

KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I PRAĆENJE ODRASLIH BOLESNIKA OBOLJELIH OD GLIOMA SREDIŠNJEGA ŽIVČANOG SUSTAVA

CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATING AND MONITORING OF ADULT PATIENTS WITH GLIOMAS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

ANA MIŠIR KRPAN, ANTONIO JURETIĆ, MARIJO BOBAN, TOMISLAV OMRČEN, JOSIP PALADINO,
SANJA HAJNŠEK, KAMELIJA ŽARKOVIĆ, MARKO RADOŠ, IRA PAVLOVIĆ-RUŽIĆ, ZORAN RAKUŠIĆ,
JASNA RADIĆ, SUZANA ERIC, MIHAEL MIŠIR, GEA FORENPOHER, KREŠIMIR DOLIĆ*

Deskriptori: Tumori mozga – dijagnoza, farmakoterapija, kirurgija, patologija, radioterapija; Glioma – dijagnoza, farmakoterapija, kirurgija, patologija, radioterapija; Astroцитom – dijagnoza, farmakoterapija, kirurgija, patologija, radioterapija; Glioblastom – dijagnoza, farmakoterapija, kirurgija, patologija, radioterapija; Multimodalno liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Gliome središnjega živčanog sustava čine tumori glijalnog podrijetla niskog i visokoga gradusa. Liječe se multidisciplinarnim pristupom kirurški, radioterapijom i kemoterapijom. Vrsta i redosljed liječenja ovise o osobitostima tumora i bolesnika. U tekstu koji slijedi nalaze se kliničke upute za dijagnostičke postupke, operativno liječenje, onkološko liječenje i praćenje bolesnika s ovom vrstom tumora u Republici Hrvatskoj. Smjernice su pisane u ime Hrvatskoga onkološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Cilj je smjernica postići izjednačenost liječenja gliomskih tumora u onkološkim centrima Republike Hrvatske.

Descriptors: Brain neoplasms – diagnosis, drug therapy; Pathology, radiotherapy, surgery; Glioma – diagnosis, drug therapy; Pathology, radiotherapy, surgery; Astrocytoma – diagnosis, drug therapy; Pathology, radiotherapy, surgery; Glioblastoma – diagnosis, drug therapy; Pathology, radiotherapy, surgery; Combined modality therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Gliomas of the central nervous system are glial cell tumors that are divided in low and high grade group. Multidisciplinary approach to treatment consists of surgery, radiotherapy and chemotherapy. The type and order of treatment depend on the characteristics of the tumor and the patient. We present the clinical guidelines for diagnostic procedures, surgical treatment, oncological treatment and follow up of patients with this type of tumor in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2015;137:343–347

Gliomi središnjega živčanog sustava jesu tumori neuroepitelnog podrijetla koji prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije mogu biti dobro ili slabo diferencirani, tj. niskoga gradusa (I i II) ili visokoga gradusa (III i IV). Tumori gradusa I liječe se operativno, a onkološko liječenje najčešće nije potrebno. Tumori gradusa II su astroцитomi, oligodendrogliomi i oligoastroцитomi, a visokoga gradusa su anaplastični astroцитomi, anaplastični oligodendrogliomi, miješani oligoastroцитomi i glioblastomi.¹ Gliomi središnjega živčanog sustava mogu nastati u mozgu ili kralježničnoj moždini.

Neuroonkološki multidisciplinarni tim obavezno uključuje neurologa, radiologa, neurokirurga, neuropatologa i onkologa. Neurolog obično započinje dijagnostički postupak, a zbog specifičnosti lokalizacije i načina dobivanja uzorka tkiva za patohistološku dijagnozu neurokirurški tim započinje liječenje. Multidisciplinarni tim uključuje se najkasnije nakon potvrde da se radi o tumoru.

U 2012. godini u Republici Hrvatskoj novootkriveno je 440 bolesnika sa zloćudnim tumorom mozga i 216 s dobroćudnim tumorom mozga, ali nije poznata podjela prema gradusima. Ovo ne uključuje tumore moždanih ovojnica. U 2012. u Republici Hrvatskoj stopa incidencije zloćudnih tumora iznosila je 10,3 oboljela na 100.000 stanovnika.²

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju neuroradiološke obrade i patohistološkog nalaza iz uzorka tumora dobivenog

biopsijom (stereotaktičkom, otvorenom) ili redukcijom tumora. U izuzetnim slučajevima kada nije moguće dobiti uzorak tkiva za histološku dijagnozu, a suvremenim je neuroradiološkim metodama utvrđena temeljita sumnja da se radi o gliomskom tumoru, uz suglasnost svih članova neuroonkološkog tima može se započeti onkološko liječenje.

* **Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (dr. sc. Ana Mišir Krpan, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; prim. dr. sc. Zoran Rakušić, dr. med.), **Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (doc. dr. sc. Marijo Boban, dr. med.; doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.), **Klinika za neurokirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Josip Paladino, dr. med.), **Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Sanja Hajnšek, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Kamelija Žarković, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Marko Radoš, dr. med.), **Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prim. dr. sc. Ira Pavlović-Ružić, dr. med.), **Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, KBC Sestre milosrdnice Zagreb** (prim. dr. sc. Jasna Radić, dr. med.), **Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (dr. sc. Suzana Eric, dr. med.), **Klinika za neurologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek** (Mihael Mišir, dr. med.), **Zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (doc. dr. sc. Gea Forenpoher, dr. med.), **Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split** (dr. sc. Krešimir Dolić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. A. Mišir Krpan, Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: anamisirkpan@yahoo.com

Primljeno 11. svibnja 2015.; prihvaćeno 26. listopada 2015.

Minimum podataka koje histološki opis mora sadržavati jesu podaci o veličini primljenog materijala, vrsti zloćudno promijenjenih stanica, gradusu tumora, vaskularnoj proliferaciji, nekrozi, ako je moguće, granici prema okolnomu zdravom tkivu i proliferacijskom indeksu.

Za gliome visokoga gradusa: metiliranost enzima metil-gvanin metiltransferaze (MGMT) određena tehnikom PCR (engl. *polymerase chain reaction*), kodelecija kromosoma 1p i 19q (biološki biljeg radiosenzitivnosti i kemosenzitivnosti) određena metodom FISH i mutacija enzima izocitrat-dehidrogenaze tipa 1 ili tipa 2 (IDH1/IDH2) određena imunohistokemijskom metodom kao čimbenik koji određuje bolju prognozu.

U prognostičkom ili prediktivnom smislu za gliome niskoga gradusa u ovom se trenutku ne preporučuje rutinsko određivanje kodelecije 1p19q i mutacije IDH1 ili IDH2 zbog nejasna utjecaja na liječenje.

Određivanje molekularnih biljega MGMT, kodelecije 1p19q i mutacije IDH1/IDH2 ima veliku važnost u dijagnostičkom smislu jer neuropatologu olakšava postavljanje točne dijagnoze.

Dodatna dijagnostička obrada uključuje osnovne laboratorijske nalaze (KKS, hepatogram, ureja, kreatinin), postoperativnu MR mozga u roku od 24 do 72 sata radi procjene veličine ostatnog tumora, neurološki pregled, neuropsihološko testiranje i ostalu dijagnostičku obradu prema medicinskoj indicaciji.

Prognoza ovisi o histološkom tipu i gradusu tumora, lokalizaciji tumora, opsežnosti kirurškog zahvata, dobi i općem stanju bolesnika.

Liječenje

Gliomi niskoga gradusa – difuzni astroцитomi, oligodendrogliomi i miješani oligoastroцитomi

Gliomi gradusa I liječe se kirurški i najčešće ne zahtijevaju onkološko liječenje. Radioterapija je indicirana samo u bolesnika s inoperabilnim, simptomatskim i histološki potvrđenim tumorima.

Iako ne postoji randomizirano prospektivno kliničko ispitivanje koje potvrđuje utjecaj radikalnoga kirurškog zahvata na produljenje preživljenja, sukladno opsežnim literaturnim podacima preporučuje se maksimalno moguće odstranjenje tumora bez posljedičnoga neurološkog deficita³ (III, B). Time se dobiva bolji uzorak tkiva za utvrđivanje dijagnoze i gradusa tumora, smanjuje se mogućnost prelaska tumora u viši gradus, omogućuje se bolje djelovanje adjuvantne terapije i uklanjaju se ili umanjuju simptomi. Kod tumora smještenih u elokventnim kortikalnim ili supkortikalnim područjima mozga sugerira se biopsija uz neuroradiološku obradu kojom se utvrđuje ciljno mjesto najveće metaboličke aktivnosti. Unatoč tomu, zbog heterogenosti građe moguće je dobivanje nereprezentativnog uzorka tkiva, a time i nepouzdana histološka dijagnoza, odnosno gradusa tumora.

Radioterapija se primjenjuje rano postoperativno ili kao primarna metoda liječenja neoperabilnih tumora. Ne postoji suglasnost struke oko najboljeg trenutka primjene radioterapije (rana postoperativna ili odgođena). Rezultati kliničkih istraživanja pokazuju da rana postoperativna iradijacija produljuje vrijeme do progresije bolesti, no bez utjecaja na ukupno preživljenje.⁴ Postoperativna radioterapija se preporučuje u bolesnika s visokim rizikom. Čimbenici visokog rizika jesu astroцитom, dob ≥ 40 godina, Karnofskyjev status < 70 , tumor ≥ 6 cm i tumor koji prelazi središnju liniju, veliki preoperativni neurološki deficit, odsutnost kodelecije

1p19q i mutacije IDH1/IDH2, pojačana perfuzija na preoperativnom nalazu MR perfuzije.⁵ Bolesnici koji nemaju navedene čimbenike visokog rizika mogu se pratiti. Za planiranje zračenja potrebno je imati preoperativni i postoperativni MR mozga. CTV (engl. *clinical target volume*) uključuje GTV (engl. *gross tumor volume*) s marginom od 1 do 2 cm. Preporučuje se uporaba IMRT tehnike zračenja (radioterapija modularnog intenziteta). Primjenjuje se doza radioterapije od 45 do 54 Gy u dnevnim frakcijama od 1,8 do 2,0 Gy.^{6,7} Zbog difuznog načina rasta glioma niskoga gradusa ne savjetuje se primjena stereotaktičke radiokirurgije.

Ni uloga postoperativne kemoterapije nije jasna te ona još nije dio standardne procedure. Randomizirana studija s visoko rizičnim bolesnicima koji su liječeni postoperativnom radioterapijom s kemoterapijom po PCV protokolu (prokarbazin, lomustin, vinkristin) ili bez nje pokazala je produljenje vremena do progresije bolesti, no bez utjecaja na ukupno preživljenje.⁸ S obzirom na kratko vrijeme praćenja u ovoj studiji i biologiju bolesti, uočeno je znatno poboljšanje 2-godišnjeg preživljenja ordiniranjem kemoterapije. Neki autori smatraju da bi dužim praćenjem vjerojatno utvrdili pozitivan učinak kemoterapije na ukupno preživljenje.

MR mozga u praćenju primjenjuje se svaka 3 – 6 mjeseci tijekom 5 godina, a zatim jedanput na godinu. U trenutku povrata bolesti odabire se opcija liječenja ovisno o prethodnom liječenju. U obzir dolaze reoperacija, radikalna frakcionirana radioterapija ako već nije provedena, reiradijacija jednom od konformalnih tehnika, kemoterapija prema shemi PCV, temozolomid, lomustin, karmustin ili terapija na bazi platine.

Gliomi visokoga gradusa

Glioblastomi

Liječenje započinje operacijom u mikrokirurškoj tehnici kojom se odstranjuje što je više moguće tumora, smanjuju simptomi povišenog intrakranijalnog tlaka i dobiva uzorak tkiva za patohistološku dijagnozu. Opseg operacije ovisi o sijelu tumora i izravno utječe na preživljenje, no redukcijom tumora ne bi smio biti izazvan veći postoperativni neurološki deficit od primarnog statusa^{9–12} (II, C). Ako zbog sijela tumora nije moguće učiniti resekciju tumora, radi se otvorena ili stereotaktička biopsija. Zbog heterogenosti histološke građe, ako se planira stereotaktička biopsija, preporučljivo je prethodno učiniti MR mozga sa spektroskopijom i odrediti mjesto najviše metaboličke i proliferacijske aktivnosti te odabrati ciljno mjesto za biopsiju. Postavljanje u operacijsku šupljinu biorazgradivog citostatika karmustina (BCNU) tijekom kirurškog zahvata za sada se ne preporučuje kao dio standardnog postupka (II, B). Postoje podaci metaanaliza koji govore u prilog znatnom produljenju prosječnog preživljenja u bolesnika s gliomima visokoga gradusa, no potrebna su dodatna klinička ispitivanja.¹³ Povećanje broja radikalnih resekcija tumora, produljenje vremena do progresije bolesti i povećanje ukupnog preživljenja mogući su uporabom fluorescentnog mikroskopa tijekom operacije uz 5-aminolevulinu kiselinu (5-ALA).¹⁴

Radioterapija započinje 2 do 4 tjedna nakon operacije ili biopsije tumora, klasičnim frakcioniranjem, konformalnom tehnikom. U izradi plana radi se fuzija snimaka kompjutorizirane tomografije s preoperativnim i postoperativnim MR snimkama, sekvencijama T1 i T2/FLAIR, označava se resekcijaska šupljina, rezidualni tumor za GTV, dodaju se 2 – 3 cm za CTV poštujući anatomske granice i 0,5 – 0,7 cm za

PTV (engl. *planning target volume*).¹⁵ Doza je 60 Gy u dnevnim frakcijama od 1,8 do 2,0 Gy uz (ako je moguće) redukciju volumena u zadnjoj fazi zračenja (engl. *boost*). Povišenje doze iznad 60 Gy nije se pokazalo opravdanim.¹⁶⁻¹⁸ Zbog načina rasta glioma visokoga gradusa ne savjetuje se primjena stereotaktičke radiokirurgije u prvoj liniji liječenja.

Kemoterapija temozolomidom primjenjuje se konkomitantno s radioterapijom (I, A). U bolesnika dobra općeg stanja, Karnofskyjeva statusa > 60, ordinira se temozolomid u dozi od 75 mg/m² po. tijekom 42 dana za vrijeme zračenja uključujući i vikende.^{19,20} Ordinira se antibiotska profilaksa atipične pneumonije uzrokovane uzročnikom *Pneumocystis carinii* s trimetoprim/sulfametoksazolom tijekom kemoradioterapije, svakodnevno u dozi od 480 mg po. ili 2x/tjedna 960 mg po., a prestaje nakon kemoradioterapije, porasta broja limfocita do limfopenije gradusa I ili normalizacije vrijednosti limfocita.²¹ Antiemetogena terapija tijekom konkomitantne faze liječenja obično nije potrebna jer se temozolomid primijenjen u ovoj dozi ubraja u kemoterapiju niskog emetogenog rizika. Potrebne su tjedne kontrole KKS-a, evaluacija općeg stanja i neuroloških simptoma bolesnika.

U bolesnika > 70 godina, Karnofskyjeva statusa > 60, s metiliranim MGMT-genom, moguća je monoterapija temozolomidom u dozi od 200 mg/m² tijekom 5 dana, u četvero-tjednim razmacima do ukupno 6 ciklusa^{22,23} (II, A). U starijih bolesnika s nepoznatim ili negativnim MGMT-statusom ordinira se zračenje klasičnim frakcioniranjem sa 60 Gy/30 s temozolomidom ili hipofrakcionirana radioterapija, primjerice 40 Gy/15 frakcija, 34 Gy/10 frakcija ili 50 Gy/20 frakcija (II, A). Zbog kraćeg trajanja liječenja, a time i bolje kvalitete života preporučuje se hipofrakcionirana radioterapija²⁴ (II, B). Nema podataka o primjeni temozolomida s hipofrakcioniranom shemom zračenja, no moguća je veća toksičnost.

Kontrolni MR mozga potrebno je učiniti dva do šest tjedana nakon završetka zračenja radi procjene učinka liječenja i stupnja edema. U prvih 8 – 12 tjedana nakon zračenja moguća je pseudoprogresija tumora zbog veće propusnosti krvno-moždane barijere kao posljedica primijenjenog liječenja, posebice zračenja, stoga liječenje temozolomidom treba nastaviti bez obzira na radiološki nalaz osim u slučaju značajnijega kliničkog pogoršanja koje zahtijeva uvođenje ili povišenje doze antiedematozne terapije i jasnog nalaza tumorske progresije na MR mozga, primjerice nastanak nove lezije izvan polja zračenja.²⁵

Kemoterapija (adjuvantna ili konsolidacijska) započinje 4 tjedna nakon završetka zračenja. Ako rutinski hematološki i biokemijski nalazi zadovoljavaju, ne postoji neurološko pogoršanje niti potreba za uvođenjem ili povišenjem doze antiedematozne terapije, ordinira se prvi ciklus kemoterapije temozolomidom u dozi od 150 mg/m² tijekom 5 dana. Kako je temozolomid u ovoj dozi umjereno do jako emetogen, primjenjuje se odgovarajuća antiemetogena terapija. Kontrolni KKS radi se 21. i 28. dan od prvog dana ciklusa, moguće 1 – 2 dana prije. Drugi do šesti adjuvantni ciklusi daju se prema istoj shemi, u dozi od 200 mg/m²/5 dana. Nema dokaza o učinkovitosti primjene temozolomida dulje od 6 ciklusa ili povišenja doze tijekom ciklusa.²⁶

U bolesnika lošeg općeg stanja, s Karnofskyjevim statusom < 60, ordiniraju se hipofrakcionirano zračenje, kemoterapija ili simptomatska terapija.

Primjena antiedematozne terapije deksametazonom potrebna je samo u bolesnika sa simptomima povišenog intra-

kranijalnog tlaka. Uobičajena doza deksametazona je 4 – 16 mg im. ili iv. u jednokratnoj primjeni, najbolje ujutro, uz gastroprotekciju inhibitorima protonske pumpe, u što kraćem trajanju.²⁷ Potrebno je praćenje vrijednosti glukoze u krvi i krvnog tlaka. Kada dođe do stabilizacije neuroloških simptoma, terapiju deksametazonom treba postupno ukinuti. Profilaktička terapija tijekom zračenja u bolesnika bez simptoma povišenog intrakranijalnog tlaka, dugotrajna primjena, kao i terapija u svih bolesnika, nije opravdana.

Primarna profilaktička primjena antiepileptičke terapije ne preporučuje se ako nije bilo epileptičkih ataka²⁸ (III, C). Prva epileptička ataka obično zahtijeva uvođenje antiepileptika prema preporuci neurologa do uspostavljanja kontrole rasta tumora onkološkom terapijom. Ako se nakon liječenja više ne događaju nove epileptičke atake i tumorski rast je zaustavljen, može se u dogovoru s neurologom razmotriti korekcija ili postupna redukcija antiepileptika. Ponavljane epileptičke atake obično zahtijevaju doživotno antiepileptičko liječenje. Neurolog određuje vrstu i doziranje antiepileptika, posebice njihovih kombinacija, što ovisi o vrsti ataka i zahtijeva individualni pristup svakom bolesniku.²⁹

Kontrolna MR mozga radi se nakon završenih 6 ciklusa kemoterapije, a zatim svaka 2 – 4 mjeseca tijekom 2 – 3 godine ili prema potrebi ovisno o kliničkoj indikaciji.^{30,31}

U razlikovanju rezidua/recidiva tumora od postterapijskih promjena korisne su dodatne metode slikovnog prikaza: MR spektroskopija, MR perfuzija, MR difuzija ili PET/CT.³²

U bolesnika u kojih je provedeno zračenje mozga i u dugotrajnom su praćenju, u slučaju kliničke indikacije potrebna je kontrola hormona osi hipotalamus-hipofiza zbog mogućeg iatrogenog hipopituitarizma.³³

Ovisno o simptomima i kliničkoj indikaciji savjetuje se pregled kod psihologa, psihijatra, logopeda, specijalista fizikalne terapije, oftalmologa ili drugih specijalista.

Pri povratu bolesti postupa se ovisno o dobi, općem stanju bolesnika, vremenu proteklom od onkološkog liječenja u prvoj liniji, te lokalizaciji i operabilnosti tumora. Ako je moguća znatnija redukcija tumora uz dobro opće stanje bolesnika koji imaju simptome povišenog intrakranijalnog tlaka, savjetuje se reoperacija, dođuše bez utvrđenog utjecaja na duljinu preživljenja. Osim palijativne doze zračenja, moguće je ordinirati drugu liniju kemoterapije s lomustinom,³⁴ karmustinom, PCV-kombinacijom, temozolomidom, terapijom na bazi platine ili ciklofosamidom.³⁰ Palijativnu reiradijaciju moguće je provesti u odabраних bolesnika strogo konformalnom tehnikom na ograničeni volumen mozga. Za planiranje reiradijacije potrebno je imati funkcionalne snimke (MR sa spektroskopijom, difuzijom, perfuzijom, PET) kako bi se razlikovalo mjesto aktivnog tumora od postterapijskih promjena. Najčešće primjenjivana doza zračenja jest TD 30 Gy/10x ili TD 36 Gy/18x.

Anaplastični astrocitomi i miješani oligoastrocitomi

Preporuke za operativno liječenje tumora gradusa III jednake su gore navedenima za gradus IV.

Radioterapija započinje 2 – 4 tjedna nakon operacije ili biopsije tumora, klasičnim frakcioniranjem, konformalnom tehnikom. U izradi plana radi se fuzija s preoperativnim i postoperativnim MR snimkama, sekvencijama T1 i T2/FLAIR, označava se reseksijska šupljina, rezidualni tumor i postkontrastna imbibicija za GTV, dodaju se 2 – 3 cm za CTV i 0,5 cm za PTV. Doza je 60 Gy u dnevnim frakcijama od 1,8 do 2,0 Gy.

Četiri tjedna nakon završenog zračenja započinje se standardnom, adjuvantnom kemoterapijom prema shemi PCV (prokarbazin, lomustin i vinkristin). Postoje podaci koji govore u prilog jednakoj učinkovitosti i boljoj podnošljivošću kemoterapije temozolomidom.³⁵ Ukupno se daju 4 do 6 ciklusa kemoterapije.

Ako se nakon duljeg vremena bolest vrati, preporučuje se učiniti ponovnu redukciju tumora ili biopsiju kako bi se dobila histološka potvrda bolesti, dokazala moguća progresija u viši gradus ili isključila postiradijacijska nekroza. Daljnji postupak ovisi o dobi, općem stanju bolesnika, patohistološkoj dijagnozi, vremenu proteklom od onkološkog liječenja u prvoj liniji, te lokalizaciji i operabilnosti tumora. U obzir dolaze ponovna redukcija tumora, reiradijacija, kemoterapija, suportivna terapija, odnosno kombinacija svega navedenoga.

Navedene smjernice o praćenju, neuroradiološkim kontrolama, antiedematoznoj i antiepileptičkoj terapiji za glioblastome jednake su i za anaplastične astrocitome.

Anaplastični oligodendrogliomi

Preporuke za operativno liječenje tumora gradusa III jednake su gore navedenima za gradus IV.

Radioterapija započinje 2 – 4 tjedna nakon operacije ili biopsije tumora, klasičnim frakcioniranjem, konformalnom tehnikom. U izradi plana radi se fuzija s preoperativnim i postoperativnim MR snimkama, sekvencijama T1 i T2/FLAIR, označava resekcijska šupljina, rezidualni tumor i postkontrastna imbibicija za GTV, dodaju se 2 – 3 cm za CTV i 0,5 cm za PTV. Doza je 60 Gy u dnevnim frakcijama od 1,8 do 2,0 Gy. Zbog načina rasta glioma visokoga gradusa ne savjetuje se primjena stereotaktičke radiokirurgije u prvoj liniji liječenja.

U bolesnika s kodelecijom 1p19q ordiniraju se 4 do 6 ciklusa standardne kemoterapije prema shemi PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin), što utječe na duljinu preživljenja (II, D). Kemoterapiju je moguće dati neoadjuvantno ili adjuvantno.³⁵

Nema randomizirane kliničke studije koja uspoređuje adjuvantnu kemoterapiju temozolomidom i PCV protokolom, no podaci iz drugih kliničkih studija govore u prilog jednakoj učinkovitosti uz manju toksičnost i bolje podnošljivost temozolomida³⁶ (V, D).

U bolesnika s nepoznatim statusom kodelecije 1p19q ordinira se kemoterapija.³⁷ U bolesnika s mutacijom IDH1, bez kodelecije 1p19q ili samo s kodelecijom 1p ili 19q, ordinira se kemoterapija.³⁸ U bolesnika bez mutacije IDH1, bez kodelecije 1p19q ili samo s kodelecijom 1p ili 19q ne ordinira se kemoterapija.

Gore navedene smjernice o učestalosti praćenja, neuroradiološkim kontrolama, antiedematoznoj terapiji i antiepileptičkoj terapiji jednake su i za anaplastične oligodendrogliome.

Dijagnoza gliomatoze mozga postavlja se korelacijom radiološkog i histološkog nalaza. U liječenju gliomatoze kirurški zahvat nije moguć. Nakon biopsije i histološke dijagnoze, u korelaciji s radiološkim nalazom, započinje se onkološko liječenje. Zbog velikog volumena mozga koji je potrebno uključiti u polje zračenja u bolesnika sa sporim kliničkim tijekom u prvoj liniji liječenja može se dati kemoterapija. Ako je progresija bolesti brža, provodi se radioterapija, obično cijelog mozga, konkomitantno s kemoterapijom ili uz adjuvantnu kemoterapiju.³⁹ Dozu zračenja treba prilagoditi velikom volumenu te se obično daje TD od 45 do 54 Gy.

Gliomi specifičnih lokalizacija, primjerice moždanog debla, optičkog živca i kralježnične moždine, liječe se prema istim načelima uz određene prilagodbe. Takvi su tumori obično inoperabilni i potrebno je ordinirati nižu dozu zračenja zbog manje tolerancije normalnog tkiva. Načela primjene kemoterapije obično se ne razlikuju.

Ependimalni tumori nisu obuhvaćeni ovim smjernicama. Preporučuje se uključivanje bolesnika s gliomima u klinička ispitivanja.

U izradi smjernica nismo imali financijsku potporu.

Navedena razina dokaza i klasa preporuka sukladna je smjernicama ESMO.³¹

LITERATURA

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD i sur. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114:97–109.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj u 2012. Registar za rak, Zagreb, 2014. Bilten br. 37. Dostupno na: http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012_final.pdf.
3. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neurooncol* 2015;17:332–42.
4. Karim AB, Afra D, Cornu P i sur. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:316–24.
5. Pignatelli F, van den Bent M, Curran D i sur. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076–84.
6. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R i sur. A randomized prospective trial on dose response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22845. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:549–56.
7. Shaw E, Arusell R, Schreithauer B i sur. Prospective randomized trial of low versus high dose radiation therapy in adults with supratentorial low grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002;20:2267–76.
8. Shaw EG, Wang M, Coons SW i sur. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J Clin Oncol* 2012;30:3065–70.
9. Chaichana KL, Cabrera-Aldana EE, Jusue-Torres I i sur. When gross total resection of a glioblastoma is possible, how much resection should be achieved? *World Neurosurg* 2014;82:e257–65.
10. Dea N, Fournier-Gosselin MP, Mathieu D i sur. Does extent of resection impact survival in patients bearing glioblastoma? *Can J Neurol Sci* 2012;39:632–7.
11. Sanaï N, Berger MS. Extent of resection influences outcomes for patients with gliomas. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:648–54.
12. Marko NF, Weil RJ, Schroeder JL i sur. Extent of resection of glioblastoma revisited: personalized survival modeling facilitates more accurate survival prediction and supports a maximum-safe-resection approach to surgery. *J Clin Oncol* 2014;32:774–82.
13. Chowdhary SA, Ryken T, Newton HB. Survival outcomes and safety of carmustine wafers in the treatment of high-grade gliomas: a meta-analysis. *J Neurooncol* 2015;122:367–82.
14. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T i sur. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7:392–401.
15. Kumar N, Kumar R, Sharma SC i sur. To compare the treatment outcomes of two different target volume delineation guidelines (RTOG vs MD Anderson) in glioblastoma multiforme patients: a prospective randomized study. *Neuro Oncol* 2012;14(suppl 6):vi133–41.
16. Chan JL, Lee SW, Fraass B i sur. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1635–42.
17. Selker RG, Shapiro WR, Burger P i sur. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery* 2002; 51:343–55.
18. Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H i sur. Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:98–105.

19. *Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ i sur.* Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96.
20. *Stupp R, Hegi ME, Mason WP i sur.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459–66.
21. *Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R.* Food and Drug Administration Drug approval summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 2005;11:6767–71.
22. *Malmström A, Grönberg BH, Marosi C i sur.* Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:916–26.
23. *Wick W, Platten M, Meisner C i sur.* Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:707–15.
24. *Roa W, Brasher PM, Bauman G i sur.* Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583–8.
25. *Brandsma D, Stalpers L, Taal W i sur.* Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9:453–61.
26. *Gilbert MR, Wang M, Aldape KD i sur.* Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4085–91.
27. *Kostaras X, Cusano F, Kline GA i sur.* Alberta Provincial CNS Tumor Team. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2014;21:e493–503.
28. *Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A.* Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist* 2014;19:751–9.
29. *Weller M, van den Bent M, Hopkins K i sur.* EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* 2014;15:e395–e403.
30. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers, verzija 2.2014, www.nccn.org.
31. *Stupp R, Brada M, van den Bent MJ i sur.* Pentheroudakis on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:iii93–iii101.
32. *Parvez K, Parvez A, Zadeh G.* The diagnosis and treatment of pseudo-progression, radiation necrosis and brain tumor recurrence. *Int J Mol Sci* 2014;15:11832–46.
33. *Fernandez A, Brada M, Zabulienė L i sur.* Radiation-induced hypopituitarism. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:733–72.
34. *Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC i sur.* Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1168–74.
35. *Alba A, Brandes LN, Tosoni A i sur.* Survival following adjuvant PCV or temozolomide for anaplastic astrocytoma. *Neurooncol* 2006;8:253–60.
36. *Wick W, Hartmann C, Engel C i sur.* NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009;27:5874–80.
37. *van den Bent MJ, Alba A, Brandes M i sur.* Chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31:344–50.
38. *Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB i sur.* Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014;32:783–90.
39. *Rudà R, Bertero L, Sanson M.* Gliomatosis cerebri: a review. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:273.