fadul C, Wood J, Thaler H et al. (1988). Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology* 38: 1374-1379.
454. Gerlach R, Tolle F, Raabe A et al. (2002). Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke* 33: 1618-1623.
455. Lim DA, Tarapore P, Chang E et al. (2009). Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *J Neurooncol* 93: 349-354.

456. Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J et al. (2014). Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro Oncol* 16: 584-588.
457. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G et al. (1997). Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer* 33: 1592-1596.
458. Chaichana KL, Kone L, Bettgowda C et al. (2015). Risk of surgical site infection in 401 consecutive patients with glioblastoma with and without carmustine wafer implantation. *Neurol Res* 37: 717-726.
459. Narotam PK, van Dellen JR, du Trevous MD et al. (1994). Operative sepsis in neurosurgery: a method of classifying surgical cases. *Neurosurgery* 34:409-415. discussion 415-416.
460. Williams BJ, Shaffrey ME (2012). Complications of neurosurgical oncology. In: PYDS Wen (Ed.), *Neurologic Complications of Cancer Therapy*. Demos Medical Publishing, New York.
461. Kehler U, Weber C, Spuck S et al. (2012). CSF leaks after cranial surgery - a prospective multicenter analysis. *Innovative Neurosurgery* 10: 1515-1520.
462. Carrion E, Hertzog JH, Medlock MD et al. (2001). Use of acetazolamide to decrease cerebrospinal fluid production in chronically ventilated patients with ventriculopleural shunts. *Arch Dis Child* 84: 68-71.
463. Windsor JA, Hill GL (1988). Risk factors for postoperative pneumonia. The importance of protein depletion. *Ann Surg* 208: 209-214.
464. Goldhaber SZ, Dunn K, Gerhard-Herman M et al. (2002). Low rate of venous thromboembolism after craniotomy for brain tumor using multimodality prophylaxis. *Chest* 122: 1933-1937.

465. Susan M. Chang, Ian F. Parney, Michael Mcdermott, Fred G. Barker II, Meic H. Schmidt, Wei Huang, Edward R. Laws Jr., Kevin O. Lillehei, Mark Bernstein, Henry Brem, Andrew E. Sloan, Mitchel Berger, the Glioma Outcomes Investigators Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project *Journal of Neurosurgery*, June 2003 / Vol. 98 / No. 6 : Pages 1175-1181
466. M.J.McGirt, D.Mukherjee,K.L. Chaichana,K.D. Than,J.D.Weingart,A. QuinonesHinojosa, Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme, *Neurosurgery* 65 (2009) 463–469, discussion 469–470.
467. Corn B, Yousem D, Scott C, Rotman M, Asbel S, Nelson D, Martin L, Curran W. White matter changes are correlated significantly with radiation dose. Observations from a randomized dose-escalation trial for malignant glioma (radiation therapy oncology group 83-02). *Cancer* 74(10) 2828-2835.
468. Perry j: Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro-Oncology* 14:73–80, 2012
469. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, et al. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. *J Neuro-Oncol.*1992;14:119–125.
470. Inamasu J, Nakamura Y, Saito R, et al. Postoperative communicating hydrocephalus in patients with supratentorial malignant glioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2003;106(1):9-15.
471. Montano N, D’Alessandris QG, Bianchi F, et al. Communicating hydrocephalus following surgery and adjuvant radiochemotherapy for glioblastoma. *J Neurosurg.* 2011;115(6):1126-1130.
472. Roth J, Constantini S, Blumenthal DT, Ram Z. The value of ventriculoperitoneal shunting in patients with glioblastoma multiforme and ventriculomegaly. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(1):41-46; discussion 46-47.

473. Castro BA, Imber BS, Chen R, McDermott MW, Aghi MK. Ventriculoperitoneal Shunting for Glioblastoma: Risk Factors, Indications, and Efficacy. *Neurosurgery* 2017 Mar 1;80(3):421-430

474. Kaisorn L. Chaichana, Ignacio Jusue-Torres, Rodrigo Navarro-Ramirez, Shaan M. Raza, Maria Pascual-Gallego, Aly Ibrahim, Marta Hernandez-Hermann, Luis Gomez, Xiaobu Ye, Jon D. Weingart, Alessandro Olivi, Jaishri Blakeley, Gary L. Gallia, Michael Lim, Henry Brem, and Alfredo Quinones-Hinojosa Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro-Oncology* 16(1), 113–122, 2014

BIOGRAFSKI PODACI

Rosanda (Vladimir) Ilić rođena je 18.03.1975. godine u Sremskoj Mitrovici. Osnovnu školu i gimnaziju je pohađala i završila u Sremskoj Mitrovici. Na Medicinski fakultet u Beogradu se upisala 1993. godine a diplomirala je 31.jula 1999. godine sa prosečnom ocenom 9.51 stekavši zvanje doktora medicine.

Obavezan klinički staž provela je na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Položila je državni ispit za doktora medicine 27.septembra 2000. godine. Upisala je specijalističke studije školske 2001/2002. godine koje je sa odličnim uspehom završila 28. aprila 2010. godine stekavši zvanje specijaliste neurohirurga. U stalnom radnom odnosu u Klinici za neurohirurgiju KCS-a je od 01. oktobra 2000. godine.

1999/ 2000. godine upisala je poslediplomsku nastavu na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Položila je usmeni deo magistarskog ispita 30.oktobra 2007.. godine sa ocenom 10. Odbranila je 7. jula 2010. godine magistarski rad pod naslovom „ Prediktorni faktori za nastanak i ishod vazospazma kod aneurizmalne subarahnoidne hemoragije“. (Mentor Prof. Dr M.Rakić). Izabrana je u zvanje asistenta Medicinskog fakulteta u Beogradu, za nastavni predmet Hirurgija sa anesteziologijom- nastavna baza Klinika za neurohirurgiju Kliničkog centra Srbije decembra 2016.g.

Od septembra 2010.g. učestvovala je kao istraživač u CORE kliničkoj studiji. Učestvovala je nakon 2011.g. na više evropskih i svetskih kongresa neurohirurga gde je usmeno prezentovana svoje radove. Školske 2015/2016.g. je upisala subspecijalizaciju iz onkologije. Stalni je član konzilijuma za tumore centralnog nervng sistema, i načelnik Dnevne bolnice centra za neuroonkologiju, Klinike za neurohirurgiju kliničkog centra Srbije. Autor je ili koautor više radova objavljena u domaćim i stranim časopisima i poglavlja u knjigama.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„ Прогностички фактори и савремени терапијски приступ лечењу пацијената са мултиформним глиобластомом“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 7. октобра 2017.г.



Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Росанда Илић

Број уписа _____

Изјављујем

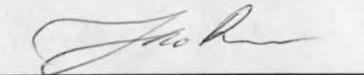
да је докторска дисертација под насловом:

„Прогностички фактори и савремени терапијски приступ лечењу пацијената са мултиформним глиобластомом резултат сопственог истраживачког рада;

- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 9. октобра 2017.г



Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Росанда Илић

Број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

„Прогностички фактори и савремени терапијски приступ лечењу пацијената са мултиформним глиобластомом резултат сопственог истраживачког рада;

- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 9. октобра 2017.г

