



Република Македонија
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје
Школа за докторски студии

Игор Стојковски

**Постоперативна хемоирадијација со
единичен целен волумен, наспроти
хемоирадијација со намалување на
целниот волумен во третман на
малигните глиоми**

Докторска дисертација

Скопје

2018

Игор Стојковски

Постоперативна хемоирадијација со единичен целен волумен, наспроти хемоирадијација со намалување на целниот волумен во третман на малигните глиоми

Насловот на тезата е прифатен од Наставно-научниот совет на X-тата редовна седница, одржана на 12.05.2015 година

Благодарност

Посебна благодарност до мојата менторка Проф. д-р Снежана Смичкоска, која е водач низ мојата професионална кариера, која ме научи на азбуката на клиничката онкологија и ми го отвори прозорецот на науката.

Огромна благодарност до Проф. д-р Валентина Крстевска со која ги научив моите први зборови на радијационата онкологија.

Голема благодарност до членовите на комисијата за дадените сугестии со цел подобрување на квалитетот на овој докторат.

Благодарност до моите колеги од УК за Радиотерапија и онкологија за големата помош при спроведување на истражувањето и собирање на податоците за овој докторат.

Посветено на моето семејство.

На Ели, Миа и Кристијан

Листа на кратенки

GLOBOCAN - Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence

WHO - Светска Здравствена Организација (СЗО)

MP - Магнетна резонанца

КТ - Компјутеризирана томографија

EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer – Европска организација за истражување и третман на ракот

RTOG - Radiotherapy Oncology Group – Радиоонколошка група од САД

IAEA - Меѓународна агенција за атомска енергија (МААЕ)

ICRU - Меѓународна комисија за радијациони мерки и единици

IMRT - Радиотерапија со модулиран интензитет

Gy - Греј

NCIC - National Center of Clinical Research Canada – Национален центар за клиничко истражување од Канада

IDH - Isocitrate dehydrogenase

MGMT - Метилација на O⁶-methylguanine-DNA метилтрансферза

iMRI - Интраоперативна магнетна резонанца

CCNU - 1-(2-Chloroethyl)-3-Cyclohexyl-1-Nitrosourea

VMAT - Волуметриски модулирана лаковидна терапија

CGE - Cobalt Gray Equivalent

GTV – Gross Tumor Volume

CTV – Clinical Target Volume

PTV – Planning Target Volume

ESTRO - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

ACROP - Advisory Committee on Radiation Oncology Practice

CAR T - Chimeric antigen receptors - Therapy

ECOG – Eastern Cooperative Group

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine

FLAIR – Fluid attenuated inversion recovery

QoL – Quality of Life

RANO - Response Assessment in Neuro-Oncology - Процена на одговорот во
невроонкологија

Постоперативна хемоирадијација со единичен целен волумен, наспроти хемоирадијација со намалување на целиот волумен во третман на малигните глиоми

Апстракт

Малигните глиоми се најчести примарни тумори на мозок со инциденца од околу 3-4 нови случаи на 100 000 жители. Во Република Македонија, на годишно ниво, се предвидува да се дијагностицираат 219 нови случаи со тумори на мозок (примарни и секундарни), од кои се претпоставува дека околу 80 ќе бидат малигни глиоми. Малигните глиоми се лекуваат со хирургија, по што следува радиотерапија во комбинација со хемотерапија. Постоперативната радиотерапија во комбинација со хемотерапијата го продолжува преживувањето на пациентите со малигни глиоми повеќе од двојно, споредено само со оперативен третман.

Вкупно 90 пациенти со претходно хируршки екстирпирани, хистолошки верифицирани, малигни глиоми беа вклучени во студијата во периодот од февруари 2014 до март 2016 година. Пациентите беа поделени во 2 третмански групи. Во првата група на пациенти (вкупно 47), зрачниот третман беше реализиран со еден зрачен волумен во тек на целиот третман, додека во втората група (43 пациенти) беше направено конусно намалување на зрачниот волумен во последните 8 фракции од зрачниот третман. Препишаната зрачна доза и хемотерапијата во двете групи на пациенти беа идентични и тоа: 60 Gy тотална туморска доза со 2 Gy доза од фракција, вкупно 30 фракции конкурентно со хемотерапија Temozolomide 75 mg/m² секој ден во тек на 42 дена, по што следуваше адјувантна хемотерапија со 150 mg/m² Temozolomide во тек на 5 последователни дена со 23 дена пауза. Циклусот се повторуваше секој 28

ден до остварување на најмногу 12 циклуса на хемотерапија. Одговорот од терапијата беше следен со магнетна резонанца. Пациентите беа снимани на апаратот за магнетна резонанца секои три месеци, сметајќи од последната зрачна сеанса. Степенот на одговор беше евалуиран во согласност со критериумите на процена на одговорот во невроонкологија [Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)]. Преживувањето без прогресија на болеста и вкупното преживување кај пациентите во двете групи беше анализирано според методата на Kaplan-Meier. Споредбата на кривите на преживување беше направена со Log-rank тестот. Со мултиваријантна анализа беше тестирана независноста на оние прогностички фактори чија сигнификантност беше утврдена со униваријантната анализа. Мултиваријантната анализа беше работена со Cox-овиот регресионен модел. За сигнификантна вредност беше земена вредноста на $p < 0,05$.

Споредувањето на едногодишното преживување без прогрес на болеста и вкупното преживување на пациентите третирани во двете групи, не покажа постоење на статистички сигнификантна разлика ($p=0,4745$ и $p=0,6199$). Униваријантната анализа како сигнификантни прогностички фактори за преживувањето без прогресија на болест ги издвои: возраста ($p=0,0029$), градусот на туморот ($p=0,0033$) и бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија ($p<0,0001$). Со униваријантната анализа како сигнификантни прогностички фактори за вкупното преживување беа издвоени: возраста ($p=0,0080$), работниот статус според ECOG ($p=0,0262$), менталниот скор ($p=0,0381$), градусот на туморот ($p=0,0094$), бројот на реализирани циклуси на хемотерапија ($<0,0001$) и нивото на серумските албумини пред почетокот на радиотерапијата ($p=0,0423$). Cox-овата мултиваријантна анализа на прогностичките фактори на преживувањето без прогресија на болеста ги издвои како независни сигнификантни поволни прогностички фактори: градусот на туморот III ($p=0,0034$) и бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија еднаков или поголем од

шест ($p < 0,0001$). Мултиваријатната анализа како независни сигнификантни поволни прогностички фактори за вкупното преживувањето ги издвои: возраста на пациентите помала или еднаква на 60 години ($p = 0,0436$), градусот на туморот III ($p = 0,0191$) и бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија еднаков или поголем од шест ($p < 0,0001$).

Врз основа на добиените податоци при споредувањето на ефикасноста на двете техники на зрачење користени во нашата студија може да се заклучи дека не беше утврдена разлика во однос на преживувањето без прогресија на болеста и вкупното преживување меѓу пациентите во двете третмански групи, што значи дека исходот на пациентите со малигни глиоми кои беа третирани со примена на хемоирадијација не зависеше од начинот на делинеација на целниот волумен, па според тоа не зависеше од тоа дали радиотерапијата беше остварувана со користење на само еден волумен или беше спроведувана со користење на постепено намалување на волуменот.

Дополнителната анализа, како независни прогностички фактори за преживувањето без прогресија на болеста ги издвои градусот на туморот и бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија, додека како независни прогностички фактори за вкупното преживување се издвоија возраста на пациентите, градусот на туморот и бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија. Продолжувањето на адјувантната хемотерапија со повеќе од 6 циклуси може да се смета дека е безбедна постапка што е поврзана со минимални токсични ефекти, а воедно може да оствари позитивно влијание како врз преживувањето без прогресија на болеста така и врз вкупното преживување.

Клучни зборови: малигни глиоми, постоперативна радиотерапија, хемотерапија

Postoperative chemoirradiation with a single target volume versus chemoirradiation with decreasing of the target volume in the treatment of malignant gliomas

Abstract

Malignant gliomas are the most common primary tumors of the brain with an incidence of about 3-4 new cases per 100 000 population. In Republic of Macedonia it is estimated that annually 219 new brain tumor cases will be diagnosed (primary and secondary), and it is assumed that about 80 will be malignant gliomas. Primary treatment of malignant gliomas is surgery, followed by radiotherapy in combination with chemotherapy. Postoperative radiotherapy combined with chemotherapy can increase the survival of patients with malignant gliomas twofold compared to surgery only.

Total of 90 patients with previously surgically extirpated, histologically-verified malignant gliomas, were enrolled in this study from February 2014 to March 2016. Patients were randomized into 2 treatment groups. In the first group of patients (47 in total), radiation therapy was performed with a single radiation volume during the entire treatment, while in the second group (43 patients) a cone-down reduction of radiation volume has been performed during the last 8 fractions of radiation therapy. The prescribed radiation dose and chemotherapy in both groups of patients were identical: 60 Gy total tumor dose with 2 Gy dose per fraction, total of 30 fractions competitively with Temozolomide chemotherapy 75 mg/m² every day for 42 days followed by adjuvant chemotherapy with 150 mg/m² Temozolomide for 5 consecutive days with a 23 day break. The cycle was repeated every 28 days until reaching a maximum of 12 cycles of chemotherapy. The response from the therapy was followed with magnetic resonance imaging, which has been performed every three months, counting from the last radiation session. The extent of response was evaluated according to RANO criteria. Progression free survival and overall survival in patients in both

groups were analyzed according to the Kaplan-Meier method. A comparison of the survival curves was made with the Log-rank test. Multivariate analysis tested the independence of those prognostic factors whose significance was determined by univariate analysis. Multivariate analysis was performed with the Cox regression model. The value of $p < 0,05$ was taken for significance value.

Comparison of the one-year disease free survival and overall survival of patients treated in both groups, found no statistically significant difference, $p=0,4745$ and $p=0,6199$ respectively. Univariate analysis as significant prognostic factors for survival without progression of disease identified following variables: age ($p=0,0029$), tumor grade ($p=0,0033$) and the number of realized adjuvant chemotherapy cycles ($p<0,0001$). With univariate analysis, significant prognostic factors for total survival were following: age ($p=0,0080$), performance status according to ECOG ($p=0,0262$), mental score ($p = 0,0381$), tumor grade ($p=0,0094$), the number of realized chemotherapy cycles ($p<0,0001$) and the level of serum albumin before the start of radiotherapy ($p=0,0423$). Cox's multivariate analysis of the prognostic factors of survival without progression of the disease identified as independent significant beneficial prognostic factors: tumor grade III ($p=0,0034$) and number of realized adjuvant chemotherapy cycles equal or greater than six ($p<0,0001$). Multivariate analysis as independent significant favorable prognostic factors for total survival were: the age of patients less than or equal to 60 years ($p = 0,0436$), tumor grade III ($p = 0,0191$) and the number of realized adjuvant chemotherapy cycles equal or greater than six ($p<0,0001$).

Based on this data it can be concluded that there was no difference in disease free survival and overall survival among patients in both treatment groups, which means that the outcome of patients with malignant gliomas who were treated with chemoradiation did not depend on the size of the target volume, and therefore did not depend on whether radiotherapy was performed using only one volume or was carried out using a cone-down reduction in volume.

Additional analysis of prognostic factors, as independent prognostic factors for disease free survival, highlighted tumor grade and the number of realized cycles of adjuvant chemotherapy, while as independent prognostic factors for overall survival were highlighted the age of patients, tumor grade and number of realized cycles of adjuvant chemotherapy. Prolongation of adjuvant chemotherapy with more than 6 cycles can be considered to be a safe procedure that is associated with minimal toxic effects and can also have a positive impact on disease free survival and on overall survival.

Key words: malignant gliomas, postoperative radiotherapy, chemotherapy

Содржина

1. Вовед.....	17
1.1. Симптоми и фактори на ризик.....	21
1.2. Патогенеза.....	23
1.3. Лекување.....	25
1.3.1 Хирургија.....	26
1.3.2 Радиотерапија.....	29
1.3.3 Хемотерапија.....	34
1.3.4 Антиангиогена терапија.....	41
1.3.5 Имунотерапија.....	42
1.3.6 Комбинирани модалитети на третман.....	43
1.4. Прогноза.....	43
2. Мотив.....	44
3. Цел на истражувањето.....	45
3.1. Примарна цел на истражувањето.....	45
3.2. Секундарни цели на истражувањето.....	46
4. Материјал и методи.....	46
4.1. Идентификација на пациентите.....	47
4.2. Критериуми за вклучување во студијата.....	47
4.3. Критериуми за исклучување.....	47
4.4. Радиотерапија.....	49
4.5. Хемотерапија.....	58

4.6.	Следење на пациентите	59
5.	Статистичка анализа.....	61
6.	Резултати	63
6.1.	Карактеристики на пациентите.....	64
6.1.1	Демографски карактеристики на пациентите	64
6.1.2	Приказ на дистрибуцијата на пациентите според нивната возраст	65
6.1.3	Приказ на карактеристиките на пациентите во рамките на третманските групи.....	67
6.2.	Преживување на пациентите.....	77
6.2.1	Преживување на пациентите во споредуваните групи	78
6.3.	Анализа на прогностичките фактори	80
6.3.1	Полот на пациентите како прогностички фактор	80
6.3.2	Возраста на пациентите како прогностички фактор	82
6.3.3	Работниот статус според ECOG како прогностички фактор.....	83
6.3.4	Менталниот скор на пациентите како прогностички фактор	85
6.3.5	Локализацијата на туморот како прогностички фактор.....	86
6.3.6	Градусот на туморот како прогностички фактор.....	88
6.3.7	Времето од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата како прогностички фактор	90
6.3.8	Бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија како прогностички фактор	91

6.3.9	Нивото на серумските албумини пред почетокот на хемоирадијацијата како прогностички фактор.....	93
6.4.	Резултати од униваријантната анализа на сите испитувани прогностички фактори.....	95
6.5.	Мултиваријанта анализа на сигнификантните прогностички фактори	96
6.6.	Тромбоцитопенијата како хематолошки токсичен ефект	98
7.	Дискусија.....	100
7.1.	Споредба на двете зрачни техники.....	100
7.2.	Полот на пациентите.....	104
7.3.	Возраста на пациентите	105
7.4.	Работниот статус според ECOG.....	107
7.5.	Менталниот скор на пациентите.....	109
7.6.	Локализација на туморот.....	110
7.7.	Градус на туморот	111
7.8.	Времето од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата како прогностички фактор.....	112
7.9.	Влијанието на бројот на аплицирани циклуси на адјувантна хемотерапија на преживувањето на пациентите.....	114
7.10.	Нутритивниот статус (албуминемија)	115
7.11.	Современи терапевски модалитети	117
7.12.	Поглед кон иднината и новите модалитети на третман.....	118
7.12.1	Стереотактична радиохирургија.....	118

7.12.2	Брахитерапија.....	120
7.12.3	Терапија со забрзани честички.....	121
7.12.4	Тумор третирачки полиња (ТТФ).....	123
7.12.5	Фотодинамична терапија	125
7.12.6	Вакцини.....	125
7.12.7	Каде сме денес и каде одиме?.....	127
8.	Заклучок.....	134
9.	Литература.....	136

1. Вовед

Малигните глиоми се најчести примарни тумори на мозок со инциденца од околу 3-4 нови случаи на 100 000 жители според GLOBOCAN (1).

Според GLOBOCAN, во Република Македонија на годишно ниво се предвидува да се дијагностицираат 219 нови случаи со тумори на мозокот (примарни и секундарни), од кои се претпоставува дека околу 80 ќе бидат малигни глиоми.

Малигните глиоми морфолошки се групираат според последната класификацијата на WHO (World Health Organization - Светската Здравствена Организација) од 2016 година. Според оваа класификација во малигни глиоми се вбројуваат: глиобластомите (WHO градус IV), анапластичните астроцитомии (WHO градус III), мешаните анапластични олигоастроцитомии (WHO градус III) и анапластичните олигодендроглиомии (WHO градус III) (2).

Дијагнозата најчесто се поставува со клинички преглед, кој секогаш треба да биде пропратен со сликовна дијагностика која вклучува магнетна резонанца (MP) или компјутеризирана томографија (КТ)(3). Терапијата се состои од повеќе модалитети на третман (мултимодална) и најчесто се состои од оперативен третман, доколку клиничката ситуација тоа го дозволува, по што следува радиотерапија во комбинација со хемотерапија (4).

Постоперативната радиотерапија во комбинација со хемотерапијата го продолжува преживувањето на пациентите со малигни глиоми повеќе од двојно, споредено само со оперативен третман (4-6). Вредноста на улогата на постоперативната радиотерапија е потврдена во голем број студии, кои во денешно време имаат и историска вредност (7,8).

Квалитетот на живот кај пациентите со малигни глиоми е директно поврзан со обемот на хируршкиот зафат, кој зависи од големината на лезијата во мозокот. Нарушувањето на когнитивните функции на пациентите зависи како од оперативниот зафат така и од големината и интензитетот на радијационото оштетување на мозокот, што е поврзано со начинот на дефинирање на целните волумени и волумените на органите од ризик (9).

Обемот на целните третмански волумени директно зависи од градусот на промената и од протоколот за контурирање на манифестниот туморски волумен (10,11).

Во светот базично постојат две истражувачки групи кои ја проучуваат улогата на радиотерапијата, како и комбинацијата на радиотерапијата со другите третмански модалитети кај пациентите со глиоми со висок градус, и тоа: EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Европска организација за истражување и третман на ракот) и RTOG (Radiotherapy Oncology Group – Радиоонколошка група од САД).

Овие две истражувачки организации, EORTC и RTOG, ги спроведуваат студиите независно една од друга или соработуваат со здружување во колаборациски групи помеѓу себе или со други истражувачки организации.

Исто така и Меѓународната агенција за атомска енергија (IAEA¹) спроведува клинички студии во кои најчесто ги адресира проблемите и дилемите на земјите во развој, кои имаат лимитирани ресурси. Една од овие студии направи споредување на 2 кратки режими на палијативен зрачен третман кај пациентите со глиобластоми. Во

¹ IAEA-International Atomic Energy Agency

студијата на IAEA публикувана во 2015 година, краткиот режим на радиотерапија во тек на 5 консекутивни денови може да се биде стандарден третман при палијација кај постарите пациенти и пациентите со понизок работен статус (12).

Во текот на последните 20 години со рутинското воведување на компјутеризираната томографија и магнетната резонанца во дијагнозата и планирањето на зрачниот третман, направен е “револуционерен” чекор кон визуелизирање на туморскиот процес во мозокот, како и на дефинирање и специфицирање на зрачната доза во целните волумени и во волумените на органите од ризик. Овој процес направи историски чекор од ирадијација на цел мозок, преку ирадијација на одредена регија на мозокот, сè до специфицирање на точната зрачна доза во одреден строго дефиниран волумен, како и специфицирање на хомогеноста на зрачната доза во рамките на целниот и волумените на органите од ризик (13).

За ова да се постигне во рамките на Меѓународната комисија за радијациони мерки и единици (ICRU), поставени се унифицирани стандарди и препорачано е изнаоѓање на заеднички јазик за да се разменуваат информации, не само помеѓу истражувачките групи, туку и во рутинската пракса за соодветно да се соопштува радијационата доза при спроведување на тродимензионалната конформална радиотерапија. Овие заклучоци и препораки се публикувани во ICRU извештајот бр.50 и бр.62 од 1993 и 1999 година (14,15).

Со воведување на новите, високо конформални техники, како радиотерапијата со модулиран интензитет (IMRT), се јавила потреба од подетално специфицирање на зрачната доза во целните волумени и органите од ризик, па така во 2010 година публикуван е ICRU извештајот бр.83 (16).

Сите овие сознанија следени од технолошкиот напредок, со воведување на современи дигитални акцелератори и со прецизирање на геометријата на зрачниот сноп, како и можноста пациентот прецизно да се позиционира и имобилизира во третманска позиција, придонесоа да се напушти концептот “цел мозок” или “мозочна хемисфера” во спроведување на радиотерапијата кај малигните глиоми, и се помина кон концепт на дефинирање на зрачна доза во строго дефиниран волумен (PTV – планиран целен волумен).

Протоколите за зрачен третман на RTOG поддржуваат “конусно редуцирање” на целниот волумен во втората фаза од третманот (17) додека протоколите на EORTC не поддржуваат намалување на целниот волумен, односно целиот третман се остварува со ирадијација на еден целен волумен (18). Поради тоа што дефинирањето и ширината на целниот волумен се базира на сликите на предоперативната и/или постоперативната магнетна резонанца во T2 или T1 секвенца, финално добиениот зрачен волумен може значително да се разликува, но во некои клинички ситуации разликата на волумените може да биде минимална (19).

Радијационото оштетување на мозочното ткиво директно зависи од волуменот на мозокот кој добил висока зрачна доза, па според тоа, теоретски намален зрачен волумен би довел до помала зрачна повреда на мозочното ткиво, а со тоа и до намалување на веројатноста од нарушување на когнитивните функции кај пациентите со глиоми со висок градус кои преживуваат подолго (20,21).

Предизвикот на современата радијациона онкологија во третманот на малигните глиоми, подразбира продолжување на преживувањето со истовремено минимално нарушување на квалитетот на живот. Студиите во кои со наголемување на зрачната доза над 60 Gy е направен обид да се подобрат резултатите од лекувањето, не дале

задоволителни резултати и согласно тоа во современите радиотераписки протоколи зрачната доза е ограничена на 60 Gy со дневна доза од 1,8 -2 Gy (22).

Комбинацијата на радиотерапија и хемотерапија е стандарден третмански модалитет. Во студијата на Stupp и соработниците од 2005, како и во 5-годишната анализа на EORTC и NCIC (National Center of Clinical Research Canada – Национален центар за клиничко истражување на Канада), потврдена е улогата на хемотерапијата со Temozolomide кој се применува конкурентно во тек на радиотерапијата, по што следува негова примена како адјувантна хемотерапија во тек на 12 до 18 месеци. Во повеќе објавени студии додавањето на нови агенси, како што е Bevacuzimab-от, како и менувањето на дозните режими на Temozolomide-от (на пример метрономскиот режим на Temozolomide) не ја потврдија предноста над комбинацијата од Temozolomide во стандарден дозен режим со радиотерапија (5,6,23–27).

Овој комбиниран режим на лекување е стандарден пристап во современиот третман на малигните глиоми по оперативниот третман и се смета за камен темелник на современите водичи и препораки засновани на медицината базирана на докази (28–33).

1.1. Симптоми и фактори на ризик

Најчестите симптоми кај пациентите се неспецифични и се манифестираат како главоболка и гадење, кое исто така може да биде придружено со повраќање, епилептични напади, како и губење на меморијата, дезориентација, моторна дисфункција која може да биде во вид на лесни парези и парестезии до целосни плегии, па дури во некои случаи и церебрална кома (34).

Епилептичните напади кај пациентите со малигни глиоми се сметаат и за прогностички знаци. Појавата на епилептични напади се смета за поволен прогностички знак, кој има позитивен ефект на преживувањето, поради тоа што може да доведе рано предупредување за постоење на тумор на мозокот (35,36).

Причината за појава на малигните глиоми и понатаму останува непозната. Најчесто појавата на малигните тумори на мозокот е спорадична, без некоја генетска предиспозиција. Конзумацијата на алкохол, пушењето цигари и исхраната која е базирана на црвено и/или процесирано (конзервирано) месо не го зголемува ризикот за појава на малигни глиоми (37–39).

Улогата на електромагнетните бранови на појава на тумори на мозокот, што вклучува и користење на мобилните телефони, беше доста контроверзна, посебно во периодот на почетокот на масовната употреба на овие уреди. Во почетокот на 90-тите години од минатиот век беа направени повеќе епидемиолошки студии кои не го потврдија зголемениот ризик од употреба на мобилните телефони (40–43).

Постои позитивна асоцираност на појава на тумори на мозокот и јонизирачката радијација, експонираност на некои групи на вируси, како и поврзаност на експозиција на поливинилхлоридот и деривати на поливинилхлоридот, кој се користи во градежништвото, со зголемениот ризик за појава на тумори на мозокот. Исто така постои и позитивна асоцираност со експонираноста на олово и тумори на мозокот (44–47).

Во литературата постои податок за поврзаноста на туморите на мозок и маларијата. Постојат студии кои сугерираат дека маларичниот комарец (*Anopheles maculipennis*), може да пренесе исто така и вируси или други агенси, кои може да доведат до појава на глиобластом (48). Исто така постои поврзаност помеѓу синдромот

на хиперсензибилност, предизвикан од хуманиот херпес вирус 6 (HHV-6) и зголемената инциденца на појава на малигни тумори на мозокот (49).

Останати фактори на ризик за појава на малигни тумори на мозок претставуваат: **полот**, почести се кај мажите отколку кај жените; **возраста**, туморите се почести кај лица постари од 50 години; **расата**, почесто се појавуваат кај белците; зголемена е честотата на појавување кај пациентите со некое генетско пореметување (**неурофиброматоза, туберозна склероза, Von Hippel-Lindau синдром, Li-Fraumeni – синдром и Turcot синдром**), како и кај пациенти кои претходно се оперирани од глиоми со низок градус, како и кај пациентите кај кои била спроведена радиотерапија во регијата на краниумот во раната возраст, како на пример аденоми на хипофизата или профилактична кранијална радијација (50–52).

1.2. Патогенеза

Малигните глиоми се карактеризираат со присуство на мали зони на некротизирано ткиво, кое е опкружено со анапластични клетки. Карактеристиките, како и присуството на хиперпластични крвни садови, го разликуваат глиобластомот од туморите со WHO градус 3, кои ги немаат овие карактеристики (2).

Глиобластомите имаат побрз раст од глиомите со градус 3, најчесто се формираат во белата маса од церебелумот, растат брзо и можат да пораснат многу големи пред да манифестираат симптоми. Глиобластомите пак кои алтерираат од диференцијација на астроцитомите со низок градус, или пак анапластични астроцитомите кои се дефинираат како **секундарни глиобластоми**, се почести кај помладите. Средната возраст на пациентите со секундарни глиобластоми е помала, 45 години наспроти средна возраст од 62 години кај новодијагностицираните глиобластоми (53).

Малигните глиоми можат да се прошират кон менингиите или коморните сидови, што доведува до појава на високи концентрации на протеини во цереброспиналната течност (>100 ml/dL) како и на плеоцитоза, најчесто на лимфоцити. Малигните клетки многу ретко можат да се прошират во рбетниот мозок или пак да предизвикаат глиоматоза. Појавата на метастази од малигните глиоми, надвор од централниот нервен систем, е исклучително ретко, но не и невозможно (54,55).

Во групата малигни глиоми спаѓаат глиобластомите (WHO градус IV), анапластични астроцитомите (WHO градус III), мешани анапластични олигоастроцитомите (WHO градус III) и анапластични олигодендроглиоми (WHO градус III) (2).

Глиобластомите, според последната WHO класификација, се поделени врз основа на IDH² мутацијата на:

1. Глиобластом IDH – див тип (околу 90% од случаите), што одговара најчесто на примарен, односно “*de novo*” глиобластом и доминира кај пациенти постари од 55 години.

2. Глиобластом – IDH – мутиран (околу 10% од случаите), што пак одговара на таканаречени секундарни глиобластомите со претходна историја на глиоми со низок градус и најчесто се јавува кај помлади пациенти (56).

3. Глиобластом NOS³, дијагноза која е резервирана за оние тумори кај кои IDH евалуацијата не била направена (57).

Дефиницијата за целосна IDH евалуација може да се разликува кај постарите пациенти. Што се однесува до глиобластомите кај возрасните, глиомите со WHO

² IDH - Isocitrate dehydrogenase

³ NOS - No otherwise specified

градус II и III, како и кај дифузните глиоми, IDH секвенционирањето е многу високо препорачливо. Постоенето на негативна R132H, IDH1 имунохистохемија, кај пациентите кои се постари од 55 години, може да има прогностичко значење, а во блиската иднина, во некои случаи може и да доведе до промена на терапијата (58,59).

Во последната класификација додадена е и уште една привремена варијанта: епителијален глиобластом, кој ги спојува гигантоцелуларните глиобластоми и глиосаркомите во групата на IDH – див тип на глиобластом.

Епителоидните глиобластоми имаат големи епителни клетки со изобилие на еозинофилна цитоплазма, везикуларен хроматин и проминентни нуклеотиди, кои често личат на меланомски клетки и се карактеристични за помладата популација, деца и адолесценти.

Исто така во последната класификација додаден е и глиобластомот со примитивна неуронална компонента, кој има карактеристика за дисеминација по краниоспиналната течност (60). Од клиничка гледна точка можно е овој субтип да се третира со краниоспинална радиотерапија за да се контролира дисеминацијата, слично како што се третираат медулобластомите (61).

Микроцелуларниот глиобластом и гранулоцитниот глиобластом се субтипови кои често имаат EGFR амплификација и лоша прогноза, дури и во отсуство на микроваскуларна пролиферација или некроза.

1.3. Лекување

Лекувањето на малигните глиоми е мултидисциплинарно и бара спроведување на третман во специјализирани центри со големо кумулирано искуство. Во тимот кој учествува во дијагноза, третман и следење на пациентите со малигни глиоми треба да

бидат вклучени радиолози, неврохирурзи, невролози, онколози, психолози како и експерти за палијативна нега. Мултидисциплинарниот третман е внесен во сите меѓународни и национални водичи на медицината базирана на докази и е есенцијален за соодветно лекување на оваа група на пациенти (28,29,66,30–33,62–65). Во една студија од 2003 година, третманот на пациенти со малигни глиоми во центри кои имаат голем обем на пациенти (специјализирани центри) е со помала стапка на хируршки компликации и подолго преживување, кое индиректно доведува до пониска тотална цена на чинење на третманот (67).

1.3.1 Хирургија

Хирургијата е најчесто иницијален терапевтски модалитет кој има за цел отстранување на туморот, како и обезбедување на примерок од туморот заради хистопатолошка дијагноза. Ресекцијата на туморот исто така може да има и прогностичко значење, врз основа на големината и типот на хируршката ресекција. Секогаш е потребно да се проба да се постигне максимална туморска ресекција, но да се има во предвид дека не треба да се компромитираат невролошките функции со екстензија на самата ресекција (68).

Максималната безбедна ресекција на туморот се смета дека има влијание, како врз целокупното преживување така и врз локалната рецидивност. Користењето на напредните сликовни модалитети како на пример iMRI (интраоперативна магнетна резонанца) и интраоперативната навигација, може да има влијание врз зачувување на невролошките функции, но и врз подобрување на квалитетот на живот на пациентите со малигни глиоми (69–73).

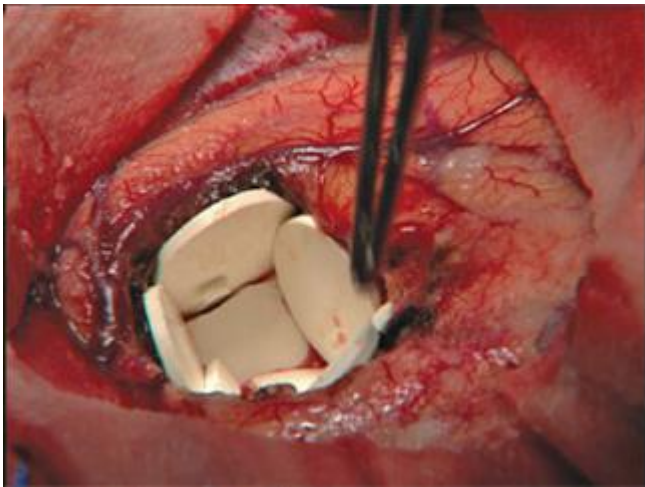
Во една мета-анализа, публикувана во 2016 година, употребата на iMRI во клиничката пракса може да резултира со продолжено време до прогресија, но нема сигнификантно влијание врз целокупното преживување (74).

Радикалитетот на хируршкиот третман зависи од многу различни фактори, но во пракса се користат најчесто критериумите на Shinoda, публикувани 2001 година, според кои пациентите може да се поделат во 3 групи (стадиуми) погодни за ресекција. Во првиот стадиум спаѓаат пациентите кај кои треба да се спроведе максимален радикален третман. Во вториот стадиум спаѓаат пациенти кај кои е потребно спроведување на радикален третман, но со големо внимание и потреба за претходно предоперативно планирање врз основа на сите достапни сликовни модалитети. Ова се однесува особено за тумори кои се наоѓаат до критичните зони, при што хируршкиот третман може да доведе до сериозни невролошки дефицити кои можат да влијаат значително врз квалитетот на живот на пациентите. Во третиот стадиум припаѓаат оние тумори кај кои тотална хируршка ресекција не се препорачува (75).

Периоперативно поставување на т.н. “вафли” од биодеградибилен ко-полимер импрегнирани со Carmustine (Gliadel^{®4}) може да има позитивен ефект на преживувањето. Во една мета-анализа од 2016 година направен е преглед на вкупно 11 студии во кои се третирани вкупно 411 пациенти кај кои бил аплициран Gliadel[®] плус стандардна постоперативна хемоирадијација со Temozolomide. Анализата на преживување на пациентите покажала дека средното преживување може да биде продолжено за 3 до 4 месеци кај пациентите кај кои биле поставени т.н. “вафли” (76).

На слика 1 и 2 прикажан е начинот на поставување на Gliadel[®] “вафлите”.

⁴ Gliadel – е заштитено име на компанијата Eisai



Слика 1. Поставување на Gliadel “вафли”. Фотографија на Henry Brem, Џон Хопкинс, Школа за медицина. Превземено од <http://gliadel.com> (77).



Слика 2. Поставување на Gliadel “вафли”. Фотографија на Henry Brem, Џон Хопкинс, Школа за медицина. Превземено од <http://gliadel.com> (77).

1.3.2 Радиотерапија

Првите искуства со постоперативна радиотерапија кај малигните глиоми датираат од пред 60-тите години од минатиот век и се главно едно-институционални прикази на серии на пациенти, кои покажуваат различни искуства и режими на спроведување на радиотерапијата. Во некои од овие студии се користени субтерапевтски дози (<2000 cGy) (7,78,79).

Прва голема серија во која се сугерира дека постоперативната радиотерапија може да има влијание на продолжување на преживувањето е објавена во 1966 година, каде е споредено времето на преживување на две групи на пациенти со малигни глиоми, кај кои била спроведена радиотерапија во првата група со доза поголема или еднаква на 3500 R, додека во втората група пациентите примиле доза помала од 3500 R. Во групата што примила зрачна доза поголема од 3500 R, опсервирано било зголемено преживување (7).

Радиотерапијата кај ново - дијагностицираните пациенти со малигни глиоми се покажала ефикасна во многу рандомизирани студии, и претставува третман кој е камен темелник на лекувањето на малигните глиоми со децении. Покрај радиотерапијата правени се обиди да се подобри преживувањето со додавање на различни супстанции заедно со зрачната терапија, но без некои сериозни резултати се до студијата на Stupp која покажала ефикасност на конкурентниот, а потоа адјувантиот Temozolomide во продолжување на преживувањето, која денеска претставува стандардна терапија (31,80).

Факт е дека радиотерапијата во третманот на малигните глиоми се користи со децении, но сепак и денеска постојат бројни контроверзии во нејзината употреба, како во постоперативниот третман, така и при примена на радиотерапијата кај

рецидивантната болест. Една од најстарите контроверзии е и начинот и методологијата на делинеација на третманските волумени кај овие пациенти, а контроверзно е и времето на отпочнување на хемотерапијата, дозите и режимите на фракционирање.

a Радиотерапија – дози

Постои највисоко ниво на доказ за бенефитот од радиотерапијата при третманот кај ново-дијагностицираните малигни глиоми, докажана во бројни рандомизирани контролирани студии. Повеќето од студиите ги комбинираат WHO градусот 3 и 4, иако поголемиот број на пациенти во студиите е со WHO градус 4 (81).

Во една од најстарите рандомизирани студии од 1976 година каде биле рандомизирани вкупно 63 пациенти во 3 групи, радиотерапија со доза од 50 Gy во 25-28 фракции, само хемотерапија со Lomustine (CCNU) и комбинација на CCNU и радиотерапија, покажала средно преживување од 11 месеци во групата на пациенти третирани само со радиотерапија, 12 месеци кај пациентите третирани со комбинација на радиотерапија и хемотерапија и само 6 месеци кај пациентите третирани само со CCNU (82).

Стандардната доза од 60 Gy во 30 фракции се заснова на ретроспективна анализа на три проспективни клинички студии, кои сугерирале однос на доза-одговор помеѓу 50 и 60 Gy (83).

Обидите за зголемување на дозата со конвенционалната дво-димензионална радиотерапија, тродимензионална конформална радиотерапија и/или некој од дериватите на тродимензионалната конформална радиотерапија, како радиотерапијата со модулиран интензитет (IMRT), или волуметриски модулирана лаквидна терапија (VMAT), како и брахитерапија и радиохирургија, не допринеле до подобрување на

контролата и до зголемување на преживувањето кај пациентите со малигни глиоми (84–89).

Студијата на ескалација на дозата со протони до 90 CGE (Cobalt Gray Equivalent) и акцелериран третман (скратено време на третман), ја намалило централната рецидивантност и било асоцирано со подобро преживување споредено со историската ретроспективна контрола на пациентите, но вредноста на овој тип на спроведување на терапија не била истражувана во рамките на рандомизирани студии (90).

Денес како стандардна зрачна доза која треба да ја прими туморот или PTV, се смета дозата од 54-60 Gy со дневна доза по фракција од 1,8 до 2 Gy (28). Зрачниот режим од 50 Gy во фракции од 1,8 Gy, бил подобар и од најдобрата супортивна нега кај пациентите постари од 70 години. Пациентите со полоши прогностички фактори, дефинирани со возраста и работниот статус или и двата фактори заедно, денес можат да бидат третирани со хипофракционирана радиотерапија, на пример со 40 Gy во 15 фракции или пак 25 Gy во 5 фракции (12). Кај постарите пациенти кај кои нема метилација на туморскиот промотор MGMT, кратките режими може да имаат мала предност во однос на долгите режими (91). Акцелерираните режими на хиперфракционирање, или пак режимите на хипофракционирање, како и брахитерапијата, радиохирургијата или пак спроведувањето на стереотактичен буст не ја покажале супериорноста на стандардната фракционирана радиотерапија во однос на преживувањето на пациентите, но според некои автори може да имаат влијание на квалитетот на животот (92).

Според ESTRO-ACROP препораките за делинеација и третман на глиобластомите, златен стандард на фракционирање е доза од 60 Gy, дадена во вкупно

30 фракции од по 2 Gy. Кај пациенти постари од 70 години, за соодветни се сметаат и хипофракционирани режимите, како на пример 40 Gy дадени во 15 фракции од 2,67 Gy или пак 34 Gy дадени во 10 фракции од 3,4 Gy. Врз основа на податоците од фаза II студијата, се користи и зрачен режим со доза од 30 Gy во фракции од 5 или 6 Gy секој втор ден. Овој режим се користи во Обединетото Кралство и во некои европски земји. Во Скандинавската студија, постарите пациенти третирани со доза од 60 Gy во шест недели имале полош исход на болеста, отколку тие третирани со кратки хипофракционирани режимите (11,91).

Во фаза 3 студијата на IAEA публикувана во 2015 година, во која биле вклучени постари пациенти и пациенти со низок работен статус, не постои разлика во преживувањето, времето до прогресија на болеста, како и квалитетот на живот на пациентите кои биле третирани со краток неделен режим со зрачна доза од 25 Gy во 5 фракции, наспроти пациентите третирани со доза од 45 Gy во 15 зрачни фракции, третирани во текот на 3 недели (12,21).

б Радиотерапија – волумени

Радиотерапевтските волумени најчесто ја вклучуваат T1 засиленоста на сигналот со додавање на безбедносна маргина од 2-3 см на аномалиите на FLAIR (Fluid Attenuation Inverse Recovery) MR секвенцата.

Ирадијацијата на малигните глиоми е докажано дека има корист како самостоен модалитет на третман или во комбинација со хемотерапијата (93).

Делинеацијата на клиничките целни волумени, која се базира на предоперативна и/или постоперативна магнетна резонанца е опишана во повеќе клинички упатства за делинеација. Упатствата публикувани во 2016 година се базираат

на симулација на третманот со компјутеризирана томографија и фузионирање со магнетна резонанца. (11,28,29,31–33,66).

Според препораките на ESTRO-ACROP потребно е да бидат запазени следниве практични препораки за најдобро да биде дефинирана дозата која треба да ја прими целниот волумен и дозата која треба да биде испорачана во критичните органи:

- Имобилизација со термопластична маска
- Симулација на третманот со апарат за компјутеризирана томографија со дебелина на пресек од 1-3 мм
- Фузионирање со постоперативна магнетна резонанца (MP) направена најмногу 2 недели пред КТ симулацијата
- Постоперативна MP 72 часа по хирургијата може да се искористи за да се процени големината на ресекцијата, додека предоперативната MP помага за интерпретација на постоперативните слики, а воедно обезбедува информација за проширеноста на туморот пред оперативниот третман.
- GTV се дефинира како промена на T1-контрастната секвенца на MP (кај пациенти кај кои била направена само биопсија) и/или оперативниот кавитет заедно со резидуалниот тумор кој ретенира контраст, доколку постои.
- GTV се експандира со маргина од 20 mm, за да се генерира CTV, со тоа што се доуредува за да се земат во предвид анатомските бариери за ширење на туморот
- Вклучување на T2/FLAIR абнормалностите во CTV е оставено на избор, но не се препорачува рутински.
- Маргината на CTV кон PTV е зависна од институцијата и се базира на мерење на релокацијата на пациентот и останати грешки. Се базира на прецизноста на фиксацискиот систем, како и верификација на позиционирањето на пациентот.

Во отсуство на вредност специфична за институцијата, се препорачува оваа вредност да изнесува 3-5 mm. Доколку се користи IGRT техника, како лимит треба да се земе најмалата вредност.

- Изборот на техника, 3D-CRT/IMRT/VMAT, е во зависност од комплексноста на целниот волумен, како и близината на органите од ризик.
- Стандардната доза кај пациенти со добар работен статус е 60 Gy во 30 фракции од по 2 Gy во комбинација со Temozolomide. Кај постарите пациенти може да се користат хипофракционирани режими, со тоа што треба да се користат дефиниции на целните волумени, како при нормофракционирана радиотерапија (11).

Шематскиот дијаграм за делинеирање преземен од ESTRO-ACROP препораките е прикажан на слика бр. 19 (11).

1.3.3 Хемотерапија

Улогата на хемотерапијата во третманот на малигните глиоми е потврдена во повеќе студии низ историјата, како што е студијата на Raegan од 1976 година (82). Во една мета-анализа објавена во Lancet во 2002 година, пред „ерата“ на temzolomide била направена анализа на индивидуалните податоци од 12 клинички студии со вкупно 3004 пациенти и било утврдено сигнификантно подобрување на преживувањето кај пациентите третирани со хемотерапија. Во оваа мета-анализа не бил анализиран квалитетот на живот на пациентите. Иако подобрувањето на преживувањето било сосема мало, сепак заклучокот од оваа студија е дека треба и понатаму да се поддржуваат истражувањата на ова поле (94). Сличен заклучок е изведен и од една публикација од 2005 година во која била направена анализа на третманските групи во 220 клинички студии кај пациенти со малигни глиоми, со вкупно 17213 пациенти третирани во 337 третмански групи (95).

Хемотерапијата, иако рутински аплицирана, во клиничката пракса не била преферирана, како од страна на пациентите, така и од страна на клиничките онколози, поради релативното големата токсичност, а воедно маргиналниот клинички бенефит од хемотерапијата (82,94–96).

Ерата на современата хемотерапија отпочнува со студијата на Stupp, објавена во New England Journal of Medicine во 2005 година, каде е докажан бенефитот на терапијата со Temozolomide во третманот на глиобластомите (5).

a Temozolomide во третманот на малигните глиоми

Комбинацијата на хемотерапија со радијација сигнификантно го подобрува клиничкиот исход кај пациентите со солидни тумори (97). Комбинацијата на temozolomide (хемотераписки агенс кој се аплицира орално во форма на капсули) со радијацијата покажа дека го подобрува преживувањето кај пациентите со глиобластоми (5).

Кај пациентите со глиобластоми во литературата се наведени повеќе причини за лоша прогноза, кои можат во глобала да се резимираат во три точки (98,99,108–115,100–107).

Прво: Системското ширење (метастазирање) е исклучително ретко, туморските клетки го инфилтрираат околниот мозочен паренхим, со што ја лимитираат можноста за оперативен третман (ресекција).

Второ: Хематоенцефалната бариера преставува пречка за соодветно внесување и/или постигнување на терапевска концентрација на лековите во мозочниот паренхим воопшто, што секако ги вклучува и хемотерапевтските агенси, посебно во региите каде перзистира мозочниот тумор. Само релативното малите и лиофилните молекули (како

што е на пример нитрозоуреата), се во можност да ја поминат хематоенцефалната бариера за да стигнат до нивната цел. Иако ретенцијата на контрастот при сликање со магнетна резонанца и компјутеризирана томографија покажува парцијално нарушување на хематоенцефалната бариера, ова претставува само дел од дифузно инфилтрираните тумори.

Трето: Глиобластомите се резистентни на поголемиот број на цитотоксични агенси, а воедно и одговорите од хемотерапијата се краткотрајни, а развојот на резистентноста е во директна врска со генетската трансформација на карактеристиките на туморската хетерогеност. Експресијата на метилгванин трансферазата (MGMT) се смета како главен механизам за развој на резистентноста на овој тумор на агенси како што се нитрозоуреата, Temozolomide и прокарбазинот (116).

Temozolomide претставува орален алкилирачки агенс кој брзо се апсорбира и спонтано се конвертира во активен метаболит, МТГС. Максималната концентрација во плазмата се постигнува за 30-90 минути по оралната апликација, додека полуживотот во плазмата е околу 2 часа. (117)

Повторувањата дневна апликација на temozolomide покажала подобра ефикасност отколку единична администрација и 5 дневниот дозен режим со единична апликација во текот на 5 консекутивни денови е одбран како најсоодветен за понатамошно испитување во клиничките студии. Неколку фаза 2 студии биле спроведени кај анапластичните глиоми (WHO – III) и кај глиобластомите (WHO – IV) при што била демонстрирана стапка на одговор од 35% кај анапластичните астроцитомии, додека кај глиобластомите стапката на одговор била од 5-8% (118,119).

Оралната форма на администрација на temozolomide дава можност да се евалуираат различни режими на апликација на лекот, како на пример алтернативните и

режимите на континуирана администрација. Ваквите режими се испитувани во повеќе клинички студии (120,121).

Пациентите обично добро го толерираат temozolomide. Најчести несакани ефекти се гадењето и повраќањето, како и констипација и ефект на замор, кои најчесто лесно можат да се контролираат со стандардната антиеметска терапија. Некумулирачка миелосупресија, посебно тромбоцитопенија, се јавува 3-4 недели од почетокот на третманот, и е со најсериозна, а понекогаш и дозно лимитирачка токсичност, која се забележува кај помалку од 10% од пациентите (6,120–122).

Првата пилот студија на комбинација на temozolomide со радиотерапија кај пациентите со новодијагностицирани глиобластоми датира од 2002 година. Протоколот на третман се состоел од хируршки третман со максимална ресекција или пак биопсија по што следувала радиотерапија (30 фракции од по 2 Gy). Temozolomide бил администриран конкуретно, за време на целиот третман и бил администриран дневно, околу 1 час пред радиотерапијата, или пак наутро во деновите кога немало зрачење. По ова кај пациентите биле спроведени дополнителни шест курса на хемотерапија со temozolomide (слика 3). За време на радиотерапијата, дозата на temozolomide била 75 mg/m^2 , додека по завршување на зрачната терапија, адјувантната или терапија на одржување била $150\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ дневно во тек на 5 консекутивни дена (123).

Chemoradiotherapy for Glioma

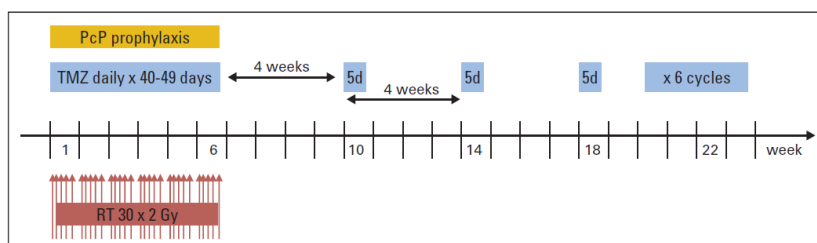


Fig 1. Standard therapy of glioblastoma. Temozolomide (TMZ) at a dose of 75 mg/m² is administered daily 1 hour before radiation therapy (RT; in the morning on days without RT) for 40 to 49 days. Then, TMZ is administered for 5 days every 4 weeks, at a dose of 200 mg/m² (150 mg/m² in cycle 1). *Pneumocystis* (PcP) pneumonia prophylaxis is recommended during the concomitant TMZ/irradiation, or if lymphocyte counts reach less than 500/mm³.

Слика 3. Шематски приказ на протоколот за хемоирадијација со temozolomide (6)

Во оваа студија биле вклучени вкупно 64 пациенти и средното преживување било 16 месеци, а две годишното преживување било 31%. Охрабрувачките резултати на оваа студија придонеле за иницирање на поголема мулти-институционална студија организирана од EORTC⁵ и NCIC⁶.

Во оваа студија вкупно биле рандомизирани 600 пациенти, поделени во две групи. Пациентите биле рандомизирани за да примаат само стандардна радиотерапија, или пак стандардна радиотерапија со конкурентна хемотерапија со temozolomide, по што следувала адјувантна хемотерапија со temozolomide. Пациентите кои биле иницијално третирани само со радиотерапија (но можеле да примаат temozolomide или друга хемотерапија при прогресија), имале средно преживување од 12 месеци, споредено со 15 месеци преживување, кај пациентите третирани со конкурентна и адјувантна хемоирадијација со temozolomide. Уште поважно било дека 2 годишното преживување било само 10% кај пациентите третирани само со радиотерапија, наспроти 26% кај пациентите третирани со комбинација на радиотерапија и

⁵ EORTC - European for Research and Treatment of Cancer

⁶ NCIC – National Cancer Institute of Canada

temozolomide. Резултатите од оваа студија (5) се во согласност со претходните пилот и фаза 2 студии (123,124).

Кај пациентите кај кои MGMT е метилиран во субанализата на групата која била третирана со temozolomide и радиотерапија, видно е две годишно преживување од 46%, наспроти 23% кај пациентите во третманската група која не примала temozolomide (125).

Според ова јасно е дека постои субпопулација на пациенти, кај кои постои голема корист од терапијата со temozolomide. За целата група користа е релативно скромна, само 2,5 месеци разлика во средното преживување (14,6 наспроти 12,1 месец) и 1,9 месеци разлика во средното време до прогресија (6,9 наспроти 5,0 месеци) помеѓу двете третмански групи. Околу 70% од пациентите во групата само со радиотерапија биле третирани со хемотерапија при рецидив, од кои 60% примале temozolomide, што подразбира дека околу една четвртина од пациентите иницијално третирани без хемотерапија, откако рецидивирале примале temozolomide. Поради ова денес во клиничката пракса, повеќето онколози ги третираат пациентите со temozolomide до една година, предвидувајќи неизбежна рецидивантност.

Обидите да се подобри иницијалната терапија кај пациентите со малигни глиоми се базираат на радиотерапија со конкурентен temozolomide. Во тек се студии на комбинација на temozolomide, радиосензитизери, неoadјувантни хемотерапевтски режими, како и комбинација на temozolomide со други агенси (126–129).

в Останати хемотераписки модалитети

Покрај фактот дека temozolomide е докажана терапија кај малигните глиоми, прогнозата кај третираните пациенти и понатаму е лоша, со преживување над 14 месеци само кај пациентите со добар работен статус (5). Алтернативните дозни режими

се поле на истражување на повеќе истражувачки групи во текот на последнава деценија, кои го позајмуваат концептот на апликација на хемотерапија кај другите малигни болести, на пример малигните тумори на дојката. Вакви режими се така наречените “метрономски” или “дозно-згуснувачки” хемотераписки режими (130,131).

Резистентноста која е модерирана од MGMT е исто така испитувана со инкорпорирање на дополнителна терапија со компетитивни инхибитори на MGMT, како што е на пример Об-бензил гванин (132).

Пред ерата на temozolomide кај малигните глиоми, препаратите од групата на нитрозоуреа, беа главна, ако не и единствена форма на хемотерапија кај оваа група на пациенти. Употребуваните препарати од оваа група на агенси беа: BCNU (carmustine) и CCNU (lomustine). Овие хемотерапевски агенси имаат липосолубилни карактеристики и создаваат хлороетилиран додаток на Об позицијата на гванинот. Главната токсичност на овие лекови се манифестира како замор, гадење, миелосупресија, како и дозно зависна пулмонална фиброза. Студиите на адјувантен третман кај малигните глиоми со овие лекови, правени во 70-ите години од минатиот век, дале резултати на преживување, компарабилни со студиите кај кои се користи temozolomide и беа спроведени од EORTC и NCIC (133,134), следени со контроверзии во однос на бенефитот (127). Сепак во денешно време релативно добриот токсичен профил на temozolomide, го прави камен темелник на адјувантната хемотерапија кај малигните глиоми.

Ефикасноста на спасителна хемотерапија со препарати со нитрозоуреа, како втора линија по третманот со temozolomide, е релативно слабо проучувана во рандомизирани клинички студии (135,136).

Останатите алкилирачки агенси кои ја минуваат хематоенцефалната бариера се прокрабазинот, тиотеапата и бисулфанот, но истите имаат многу слаба активност кај глиомите како монотерапија. Препаратите на платина се користени, но со скромна ефикасност, кај пациенти со рецидивантна болест, бидејќи исто така тешко ја минуваат хематоенцефалната бариера (137,138).

Растителните алкалоиди кои имаат механизам на дејство преку врзување со тубулите, исто така имаат лоша хематоенцефална пенетрантност, а со тоа и слаба активност кај глиомите. Винкрестинот најчесто се користи во комбинација со прокарбазинот и ломустинот во PCV хемотерапевтскиот протокол кај тумори со олигодендроидна компонента (139). Исто така етпозидот е испитуван како монотерапија или во комбинација со карбоплатинот, но со скромни резултати (140–142).

Постојат обиди да се максимизира ефикасноста на цитотоксичната хемотерапија со заобиколување на хематоенцефалната бариера преку интра-артериска апликација на хемотерапевтскиот агенс, или пак со апликација на лекот директно во лежиштето на туморот. Интензификацијата на дозата со намера да се интензивира концентрацијата на лекот е пропатено со зголемување на системската токсичност, која секако ја лимитира како успешноста, така и селекцијата на пациентите за примена на овие третмански процедури. Во студиите кај кои биле аплицирани препарати на платина преку овој начин на апликација, не е покажан бенефит од интра-артериската апликација на лекот (143,144).

1.3.4 Антиангиогена терапија

Потенцијално сигнификантен напредок во третманот на малигните глиоми е развојот на антиангиогената терапија. Ангиогенезата е интегрален процес во

пролиферацијата кај солидните тумори и голем број на агенси биле користени со забележлив успех кај многу други малигни тумори со системска прогресија.

Еден од хистолошките белези на глиобластомот е неоваскуларизацијата. Клетките на глиобластомот даваат експресија на високо ниво на васкуларен ендотелиелен фактор на раст - VEGF⁷, и претклиничките студии дале податоци дека инхибиција на VEGF сигнализацијата, го отежнува растот на ксенографите од глиомите (145).

Bevacuzimab-от е моноклонално антителио кое е насочено против VEGF, кое меѓу другото е одобрено за третман на напреднатиот колоректален карцином, карциномот на јajниците, не-микроцелуларниот карцином на бели дробови, карциномот на дојка, како и кај повеќето други напреднати тумори. (146–149)

1.3.5 Имуноterapiја

Постои верување дека мозокот е имунопривилегиран орган, за кое најмногу придонесува неговата анатомска локализација и физиолошка функција. Хемато-енцефалната бариера го штити мозокот од надворешни влијанија, а воедно придонесува медикаментите побавно да ја постигнуваат тераписката концентрација во мозокот. Целната терапија, која во поново време е следена со огромна експанзија во онкологијата воопшто, користи активни супстанции со комплексен состав и голема молекуларна маса, така да нивниот транспорт до туморскиот процес и постигнување на активната концентрација може да биде забавен или целосно оневозможен.

Последните пред клинички и рани клинички студии покажуваат перспективи во терапијата со чекпоинт инхибитори (150). Во моментот во тек се неколку фаза 1, 2 и 3

⁷ VEGF-Vascular endothelial growth factor

клинички студии кои ја тестираат улогата на nivolumab-от и pembrolizumab-от во третманот на глиобластомите. Резултатите од студиите се очекуваат наскоро (151).

Во краткиот извештај објавен во New England Journal of Medicine, забележан е драматичен одговор од терапијата со CAR T⁸ клетки како и зголемување на нивото на цитокини и имуни клетки во цереброспиналната течност кај пациенти со рецидивантен глиобластом, како и клинички одговор во траење од 7,5 месеци, што се смета за спектакуларен резултат кај оваа категорија на пациенти (152).

Во тек се две големи студии, чии резултати се очекуваат со нетрпение, за да се потврди правецот на идниот развој на CAR терапијата кај солидните тумори (153).

1.3.6 Комбинирани модалитети на третман

Комбинацијата на повеќе од еден модалитет на третман се базира на тоа дека комбинирањето на третманот ги сумира резултатите на секој третман поединечно, а со тоа го продолжува и преживувањето кај пациентите со малигни глиоми. Комбинирањето на повеќе од еден модалитет на третман исто така може да ја зголеми токсичноста од третманот и да го компромитира квалитетот на живот, па затоа во праксата секогаш е многу важна соработката на пациентот со медицинскиот персонал, како и соработката на семејството на пациентот.

1.4. Прогноза

Прогнозата на пациентите со малигни глиоми зависи од повеќе фактори. Најчесто споменувани прогностички фактори, на кои е базиран и EORTC номограмот, се возраста, работниот статус, мини менталниот статус, како и екстензивноста на ресекцијата (101).

⁸ CAR-T - Chimeric antigen receptors - Therapy

Метилацијата на O⁶-methylguanine-DNA метилтрансфераза (MGMT) промотер генот има прогностичка улога како кај глиобластомите, така и кај глиомите со висок градус заедно со IDH1, IDH2 мутацијата и 1p/19q коделецијата која е влезена и во новата WHO класификација на туморите на мозокот (2).

Присуство на MGMT метилација се смета како поволен прогностички знак кој има влијание како на времето на преживување, така и на локалната рецидивност (102,154,155).

Предоперативниот туморски волумен измерен на предоперативната магнетна резонанца, компјутеризираната томографија (во постарите публикации) или FET-PET, во поновите студии се смета дека може да има влијание врз времето до прогресија или да има влијание на целокупното преживување (99,100,103).

2. Мотив

Малигните глиоми претставуваат најчести малигни примарни тумори на централниот нервен систем. Историски гледано, во ерата на дводимензионалната радиотерапија, зрачниот третман кај овие тумори се спроведувал со ирадијација на целиот мозок во една третманска фаза. Во компаративните историски студии во кои се споредува дводимензионалната радиотерапија на цел мозок со тродимензионалната (involved-field) радиотерапија не е забележана разлика во вкупното преживување кај пациентите, но е забележано значително намалување на токсичноста од терапијата.

Студиите со ескалирање на зрачната доза, како и алтерираниите режими на фракционирање не дале сигнификантно зголемување на времето до појава на рецидивноста ниту пак зголемување на вкупното преживување. Современите студии со намалување на зрачниот волумен во последната фаза од третманот (најчесто во тек на

последните 4 до 8 фракции од третманот) укажуваат дека е можно намалување на токсичноста од третманот, без да се наголеми маргиналната рецидивност, која може во некои случаи да доведе до подобрување на когнитивните функции и квалитетот на живот кај пациентите со подолго преживување (156).

Досега во нашата држава не била направена систематска анализа на вредноста на хемоирадијацијата со temozolomide во третманот на пациенти со малигни глиоми, ниту пак на радиотерапијата со конусно намалување на зрачниот волумен.

Претпоставката беше дека кај пациентите кај кои ќе се постигнат поповолни дозно-волуменски карактеристики на органите од ризик, би можела да се намали токсичноста од зрачниот третман, која е поврзана со тој орган. Во таа смисла кај помладите и активни пациенти со поповолни прогностички фактори, кај кои се претпоставува дека преживувањето ќе биде подолго, многу важен фактор е квалитетот на живот со сочувани когнитивни функции.

3. Цел на истражувањето

3.1. Примарна цел на истражувањето

Примарна цел на истражувањето беше да се направи споредба меѓу две техники на конформална тродимензионална зрачна терапија, во рамките на протоколот за третман со постоперативната хемоирадијација кај пациентите со малигни глиоми преку евалуација на:

1. локалната контрола
2. вкупното преживување

3.2. Секундарни цели на истражувањето

1. Анализа на прогностичките фактори кои влијаат врз локалната контрола и преживувањето кај глиомите со висок градус и тоа:

- пол,
- возраст,
- работен статус според ECOG (157),
- ментален статус пред отпочнување на третманот,
- локализација на туморот,
- градус на туморот
- времето од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата,
- бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија,
- нивото на серумски албумини пред почетокот на хемоирадијацијата.

2. Евалуација и споредба на тромбоцитопенијата како хематолошки токсичен ефект предизвикан од третманот во двете анализирани групи на пациенти.

4. Материјал и методи

Рандомизирано и проспективно во периодот од февруари 2014 година до март 2016 година во студијата беа вклучени вкупно 90 пациенти и тоа 47 пациенти во првата група, **Група А** и 43 пациенти во втората група, **Група Б**.

4.1. Идентификација на пациентите

Во истражувањето се вклучени пациенти со претходно хируршки екстирпиран, хистолошки верифициран малиген глиом според WHO и тоа: глиобластом (WHO градус IV), анапластичен астроцитом (WHO градус III), мешан анапластичен олигоастроцитом (WHO градус III) и анапластичен олигодендроглиом (WHO градус III) (2,158), кај кои е индицирана постоперативна хемоирадијација.

4.2. Критериуми за вклучување во студијата

1. Пациенти со новодијагностицирани малигни глиоми кај кои е спроведен оперативен третман и е спроведена хируршка екстирпација на туморот
2. Хистолошка анализа на постоперативниот материјал да е во прилог на глиобластом (WHO градус IV), анапластичен астроцитом (WHO градус III), мешан анапластичен олигоастроцитом (WHO градус III) или анапластичен олигодендроглиом (WHO градус III) (2,158).
3. Работен статус според ECOG 0-3 (21)
4. Возраст ≥ 18 години
5. Да имаат предоперативна имиџинг евалуација (магнетна резонанца или компјутеризирана томографија на кранијалната регија со контраст)
6. Адекватни хематолошки, бубрежни и хепатални функции

4.3. Критериуми за исклучување

1. Инооперабилни пациенти или пациенти кај кои е направена само биопсија на туморот
2. Пациенти со тумори кои не се WHO градус III или IV

3. Пациенти кои претходно се третирани од примарни тумори на ЦНС
4. Возраст < од 18 години
5. Работен статус според ECOG >3 (21)
6. Бременост кај пациентите од женскиот пол
7. Присуство на тешка споредна болест
8. Присуство на синхрона неоплазма

Пациентите во студијата беа рандомизирани според регистрацијата во системот за евиденција на пациентите во Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија. Секој непарен пациент кој ќе ги исполни инклузионите критериуми беше вклучен во Групата **А**, а секој парен пациент беше вклучен во Групата **Б**.

Во првата група на пациенти (**Група А**), зрачниот третман беше реализиран со еден зрачен волумен во тек на целиот третман, додека во втората група (**Група Б**) беше направено конусно намалување на зрачниот волумен.

Кај пациентите третирани во Групата **А**, дефинирањето на зрачните волумени и планирањето на зрачниот третман беше остварено со еден третмански волумен, третман кој е сличен на протоколите на европската (EORTC) школа, и кој е вообичаен при дефинирање на зрачните волумени со зрачната техника применета во студиите кои ги спроведува EORTC. Кај пациентите во Групата **Б** во процесот на контурирање беа користени два зрачни волумени и тоа: иницијален зрачен волумен кој беше идентично креиран како оној кај пациентите во Групата **А** и конусно намален третмански волумен, преку кој радиотерапијата се спроведуваше во последните 7 зрачни сеанси (фракции). Пациентите во Групата **Б** беа третирани слично како пациентите третирани

според протоколите на северно-американската радиотераписка група (RTOG). Препишаната зрачна доза и хемотерапијата во двете групи на пациенти беа идентични и тоа: 60 Gy тотална туморска доза со 2 Gy доза по фракција (вкупно 30 фракции) конкурентно со temozolomide 75 mg/m² секој ден во тек на 42 дена по што следуваше адјувантна хемотерапија со 150 mg/m² temozolomide во тек на 5 последователни денови со 23 дена пауза.

4.4. Радиотерапија

Пациентите беа симулирани на апаратот за Компјутеризирана Томографија во супинација со претходна имобилизација со термопластична маска. Апаратот за компјутеризирана томографија од производителот General Electric (GE), модел Dxi, беше адаптиран за да служи како симулатор за радиотерапија со инсталација на дополнителни додатоци, како што е адаптер на каучот на апаратот за да биде еквивалентен на каучот на третманската машина (линеарниот акцелератор) и дополнителен систем на подвижни ласери, кој служи за репродукција и маркирање на изоцентарот на кожата на пациентот. Апаратот за компјутеризирана томографија беше исто така дополнително надграден за да може да ги генерира трансверзалните пресеци на добиените слики од апаратот во DICOM формат, кои понатаму ќе бидат пренесени на системот за планирање на третманот, како и системот за снимање и верификација, што се смета како неопходен чекор во зачувување на квалитетот во радиотерапијата (159).

Скенираната регија на апаратот за компјутеризирана томографија ја опфаќаше регијата на главата од вертексот на краниумот до вториот цервикален пршлен, со дебелина на пресек од 3 mm. Енергијата и карактеристиките на x-зраците беа дефинирани според предефинираниот протокол за скенирање во апаратот за

компјутеризирана томографија. При скенирањето не беше користен интравенски контраст.

Од апаратот за компјутеризирана томографија, сликите во DICOM формат беа пренесени во системот за планирање на зрачниот третман, каде од трансверзалните пресеци беше генериран тродимезионален модел на регијата од интерес.

Истовремено во системот за планирање беа внесени трансверзалните пресеци од предоперативната магнетната резонанса во T1 – постконтрасната секвенца и T2 и/или FLAIR секвенцата во DICOM формат.

Од трансверзалните пресеци на магнетната резонанца во системот за планирање исто така беше генериран тродимензионален модел на регијата од интерес.

Тродимензионални модели од компјутеризираната томографија и магнетната резонанца беа искористени за регистрација на сликовните сетови со алгоритмот за автоматска ригидна регистрација инкорпориран во системот за планирање на третманот на Varian Medical Systems, Eclipse ver.10 (160).

Вака добиените фузионирани (регистрирани) слики беа искористени за делинеација на целните волумени и волумените на органите од ризик. Третманските волумени се цртаа (делинеираа) на трансверзалните пресеци на компјутеризираната томографија и/или магнетната резонанца. За дефинирање на туморските волумени, како и волуменот на мозочното стебло, за поверодостојни беа земени сликите на магнетната резонанца поради подобрата визуелизација, споредено со нативната компјутеризирана томографија. Во групата А беше контуриран само еден волумен на туморот, дефиниран како GTV60, кој го опфаќаше туморот и едемот на предоперативната МР во T2 или FLAIR секвенца, додека во групата Б беа контурирани

два туморски волумени, првиот - GTV46, делинеиран идентично како GTV60 во групата А, додека вториот - GTV60, делинеиран на предоперативната магнетна резонанца во секвенцата T1 – постконтрастна серија.

Врз основа на делинеираните волумени беа добиени соодветните волумени на CTV (Clinical Target Volume-Клинички целен волумен) и PTV (Planning Target Volume – Планиран целен волумен) во согласност со методологијата и номенклатурата опишана во ICRU извештаите бр. 50, 62 и 83 (14–16).

CTV60 во Групата А, односно CTV46 во Групата Б, беше добиен со експандирање на GTV60, односно GTV46, за 2 cm во сите правци. Клиничкиот целен волумен CTV, беше мануелно коригиран и одземен од анатомските структури на черепните коски, очните нерви, оптичката хијазма, како и мозочното стебло и контралатералната мозочна хемисфера доколку ова беше возможно, односно доколку не беа зафатени овие структури.

CTV 60 во Групата Б беше добиен со експандирање на GTV60 за 2,5 cm во сите правци, со мануелно одземање на структурите според сличните принципи како и претходното CTV. PTV во двете групи беше идентично добиен со автоматско експандирање на соодветните PTV волумени за 0,5 cm според принципите на ICRU.

На табелата 1. е прикажана постапката на дефинирање на целните, третмански волумени во двете групи на пациенти

Табела 1. Дефинирање на третманските волумени

	Група А	Група Б
GTV60	Тумор и едем на пред-оп. T2(FLAIR)	Тумор на пред-оп T1 (контраст)
GTV46	/	Тумор и едем на пред-оп. T2(FLAIR)
CTV60	GTV60+2 cm	GTV60+2 cm
CTV46	/	GTV46+2,5 cm
PTV60	CTV60+0,5	CTV60+0,5
PTV46	/	CTV46+0,5

Врз основа на контурираните волумени беше изработен план за третман кој во групата А се реализираше во една фаза со идентичен зрачен волумен PTV60 во тек на целиот третман, кој беше дефиниран врз основа на претходно опишаните принципи. Овој волумен прими тотална туморска доза од 60 Gy со 2 Gy дневна фракција.

Врз основа на контурираните волумени беше изработен 3D конформален план односно планови. Во групата А, третманот се состоеше само од еден третмански план, додека во групата Б беа креирани 2 плана за третман, иницијален и конусно намален.

Изборот и големината на полињата зависеше, како од локацијата на туморот така и од големината на туморот, но најчесто се користеа латерални зрачни полиња, вертекс поле, а во некои случаи доколку ова беше потребно, се користеа и постериорни полиња. Важно е да се напомене дека во Групата А, третманските планови беа поедноставни отколку во групата Б.

Во групата Б третманот се реализира во две фази со 2 различни целни волумени според принципот на конусно намалување. Во првата фаза PTV46 прими тотална туморска доза од 46 Gy, со дневна доза од 2 Gy, додека во втората фаза од третманот PTV60, кој беше дел од PTV46 прими дополнителна доза од 14 Gy, со идентична дневна доза од 2 Gy. Согласно овој протокол пациентите идентично беа третирани во првите 23 зрачни сеанси, додека во последните 7 зрачни сеанси, пациентите од групата А продолжија да се третираат со идентичните параметри како при првите 23 сеанси, додека пациентите од групата Б беа третирани според ново-дефинираниот втор волумен, означен како PTV60 преку кој беа спроведени вкупно 7 зрачни сеанси со зрачна доза од 14 Gy. Овие 7 зрачни сеанси беа всушност последните 7 зрачни сеанси.

Критериумите за соопштување и евалуација на дозно-волуменските параметри беа во согласност на препораките на ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements - Меѓународна комисија за радијациони единици и мерки) (15,16), додека дозните лимити на органите од ризик беа во согласност со препораките на QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic – Квантитативна анализа на ефектот на нормалните ткива во клиничката практика)(161–163).

Беше направена евалуацијата на третманскиот план за секој од пациентите и истиот беше прифатен согласно дозно-волуменските критериуми на RTOG и QUANTEC за прифаќање на зрачниот план, прикажани во **Табелата 2** (161–164).

Третманскиот план беше прифатен доколку 90% од PTV46 и PTV60 волумените прими зрачна доза од 46 т.е. 60 Gy, односно 97% од волуменот прими доза од 44 , т.е. 57 Gy. Во однос на органите од ризик, за прифатливи дозно волуменски параметри се земени следниве вредности: за мозочното стебло максимална доза помала од 60 Gy, за оптичкиот нерв максимална доза помала од 55 Gy, за очните булбуси максимална доза

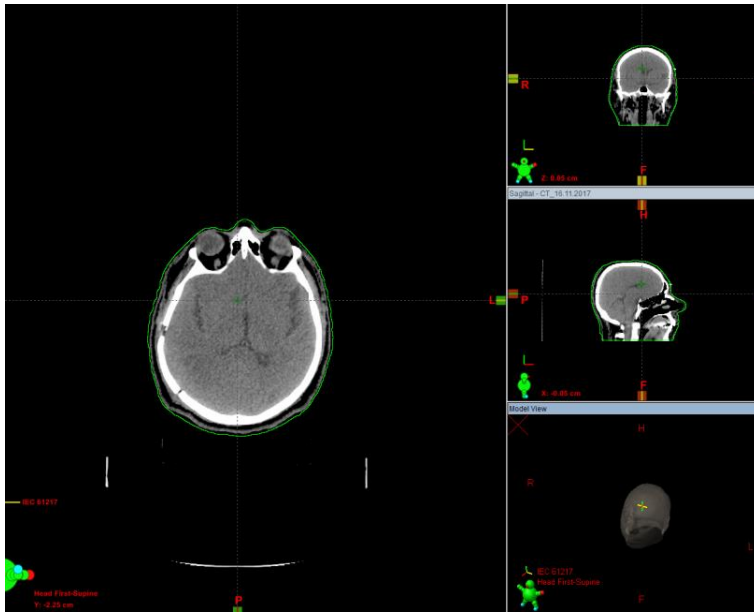
помала од 50 Gy, за оптичката хијазма доза помала од 56 Gy и за очните леќи, доза помала од 7 Gy. На табелата 2 се прикажани критериумите за прифаќање на третманскиот план.

Табела 2. Критериуми за прифаќање на планот за третман

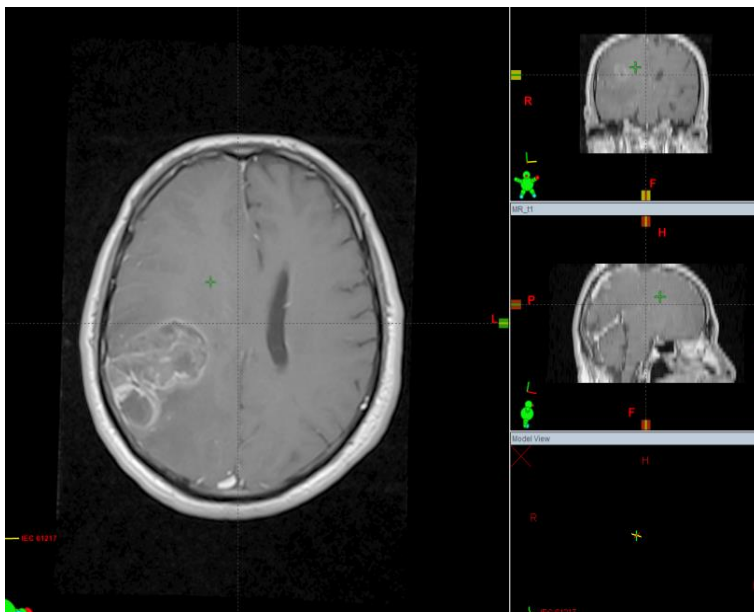
Целни Волумени			
PTV46/PTV60	90% покриен со 60 Gy, 97% покриен со 57 Gy		
Органи од ризик			
Мозочно стебло	<60 Gy	Оптичка хијазма	<56 Gy
Оптички нерв	<55 Gy	Очните Леќи	<7 Gy
Очните булбуси	<50 Gy		

Верификацијата на зрачниот третман беше спроведена со електронски портален сликовен уред (Electronic Portal Imaging Device – EPID) и за прифатливо интерфракциско отстапување се сметаше секое отстапување од планираното поле помало од 3 mm. Портална верификација се спроведување најмалку еднаш неделно во текот на третманот или почесто доколку се сметаше дека има потреба од нова верификација.

Постапката на симулација на пациентите, фузионирање на сликовните податоци, контурирање на волумените, планирањето на третманот и верификацијата на радиотерапијата е прикажана на сликите 4-9.



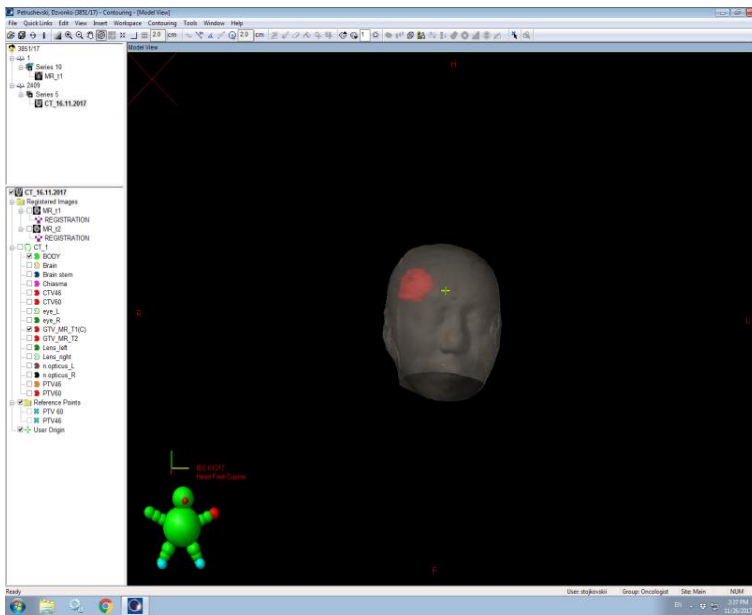
Слика 4. Симулациска компјутеризирана томографија (КТ)



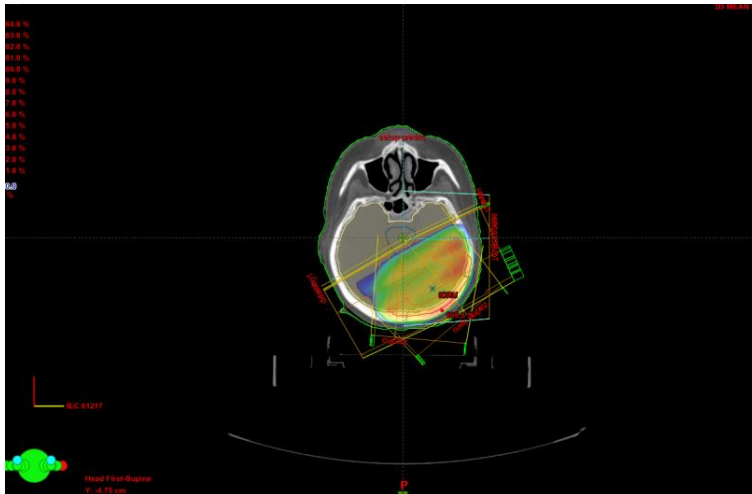
Слика 5. Предоперативна МР



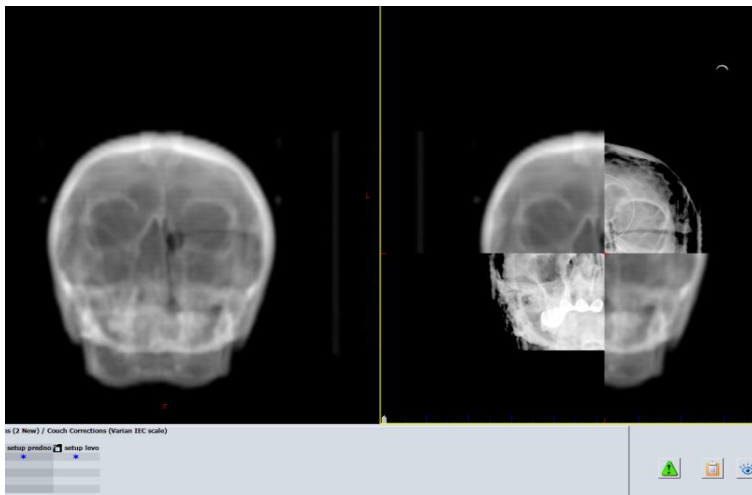
Слика 6. Регистрација (фузија) на МР со КТ



Слика 7. Тродимензионална претстава на делинеираниот тумор



Слика 8. Распоред на полиња и изодози



Слика 9. Верификација

Пред почетокот на третманот кај пациентите беше евидентиран работниот статус, невролошкиот статус и менталниот статус со користење на мини ментален тест (165).

Квалитетот на живот кај пациентите беше евалуиран со користење на прашалникот на EORTC преведен на македонски јазик (EORTC QoL BN20) (166).

4.5. Хемотерапија

Кај овие пациенти истовремено со радиотерапијата започнуваат и конкурентна хемотерапија со дневен тезозоломид 75 mg/ m^2 . Пред почетокот на хемотерапијата и во тек на истата се вршеше проверка на хематолошките параметри. Хемотерапијата со соодветна антиеметска терапија беше аплицирана орално 1,5 до 2 часа пред зрачниот третман (аплицирање на зрачната фракција) и приближно во исто време во тек на денот кога немаше радиотерапија (викенди). Последната доза од конкурентната орална хемотерапија беше аплицирана пред последната зрачна сеанса. По завршувањето на конкурентниот третман кај пациентите се продолжи со адјувантна хемотерапија со temozolomide во 5-дневен режим со доза од $150\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ во тек на 5 последователни дена. Циклусот се повторуваше секој 28 дена до остварување на најмногу 12 циклуса на хемотерапија. Хематолошката токсичност беше следена пред секоја апликација на хемотерапија и на средината помеѓу два циклуса на хемотерапија. Хематолошка токсичност со градус 2 или повисока беше знак за одложување на хемотерапијата, намалување на дозата на хемотерапија за 10-20% или прекинување на истата. Индивидуалната хемотераписка доза беше заокружена на поблиската вредност на расположлива дозна форма на temozolomide.

Во текот на третманот кај пациентите беше дозволено аплицирање на орална или парентерална терапија со кортикостероиди, антиеметска терапија, аналгетска терапија, како и хронична терапија препишана поради некоја друга здравствена состојба. Сите конкомитантни состојби и терапии беа нотирани.

Беше нотиран и секој прекин или прескокнување на радиотераписката или хемотераписката доза, како и несаканите ефекти кои беа евидентирани и пријавени во согласност со методите и правилата за добра клиничка практика и политиката на институцијата во која беше спроведена студијата.

4.6. Следење на пациентите

Одговорот од терапијата беше следен со магнетна резонанца. Пациентите беа снимани на апаратот за магнетна резонанца секои три месеци, сметајќи од последната зрачна сеанса. Степенот на одговор беше евалуиран во согласност со критериумите на Процена на одговорот во невроонкологија [Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)] (167,168) и се базираше на споредба на предтретманската МР со актуелната МР. Степенот на одговор беше дефиниран како: комплетен одговор (КО), парцијален одговор (ПО), стабилна болест (СБ) и прогресија на болеста (ПБ).

Одговорот на терапијата се квалификува како комплетен одговор (КО) при исполнување на следниве критериуми: комплетно исчезнување на сите мерливи или немерливи лезии кои задржуваат контраст (гадолиниум-Gd) и нивно одржување за најмалку 4 недели, отсуство на појава на нови лезии, стабилни или подобрани лезии во T2/FLAIR секвенцата на МР, како и примена на кортикостероиди како физиолошка супституциона терапија. Во отсуство на нова МР (доколку не може да се спроведе во дадениот временски интервал) ваквиот одговор би се сметал како стабилна болест.

Критериумите потребни за дефинирање на парцијалниот одговор (ПО) вклучуваат: намалување на лезијата која ретенира контраст за $\geq 50\%$ споредено со податоците од референтата МР, прикажано како збир на попречните дијаметри на сите лезии кои ретенираат МР контраст и се одржани во оваа состојба најмалку 4 недели, отсуство на прогресија на немерливата болест, отсуство на нови лезии, стабилни или подобрани T2/FLAIR лезии на иста или намалена доза на кортикостероиди, споредено со референтниот МР скен. Воедно, пациентот не треба да биде поставен на дози на кортикостероиди поголеми од дозата која била одредена по направениот базичен скен. Исто како и за комплетниот одговор (КО), доколку не постои МР скен во последните 4 недели, овој одговор би се сметал за стабилна болест (СБ).

Стабилната болест (СБ) се нотира доколку пациентите не се квалификувани за комплетен одговор, парцијален одговор или прогресија на болеста и за таа цел потребно е исполнување на следниве критериуми: стабилни лезии во T2/FLAIR секвенцата на МР при администрирање на иста или пониска доза на кортикостероиди, споредено со дозата определена по референтниот МР скен, како и постоење на клинички стабилен статус. Во случај кога има потреба од зголемување на дозата на кортикостероиди поради појава на нови симптоми или знаци, без потврда од наод од сликовни методи, а субсеквентната сликовна дијагностика покажува дека зголемувањето на дозата на кортикостероиди било потребно поради прогресија на болеста, како стабилна болест се смета наодот од последниот МР скен во кој не била регистрирана прогресија на болеста.

Според критериумите на RANO, прогресија на болеста (ПБ) се дефинира како зголемување за $\geq 25\%$ на попречниот дијаметар на лезијата која ретенира контраст споредено со димензиите од референтниот МР скен при примена на стабилни или зголемени дози на кортикостероиди, значително зголемување на T2/FLAIR лезиите со администрирање на стабилна или зголемена доза на кортикостероиди, споредена со дозата определена по референтниот МР скен. Во отсуство на евалуација на пациентот со сликовна дијагностика, влошувањето на неговата состојба што не е поврзано со одредени коморбидни состојби, или настапување на смртен исход, исто така се смета како прогресија на болеста.

Првиот пациент беше вклучен во студијата на 25.11.2013, а последниот на 1.3.2016. Средното време на следење беше 16,30 месеци (ранг 2,93 до 40,68 месеци).

Протоколот на третман, радиотераписките дози, дозите на конкурентната, адјувантна хемотерапија, како и динамиката на лабораториски испитувања и сликовна

резидуална туморска лезија, беше пресметувано од денот на оперативниот зафат до денот кога беше регистрирано зголемување од 25% на детектибилната лезија присутна пред почетокот на третманот, или до денот на последниот контролен преглед. Кај пациентите кај кои не беше евидентирана појава на локален рецидив или прогресија на болеста, преживувањето без прогресија на болест беше пресметувано како време од денот на реализираниот оперативен зафат до денот на последниот контролен преглед. Вкупното преживување беше пресметувано од денот на оперативниот зафат до денот на леталниот исход на пациентот, или до денот на последниот контролен преглед.

Преживувањето без прогресија на болеста и вкупното преживување кај пациентите во двете групи беше анализирано според методата на Kaplan-Meir (169).

Како прогностички фактори за преживувањето без прогресија на болест и за вкупното преживување беа анализирани: полот на пациентите, возраста на пациентите, работниот статус според ECOG, менталниот скор, локализацијата на туморот, градусот на туморот, времето од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата, бројот на реализирани циклуси на хемотерапија и нивото на серумските албумини пред почетокот на хемоирадијацијата. Униваријантната анализа беше изработена за испитување на сигнификантноста на прогностичките фактори за преживувањето без прогресија на болест и за вкупното преживување. Споредбата на кривите на преживување според методата на Kaplan-Meir (169) беше направена со Log-rank тестот. Со мултиваријантна анализа беше тестирана независноста на оние прогностички фактори чија сигнификантност беше утврдена со униваријантната анализа. Мултиваријантната анализа беше работена со Cox-овиот регресионен модел (170). За сигнификантна вредност беше земена вредноста на $p < 0.05$.

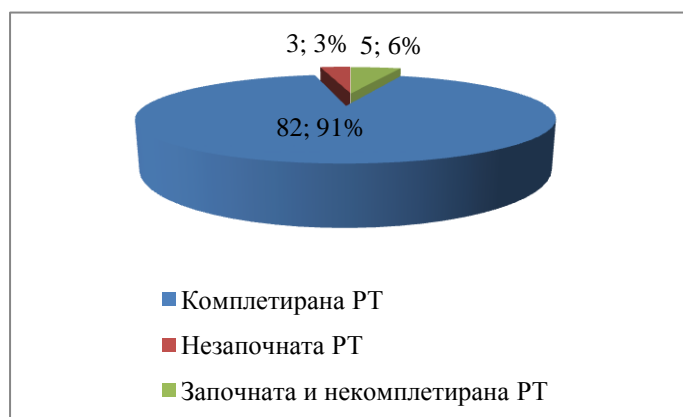
6. Резултати

Во периодот од февруари 2014 до март 2016 година на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија од вкупно 90 регрутирани пациенти кај кои беа исполнети критериумите за вклучување во студијата, 82 пациенти или 91%, ја завршија радиотерапијата и тоа 40 пациенти од групата А и 42 од групата Б. Од вкупно 8 пациенти кои не го завршија третманот, 3 пациенти воопшто не го започнаа третманот, додека кај 5 пациенти третманот беше прекинат поради влошување на општата состојба (Табела 3, Слика 11).

Табела 3. Дистрибуција на пациентите според комплетираноста на радиотерапијата

Комплетираност на РТ	Број на пациенти	%
Комплетирана РТ	82	91
Незапочната РТ	3	3
Започната и некомплетирана РТ	5	6
Вкупно:	90	100

РТ: радиотерапија



Слика 11. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите според комплетираноста на радиотерапијата

Анализирани беа само оние 82 пациенти кај кои радиотерапијата беше целосно спроведена.

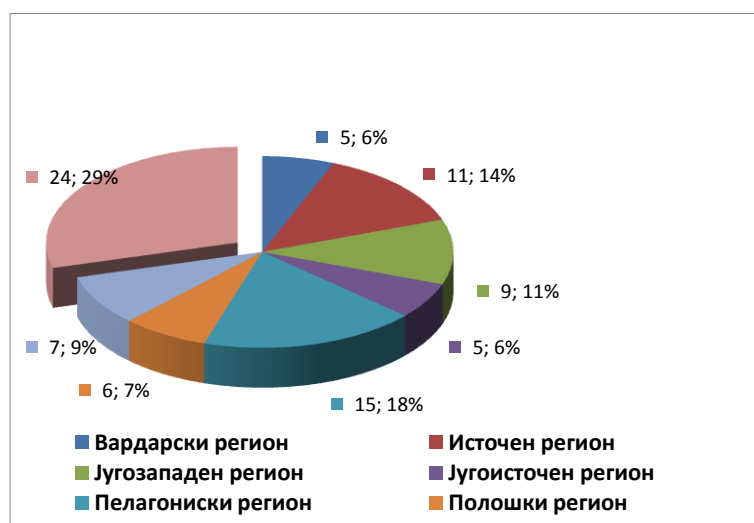
Комплетна ресекција на туморот беше реализирана кај 56 пациенти (68%), додека кај 26 пациенти (32%) беше спроведена парцијална ресекција на туморот.

Во понатамошниот текст ќе бидат прикажани резултатите добиени со обработката на пациентите од двете групи кај кои радиотерапија беше компетирана.

6.1. Карактеристики на пациентите

6.1.1 Демографски карактеристики на пациентите

Сите пациенти беа со место на живеење во Република Македонија. Според податоците добиени од Регионалниот годишник од 2017 година на Државниот завод за статистика (171) беше направен пресек на географската дистрибуција според сегашното местото на живеење, кој покажа дека најмногу пациенти беа со место на живеење во скопскиот регион, а најмал број пациенти беа со место на живеење во вардарскиот и југоисточниот регион (Табела 4, Слика 12).

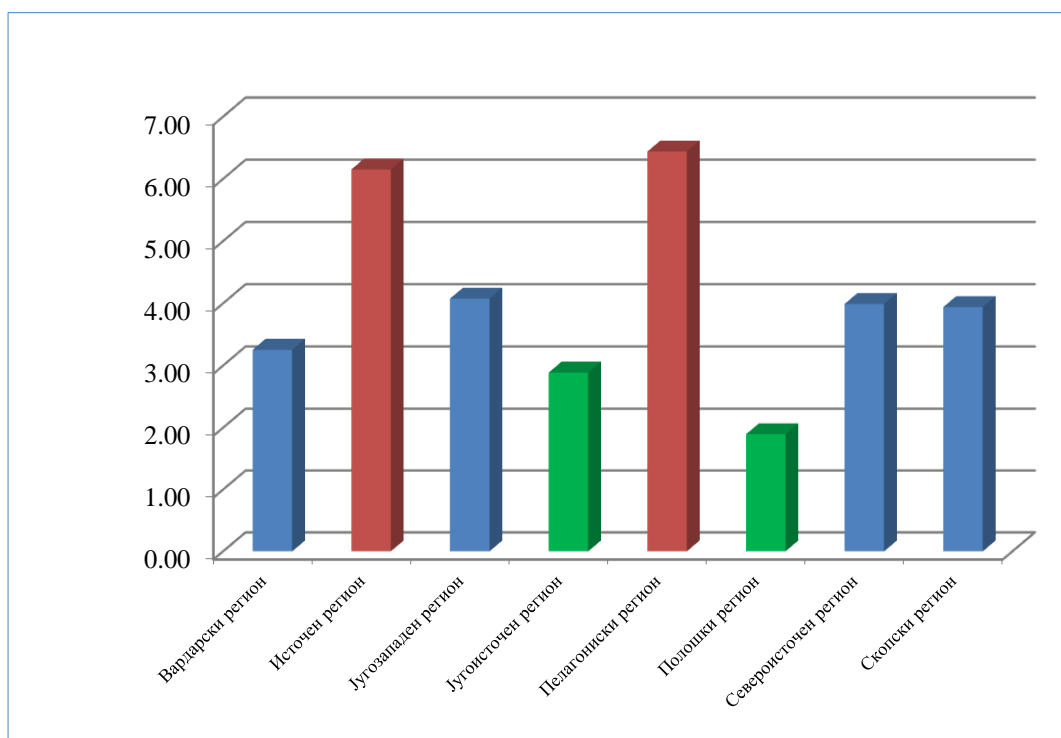


Слика 12. Дистрибуција на пациентите според местото на живеење

Во однос пак на релативната дистрибуција на пациентите на 100 000 жители, според актуелната демографска статистика, најмногу случаи беа од пелагонискиот и источниот, а најмалку од полошкиот и југоисточниот регион на Република Македонија (Табела 4, Слика 11).

Табела 4. Приказ на апсолутната и релативната дистрибуција на пациентите според регионите во Република Македонија

Регион	Население	Густина	Пациенти	на 100 000
Вардарски регион	153 659	38	5	3,25
Источен регион	178 814	50,6	11	6,15
Југозападен регион	220 840	66,1	9	4,08
Југоисточен регион	173 187	63,2	5	2,89
Пелагониски регион	232 959	49,4	15	6,44
Полошки регион	317 003	131,2	6	1,89
Североисточен регион	175 442	75,9	7	3,99
Скопски регион	609 140	336	24	3,94



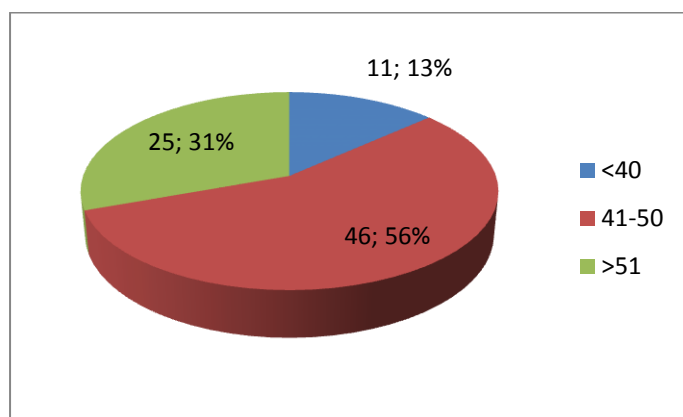
Слика 13. Случаи на 100 000 население за период од 2 години.

6.1.2 Приказ на дистрибуцијата на пациентите според нивната возраст

Во однос на возраста на пациентите, 11 пациенти беа на возраст од 25 до 40 години, 46 пациенти беа на возраст од 41 до 50 години и 25 пациенти беа на возраст поголема од 51 година (Табела 5, Слика 14).

Табела 5. Дистрибуција на пациентите според возраста

Возраст	Број на пациенти	%
<40	11	13
41-50	46	56
>51	25	31
Вкупно:	82	100



Слика 14. Дистрибуција на пациентите според возраста

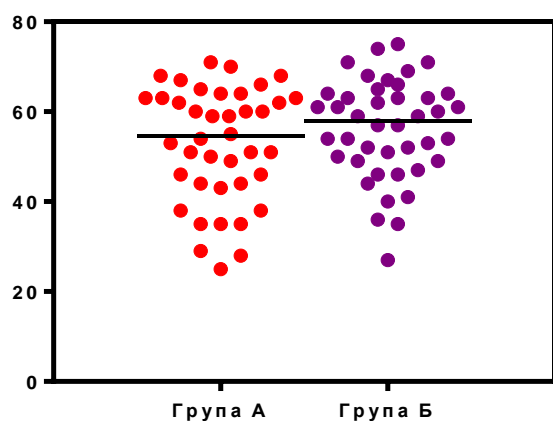
Средната возраст на сите анализирани пациенти изнесуваше 55 години. Средната возраст на пациентите од машки пол беше 52 години (ранг 25-71 години), додека кај пациентите од женски пол беше 57 години (ранг 28-75 години).

Средната возраст на пациентите во групата третирана со еден третмански волумен изнесуваше 52,85 години (ранг 25-71 години; $STD=12,71$), додека во групата со два третмански волумени изнесуваше 56,19 години (ранг 27-75 години; $STD=11,01$). Дистрибуцијата на пациентите според возраст во третманските групи е прикажана во Табела 6 и Слика 15.

Табела 6. Дистрибуција на пациентите од двете групи во зависност од нивната возраст

Возраст	Група А	Група Б
Број на пациенти	40	42
Min	25	27
Max	71	75
Средна вредност	52,85	56,1905
STD	12,7129	11,0105

STD: стандардна девијација



Слика 15. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите од двете групи во зависност од возраста

6.1.3 Приказ на карактеристиките на пациентите во рамките на третманските групи

а Стратификација на пациентите

Во однос на дистрибуцијата на пациентите во рамките на третманските групи беше направена стратификација според полот, возраста, локализацијата на туморот, WHO градусот, временскиот интервал од дијагнозата (оперативниот третман) до почетокот на радиотерапијата, вредноста на серумските албумини пред почетокот на хемоирадијацијата, бројот на циклуси на хемотерапија и вредноста на минималниот статус.

Дистрибуцијата на пациентите според овие фактори на стратификација, а во рамките на третманските групи, е прикажана во Табела 7. Статистичката сигнификатност на хомогеноста на третманските групи според анализираните фактори е прикажана во десната колона на Табела 7. Според направената анализа на стратификационите фактори, беше утврдена хомогеноста на распределба на пациентите во двете групи.

Табела 7. Дистрибуција на пациентите според стратификационите фактори и хомогеноста на групите

Стратификација по:		Сите пациенти	Група А	Група Б	p (χ^2 тест)
пол	мажи	42	19	23	0,5238
	жени	40	21	19	0,8030
возраст	≤60	50	26	24	0,7796
	>60	32	14	18	0,5074
локализација	фронтален лобус	14	6	8	0,6173
	останати лобуси	68	34	34	1,0000
WHO Градус	III	12	9	3	0,1380
	IV	70	31	39	0,3220
временски интервал од ОП до РТ	<4 нед.	16	5	11	0,1681
	4-6 нед.	49	29	20	0,2200
	>6 нед.	17	6	11	0,2496
работен статус според ECOG	0,1	52	25	27	0,7753
	2,3	30	15	15	1,0000
ММС	≤25	31	14	17	0,5856
	>25	51	26	25	0,8876
серумски албумини на почеток на РТ	<30 g/L	31	22	9	0,0339
	>31 g/L	51	18	33	0,0418
циклуси на адјувантна хемотерапија	≤6	42	27	15	0,0848
	>6	40	13	27	0,0452

WHO: World Health Organization, ОП: оперативен третман, РТ: радиотерапија, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ММС: мини ментален статус, нед: недели

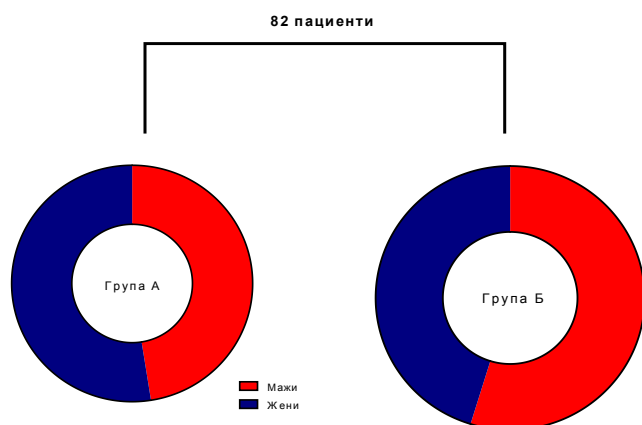
в Приказ на секоја од карактеристиките на пациентите во двете третмански групи

Во Табела 5 и на Слика 16 прикажана е дистрибуцијата на пациентите во двете групи според полот. Дистрибуцијата на пациентите во групите според полот беше хомогена ($p=0,5238$ за мажите, $p=0,8030$ за жените).

Табела 5. Дистрибуција на пациентите во групите според пол

Пол	Сите пациенти	Група А	Група Б	P
Мажи	42	19	23	0,5238
Жени	40	21	19	0,8030

χ^2 тест



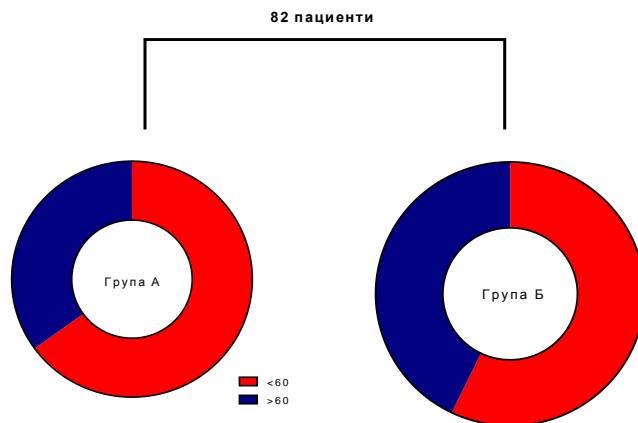
Слика 16. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите во третманските групи според пол

Дистрибуцијата на пациентите во двете групи според возраста е прикажана во Табела 6 и на Слика 17. Дистрибуцијата на пациентите во групите според возраста беше хомогена ($p=0,7796$ за пациентите на возраст помала или еднаква на 60 години и $p=0,5074$ за пациентите на возраст поголема од 60 години).

Табела 6. Дистрибуција на пациентите во групите според возраста

Возраст	Сите пациенти	Група А	Група Б	p
≤60	50	26	24	0,7796
>60	32	14	18	0,5074

χ^2 тест



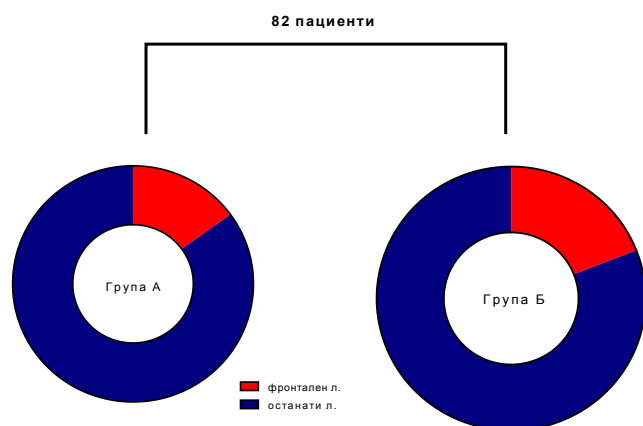
Слика 17. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите во третманските групи според возраста

Во Табела 7 и на Слика 18 прикажана е дистрибуцијата на пациентите според локализацијата на туморот и тоа како тумори лоцирани во фронталниот лобус наспроти туморите кои беа лоцирани во останатите лобуси. Дистрибуцијата на пациентите во групите беше хомогена ($p=0,6173$ за фронталниот лобус, $p=1,0000$ за останатите лобуси).

Табела 7. Дистрибуција на пациентите во групите според локализацијата на туморот

Локализација	Сите пациенти	Група А	Група Б	р
Фронтален лобус	14	6	8	0,6173
Останати лобуси	68	34	34	1,0000

χ^2 тест



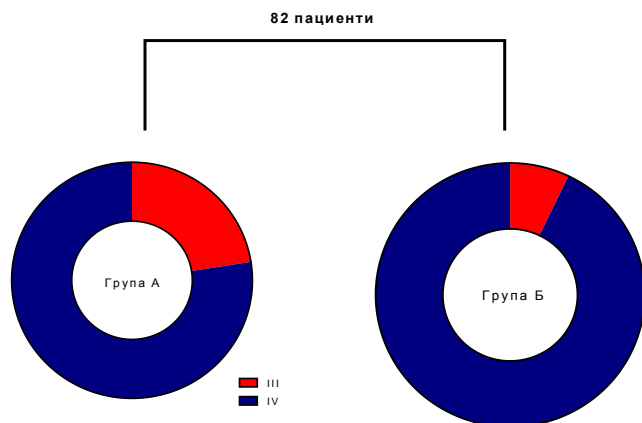
Слика 18. Дистрибуција на пациентите во третманските групи според локализацијата на примарниот тумор

Дистрибуцијата на пациентите според WHO градусот на туморот, односно градус III наспроти градус IV е прикажана во Табела 8 и Слика 19. Дистрибуцијата на пациентите во групите беше хомогена ($p=0,1380$ за градус III и $p=0,3220$ за градус IV).

Табела 8. Дистрибуција на пациентите во групите според според WHO градусот

WHO градус	Сите пациенти	Група А	Група Б	р
III	12	9	3	0,1380
IV	70	31	39	0,3220

χ^2 тест



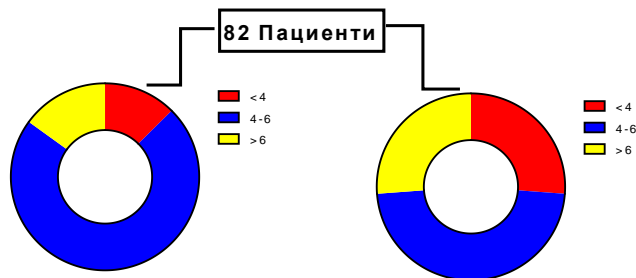
Слика 19. Графички приказ на дистрибуцијата на пациентите во третманските групи според WHO градусот

Во Табела 9 и Слика 20 е прикажана дистрибуцијата на пациентите според временскиот интервал од оперативниот зафат до започнувањето на хемоирадијацијата. Дистрибуцијата на пациентите според временскиот интервал од оперативниот зафат до почетокот на третманот со хемоирадијација покажа постоење на хомогеност во рамките на групите (период покус од четири недели со $p=0,1681$, период меѓу четири и шест недели со $p=0,2200$ и период подолг од шест недели со $p=0,2496$).

Табела 9. Дистрибуција на пациентите во групите според според временскиот интервал од оперативниот зафат до започнувањето со хемоирадијација

Време - недели	Сите пациенти	Група А	Група Б	p
<4	16	5	11	0,1681
4-6	49	29	20	0,2200
>6	17	6	11	0,2496

χ^2 тест



Слика 20. Графички приказ на дистрибуција на пациентите во третманските групи според временскиот интервал од оперативниот зафат до отпочнувањето на хемоирадијацијата

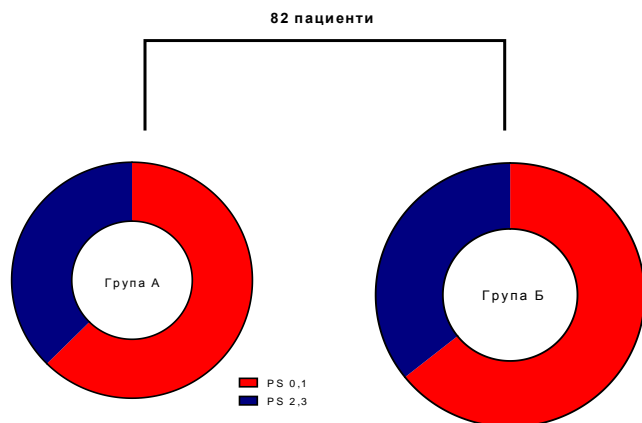
Во Табела 10 и на Слика 21 е прикажана дистрибуцијата на пациентите во рамките на групите според ECOG работниот статус. Дистрибуцијата на пациентите во рамките на групите распределени според работниот статус беше уедначена (работен статус 0 и 1, $p=0,7753$ и работен статус 2 и 3, $p=1,0000$).

Табела 10. Дистрибуција на пациентите во групите според ECOG работниот статус

Работен статус според ECOG	Сите пациенти	Група А	Група Б	p
0,1	52	25	27	0,7753
2,3	30	15	15	1,0000

χ^2 тест

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group



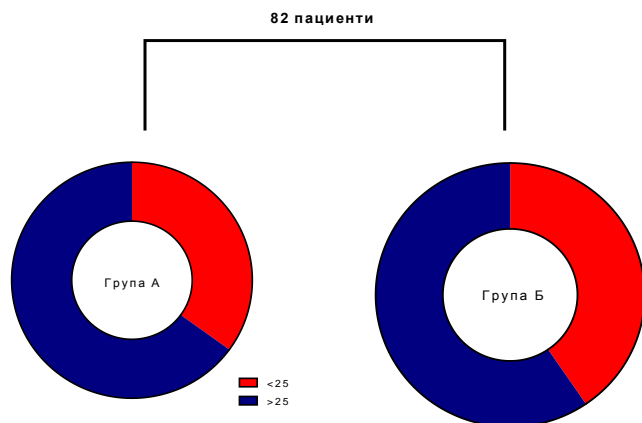
Слика 21. Дистрибуција на пациентите во третманските групи според работниот статус според ECOG

Дистрибуцијата на пациентите во рамките на групите според менталниот статус пред почетокот на третманот е прикажана во Табела 11 и на Слика 22. Дистрибуцијата на пациентите во групите според менталниот статус е хомогена (<25 бодови, $p=0,5856$ и >25 бодови, $p=0,8876$)

Табела 11. Дистрибуција на пациентите во групите според менталниот скор

ММС скор (бодови)	Сите пациенти	Група А	Група Б	p
<25	31	14	17	0,5856
>25	51	26	25	0,8876

χ^2 тест
ММС: ментален скор



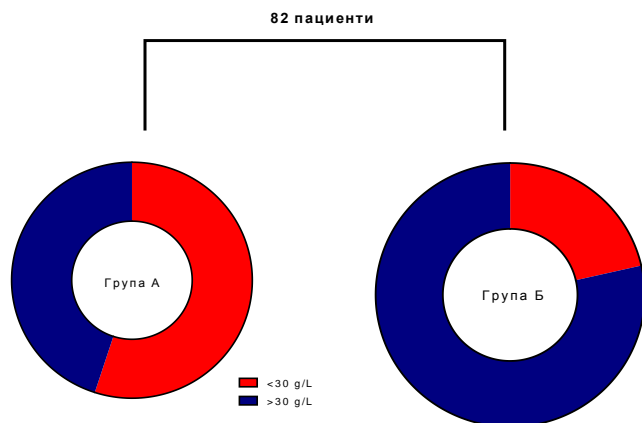
Слика 22. Дистрибуција на пациентите во третманските групи според менталниот статус

Во Табела 12 и на Слика 23 прикажана е дистрибуцијата на пациентите во рамките на групите според нивото на серумските албумини и истата не покажува постоење на хомогеност. Во **групата А** има сигнификантно повеќе пациенти со вредност на серумските албумини поголема од 30 g/L, ($p=0,0339$) додека во **групата Б**, сигнификантно повеќе пациенти се со ниво на серумските албумини еднакво или поголемо од 30 g/L ($p=0,0418$).

Табела 12. Дистрибуција на пациентите во групите според нивото на серумските албумини на почетокот на РТ

Серумски албумини на почеток на РТ	Сите пациенти	Група А	Група Б	р
<30 g/L	31	22	9	0,0339
≥30 g/L	51	18	33	0,0418

χ^2 тест
РТ: радиотерапија



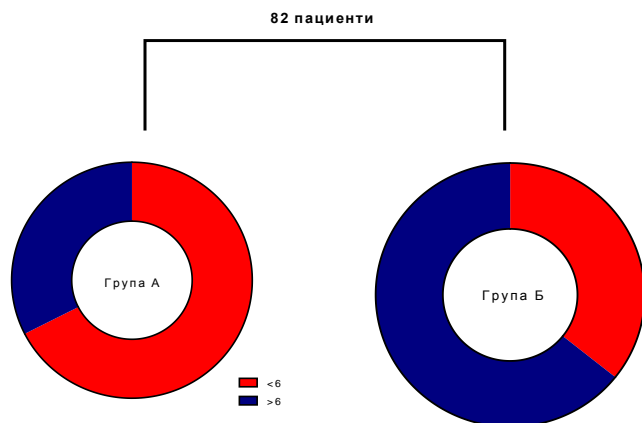
Слика 23. Дистрибуција на пациентите во третманските групи според вредноста на серумските албумини пред почетокот на третманот

Во Табелата 13 и на Сликата 24 прикажана е дистрибуцијата на пациентите во групите според бројот на реализираните циклуси на адјувантна хемотерапија. Кај пациентите кои примиле шест или помалку циклуси на хемотерапија, дистрибуцијата е уедначена во рамките на двете групи ($p=0.0848$), додека кај пациентите кои примиле повеќе од шест циклуси, дистрибуцијата на пациентите во двете групи не е уедначена. Сигнификатно повеќе пациенти се во **групата Б** (27), наспроти 13 во **групата А** ($p=0,0452$).

Табела 13. Дистрибуција на пациентите во групите според бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија

Циклуси на адјувантна хемотерапија	Сите пациенти	Група А	Група Б	р
≤ 6	42	27	15	0,0848
> 6	40	13	27	0,0452

χ^2 тест



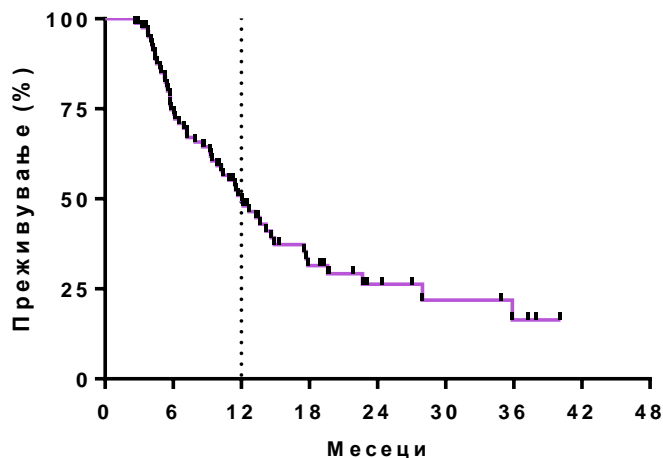
Слика 24. Дистрибуција на пациентите во рамките на третманските групи според бројот на завршени курсеви на адјувантна хемотерапија

6.2. Преживување на пациентите

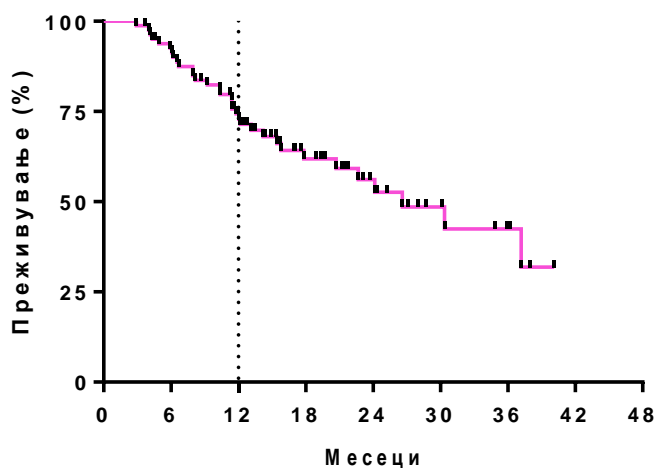
Средното преживување на сите 82 анализирани пациенти изнесуваше 26,61 месеци (Табела 17). Едногодишното преживување без прогресија на болест за сите пациенти беше 51,0% (Табела 17, Слика 25), а едногодишното вкупно преживување изнесуваше 74,3% (Табела 17, Слика 26). Средното време до прогресија на болеста изнесуваше 12,04 месеци.

Табела 17. Преживување на сите анализирани пациенти (n=82)

Преживување	
Средно преживување (месеци)	26,61
Едногодишно преживување без прогресија на болест	51,0 %
Едногодишно вкупно преживување	74,3 %



Слика 25. Преживување без прогресија на болест за сите пациенти (Kaplan-Meier крива).



Слика 26. Вкупно преживување за сите пациенти (Kaplan-Meier крива)

6.2.1 Преживување на пациентите во споредуваните групи

Средното преживување на пациентите во **групата А** беше 12,18 месеци (Табела 18), а средното преживување на пациентите во **групата Б** изнесуваше 11,68 месеци (Табела 18).

Табела 18. Средно преживување во двете групи на пациенти

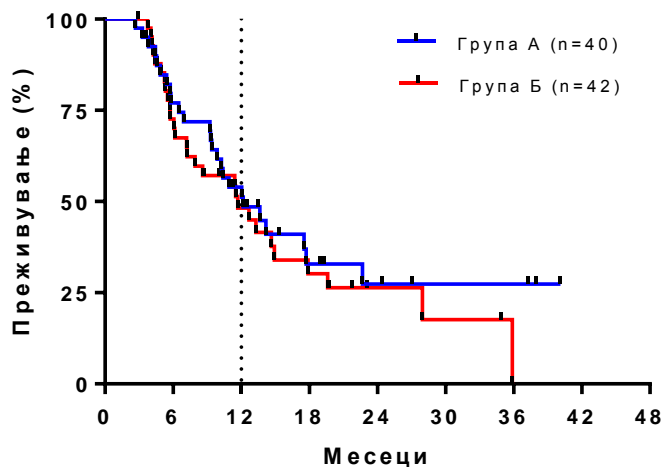
Група на пациенти	Број на пациенти	Средно преживување (месеци)
Група А	40	12,18
Група Б	42	11,68

Во **групата А** беше регистрирано едногодишно преживување без прогресија на болест од 51,21%, додека во **групата Б** едногодишното преживување без прогресија на болест изнесуваше 48,22%. Не беше утврдено постоење на статистички сигнификантна разлика во едногодишното преживување без прогресија на болест меѓу двете испитувани групи на пациенти ($p=0,4745$) (Табела 19, Слика 27). Едногодишното вкупно преживување во **групата А** и едногодишното вкупно преживување во **групата Б** изнесуваше 72,80% и 70,29%, соодветно. Споредувањето на едногодишното вкупно преживување на двете групи на пациенти не покажа постоење на статистички сигнификантна разлика ($p=0,6199$) (Табела 19, Слика 28).

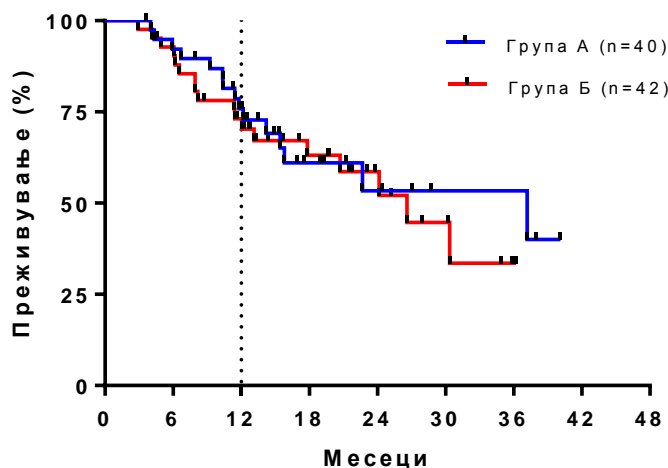
Табела 19. Едногодишно преживување без прогресија на болест и едногодишно вкупно преживување кај двете групи на пациенти

Група на пациенти	Број на пациенти	ПБПБ (%)	р вредност	ВП (%)	р вредност
Група А	40	51,21	0,4745	72,80	0,6199
Група Б	42	48,22		70,29	

ПБПБ: преживување без прогресија на болест, ВП: вкупно преживување



Слика 27. Преживување без прогресија на болест кај двете групи на пациенти (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=0,5144$; $p=0,4745$.



Слика 28. Вкупно преживување кај двете групи на пациенти (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=0,246$; $p=0,6199$.

6.3. Анализа на прогностичките фактори

6.3.1 Полот на пациентите како прогностички фактор

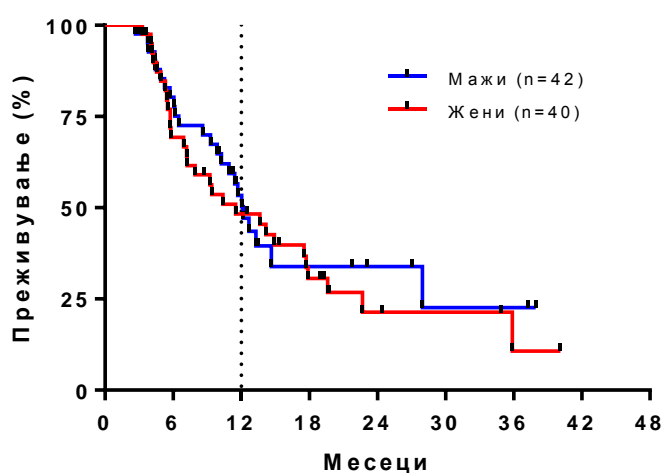
Испитувањето на влијанието на полот на пациентите врз нивното преживување не покажа постоење на статистички сигнификантна разлика во преживувањето без

прогресија на болест и во вкупното преживување меѓу припадниците на машкиот и припадниците на женскиот пол (Табела 20, Слика 29 и Слика 30).

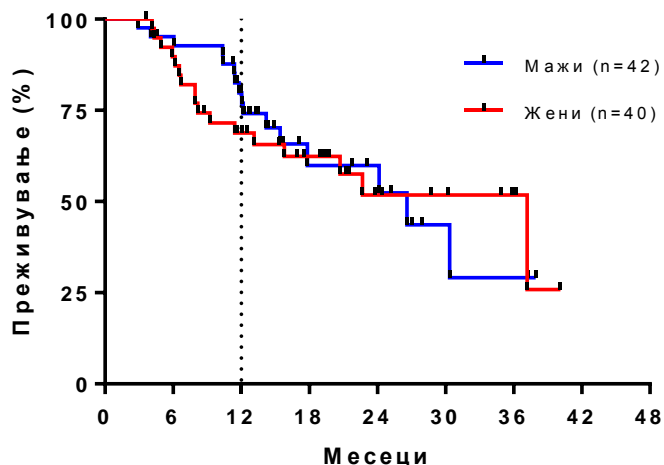
Табела 20. Едногодишно преживување без прогресија на болест и едногодишно вкупно преживување во зависност од полот на пациентите

Пол	Број на пациенти	ПБПБ (%)	р вредност	ВП (%)	р вредност
Мажи	42	47,12	0,6307	76,96	0,7781
Жени	40	48,28		68,76	

ПБПБ: преживување без прогресија на болест, ВП: вкупно преживување



Слика 29. Преживување без прогресија на болест во зависност од полот на пациентите (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=0,2311$; $p=0,6307$.



Слика 30. Вкупно преживување во зависност од полот на пациентите (Kaplan-Meier криви).
Log-rank тест; $\chi^2 = 0,0794$; $p = 0,7781$.

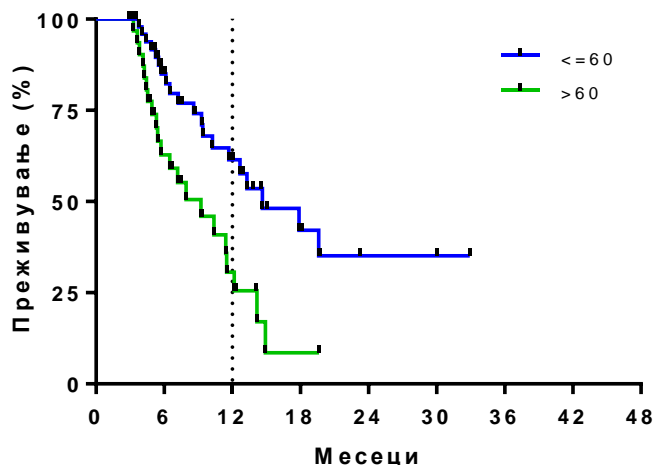
6.3.2 Возраста на пациентите како прогностички фактор

Анализата на возраста на пациентите врз преживувањето без прогресија на болест покажа постоење на статистички сигнификантно подобро преживување кај пациентите на возраст помала или еднаква на 60 години споредено со пациентите на возраст над 60 години (61,46% наспроти 30,65%; $p = 0,0029$) (Табела 21, Слика 31). Вкупното преживување беше исто така статистички сигнификантно подобро кај пациентите на возраст еднаква или помала од 60 години во споредба со пациентите во возрастната група над 60 години (70,83% наспроти 39,31%; $p = 0,0080$) (Табела 21, Слика 32).

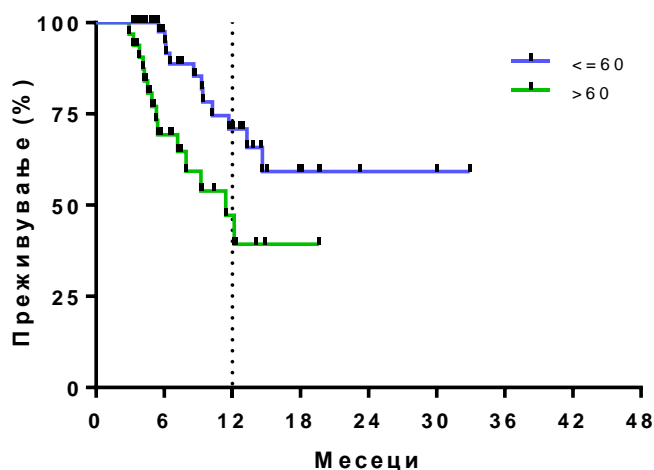
Табела 21. Едногодишно преживување без прогресија на болест и едногодишно вкупно преживување зависност од возраста на пациентите

Возраст	Број на пациенти	ПБПБ (%)	р вредност	ВП (%)	р вредност
≤ 60	50	61,46	0,0029	70,83	0,0080
> 60	32	30,65		39,31	

ПБПБ: преживување без прогресија на болест, ВП: вкупно преживување



Слика 31. Преживување без прогресија на болест во зависност од возраста на пациентите (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=8,846$; $p=0,0029$.



Слика 32. Вкупно преживување во зависност од возраста на пациентите (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=7,04$; $p=0,0080$.

6.3.3 Работниот статус според ECOG како прогностички фактор

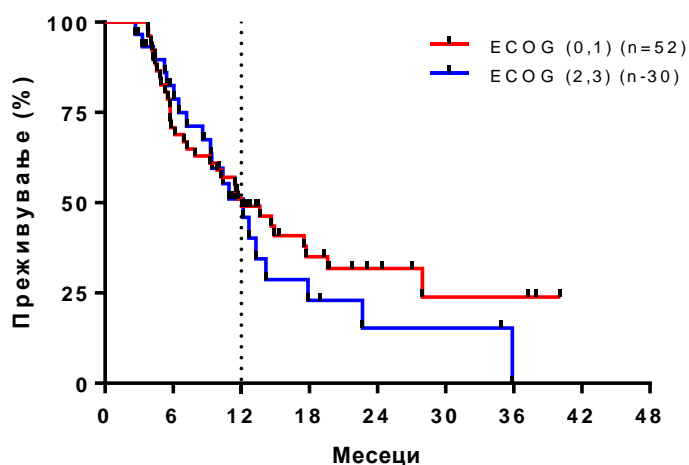
Работниот статус на пациентите според ECOG не беше утврден како сигнификантен прогностички фактор за преживувањето без прогресија на болеста ($p=0,4156$) (Табела 22, Слика 33). Едногодишното вкупно преживување кај пациентите чиј работен статус според ECOG изнесуваше 0 или 1 беше 77,61% и беше статистички

сигнификантно поголемо од едногодишното вкупно преживување на пациентите со вредност на работниот статус според ECOG 2 или 3 кое изнесуваше 69,40% ($p=0,0262$) (Табела 22, Слика 34).

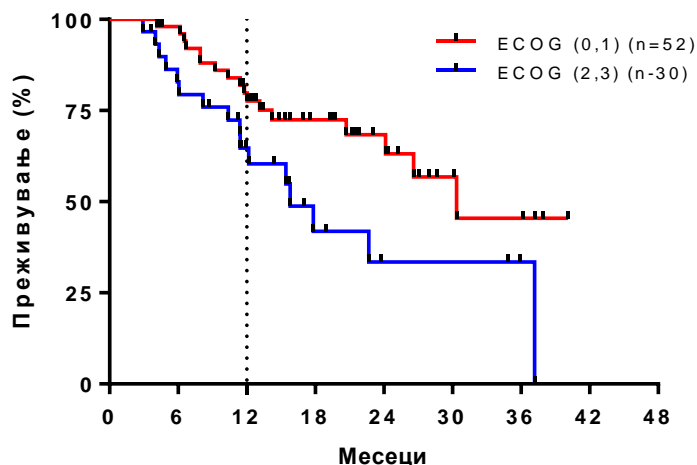
Табела 22. Едногодишно преживување без прогресија на болест и едногодишно вкупно преживување во зависност од работниот статус на пациентите

Работен статус	Број на пациенти	ПБПБ (%)	р вредност	ВП (%)	р вредност
0, 1	52	55,06	0,4156	77,61	0,0262
2, 3	30	45,92		60,40	

ПБПБ: преживување без прогресија на болест, ВП: вкупно преживување



Слика 33. Преживување без прогресија на болест во зависност од работниот статус на пациентите според ECOG (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=0,6627$; $p=0,4156$.



Слика 34. Вкупно преживување во зависност од работниот статус на пациентите според ECOG (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2= 4,944$; $p= 0,0262$.

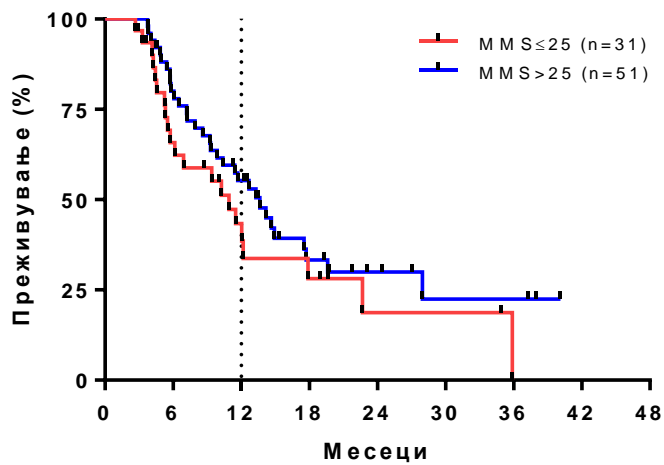
6.3.4 Менталниот скор на пациентите како прогностички фактор

Испитувањето на влијанието на менталниот скор на пациентите врз преживувањето без прогресија на болест не покажа постоење на статистички сигнификантна разлика во едногодишното преживување на пациентите со ментален скор помал или еднаков на 25 и едногодишното преживување на пациентите со ментален скор поголем од 25 ($p=0,2011$) (Табела 23, Слика 35). Пациентите пак со ментален скор помал или еднаков на 25 имаа едногодишно вкупно преживување од 79,63% што беше статистички сигнификатно поголемо споредено со едногодишното преживување на пациентите со ментален скор поголем од 25 кое изнесуваше 56,14% ($p=0,0381$) (Табела 23, Слика 36).

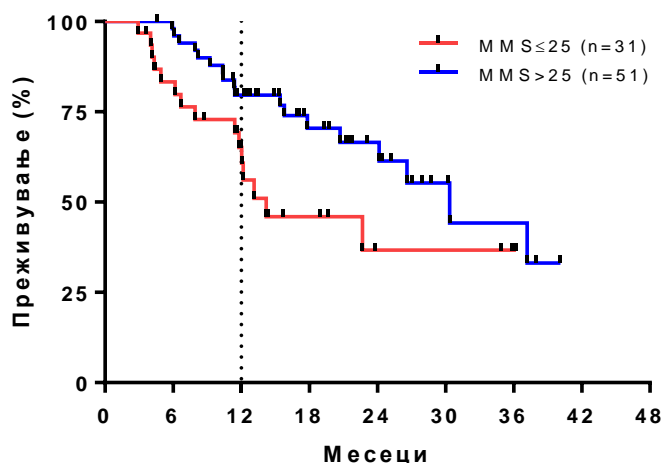
Табела 23. Едногодишно преживување без прогресија на болест и едногодишно вкупно преживување во зависност од менталниот скор на пациентите

Ментален скор	Број на пациенти	ПБПБ (%)	р вредност	ВП (%)	р вредност
≤ 25	31	38,52	0,2011	56,14	0,0381
>25	51	57,39		79,63	

ПБПБ: преживување без прогресија на болест, ВП: вкупно преживување



Слика 35. Преживување без прогресија на болест во зависност од менталниот скор на пациентите (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2= 1,634$; $p= 0,2011$.



Слика 36. Вкупно преживување во зависност од менталниот скор на пациентите (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2= 4,300$; $p= 0,0381$.

6.3.5 Локализацијата на туморот како прогностички фактор

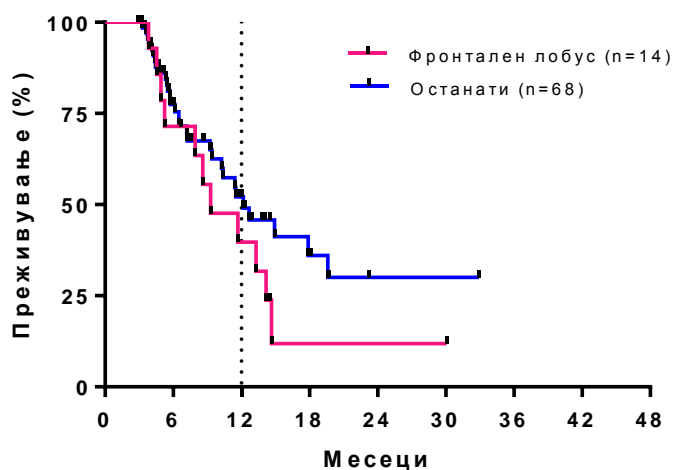
Испитувањето на влијанието на локализацијата на туморот врз преживувањето не покажа постоење на статистички сигнификантна разлика во преживувањето без прогресија на болест и во вкупното преживување меѓу пациентите со тумор во

фронталниот лобус и пациентите со било која друга локализација на туморот ($p=0,2125$ и $p=0,0999$, соодветно) (Табела 24, Слика 37 и Слика 38).

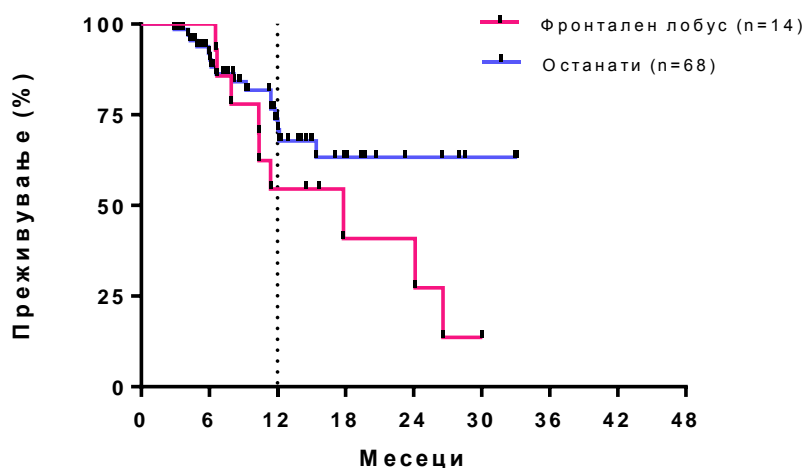
Табела 24. Едногодишно преживување без прогресија на болест и едногодишно вкупно преживување во зависност од локализацијата на туморот

Локализација	Број на пациенти	ПБПБ (%)	р вредност	ВП (%)	р вредност
Фронтален лобус	14	39,68	0,2125	54,55	0,0999
Останати лобуси	68	52,14		67,79	

ПБПБ: преживување без прогресија на болест, ВП: вкупно преживување



Слика 37. Преживување без прогресија на болест во зависност од локализацијата на туморот (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=1,554$; $p=0,2125$.



Слика 38. Вкупно преживување во зависност од локализацијата на туморот (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=2,706$; $p=0,0999$.

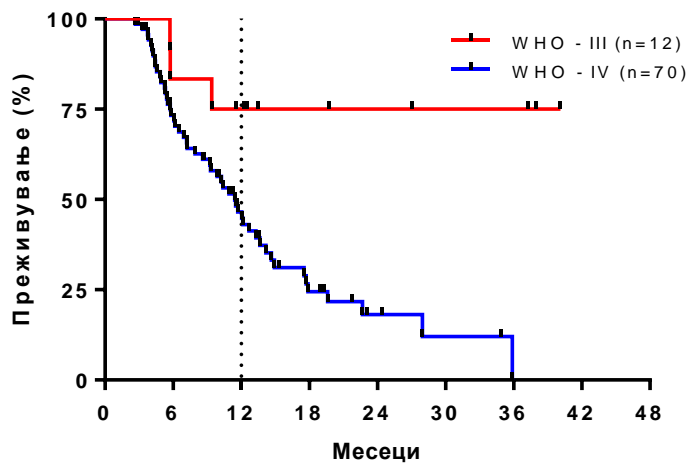
6.3.6 Градусот на туморот како прогностички фактор

Градусот на туморот изразен според критериумите на WHO беше изнајден како сигнификантен прогностички фактор како за преживувањето без прогресија на болеста така и за вкупното преживување ($p=0,0033$ и $p=0,0094$, соодветно) (Табела 25, Слика 39 и Слика 40). Едногодишното преживување без прогресија на болеста и едногодишното вкупно преживување беа статистички сигнификантно поголеми во групата на пациенти со градус на туморот III споредено со едногодишното преживувањето без прогресија на болест и едногодишното вкупно преживување кај пациентите чиј градус на туморот беше IV (75,0% наспроти 44,78%, соодветно и 90,90% наспроти 69,79%, соодветно) (Табела 25).

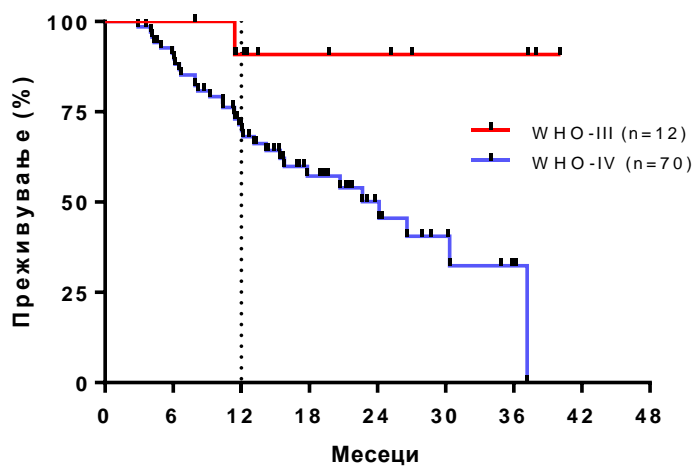
Табела 25. Едногодишно преживување без прогресија на болест и едногодишно вкупно преживување во зависност од градусот на туморот

Градус	Број на пациенти	ПБПБ (%)	p вредност	ВП (%)	p вредност
III	12	75,00		90,90	
IV	70	44,78	0,0033	69,79	0,0094

ПБПБ: преживување без прогресија на болест, ВП: вкупно преживување



Слика 39. Преживување без прогресија на болест во зависност од градусот на туморот (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2 = 8,632$; $p = 0,0033$.



Слика 40. Вкупно преживување во зависност од градусот на туморот (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2 = 6,739$; $p = 0,0094$.

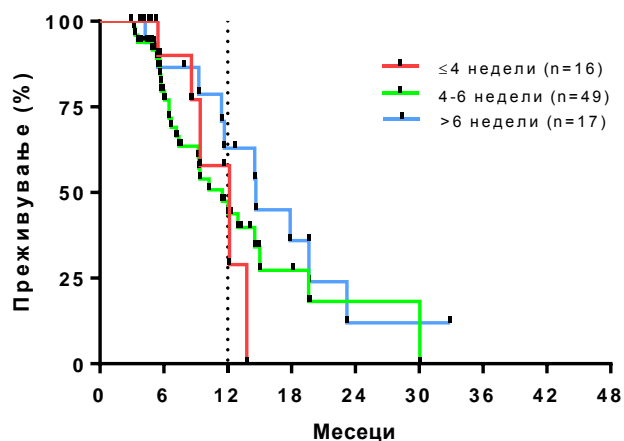
6.3.7 Времето од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата како прогностички фактор

Анализата на влијанието на времето изминато од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата, врз преживувањето без прогресија на болеста, не покажа постоење на статистички сигнификантна разлика во едногодишното преживување меѓу пациентите кај кои временскиот интервал од операцијата до хемоирадијацијата бил пократок или еднаков на четири недели, пациентите кај кои почетокот на хемоирадијацијата бил четири до шест недели по оперативниот зафат и оние пациенти кај кои започнувањето на хемоирадијацијата било по шест недели од реализираниот оперативен зафат (57,85%, 43,77%, 62,93%, соодветно; $p=0,4326$) (Табела 26, Слика 41). Времето изминато од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата не беше утврдено како сигнификантен прогностички фактор и за вкупното преживување на пациентите ($p=0,5991$) (Табела 26, Слика 42).

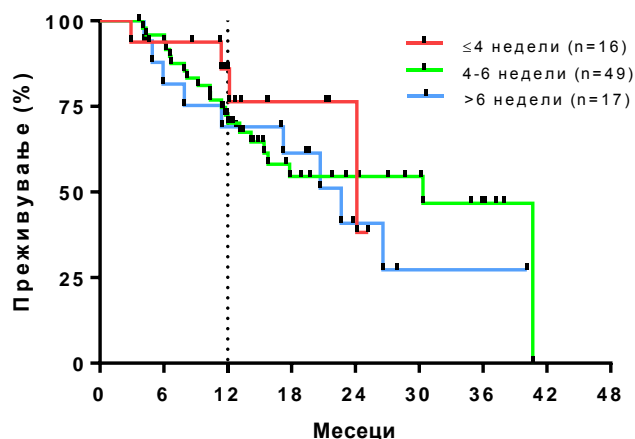
Табела 26. Едногодишно преживување без прогресија на болест и едногодишно вкупно преживување во зависност од времето од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата

Локализација	Број на пациенти	ПБПБ (%)	p вредност	ВП (%)	p вредност
≤4 недели	16	57,85		76,38	
4-6 недели	49	43,77	0,4326	70,13	0,5991
>6 недели	17	62,93		69,01	

ПБПБ: преживување без прогресија на болест, ВП: вкупно преживување



Слика 41. Преживување без прогресија на болест во зависност од времето од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2= 1,676$; $p= 0,4326$.



Слика 42. Вкупно преживување во зависност од времето од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=1,025$; $p=0,5991$.

6.3.8 Бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија како прогностички фактор

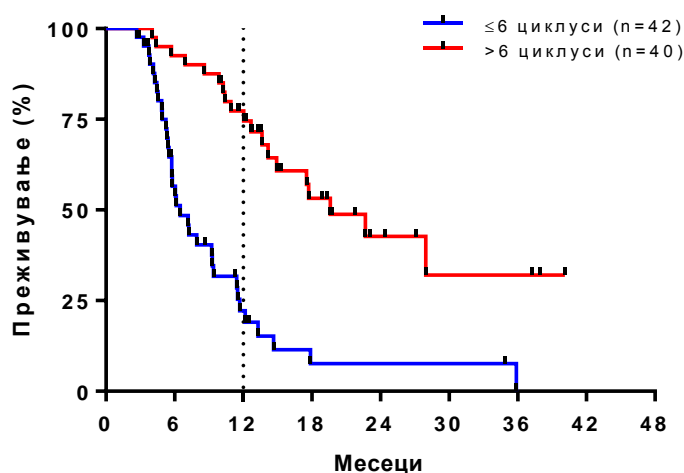
Испитувањето на влијанието на бројот на реализираните циклуси на адјувантна хемотерапија покажа постоење на впечатливо сигнификантно поголемо едногодишно преживување без прогресија на болеста кај пациентите кај кои беа реализирани повеќе

од шест циклуси на адјувантна хемотерапија, а кое изнесуваше 77,27% споредено со пациентите кај кои беа реализирани шест или помалку циклуси на адјувантна хемотерапија и изнесуваше 19,04% ($p < 0,0001$) (Табела 22, Слика 43). Едногодишното вкупно преживување кај пациентите со реализирани повеќе од шест циклуси на адјувантна хемотерапија беше сигнификантно поголемо од едногодишното вкупно преживување кај пациентите кај кои бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија беше помал или еднаков на шест циклуси (94,86% наспроти 46,54%; $p < 0,0001$) (Табела 22, Слика 44).

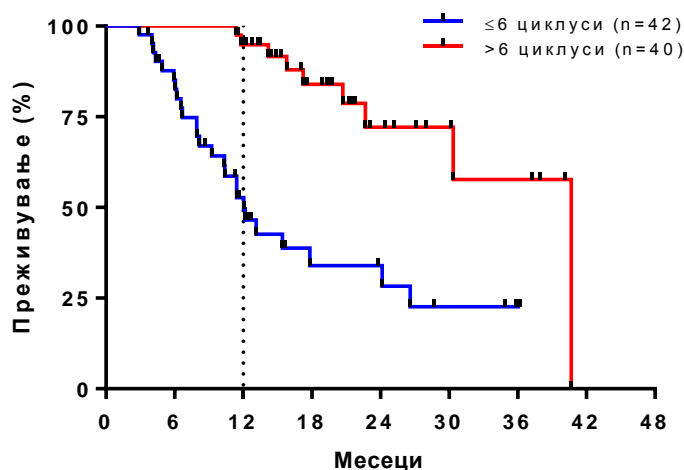
Табела 22. Едногодишно преживување без прогресија на болест и едногодишно вкупно преживување во зависност од бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија

Број на циклуси	Број на пациенти	ПБПБ (%)	р вредност	ВП (%)	р вредност
≤6	42	19,04	<0,0001	46,54	< 0,0001
>6	40	77,27		94,86	

ПБПБ: преживување без прогресија на болест, ВП: вкупно преживување



Слика 43. Преживување без прогресија на болест во зависност од бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2 = 26,90$; $p < 0,0001$.



Слика 44. Вкупно преживување во зависност од бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2= 20,75$; $p < 0,0001$.

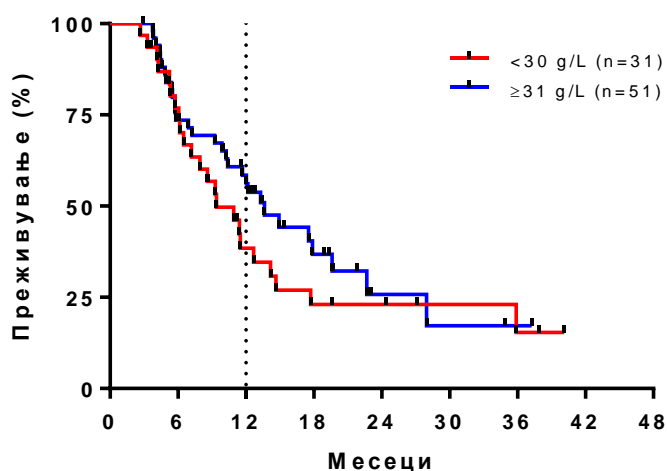
6.3.9 Нивото на серумските албумини пред почетокот на хемоирадијацијата како прогностички фактор

Едногодишното преживување без прогресија на болест кај пациентите со ниво на серумските албумини помало од 30 g/L изнесуваше 38,46% и не беше статистички сигнификантно различно од преживувањето на пациентите со ниво на серумските албумини еднакво или поголемо од 30 g/L, кое беше 60,81% ($p=0,3238$) (Табела 21, Слика 45). Нивото на серумските албумини пред почетокот на хемоирадијацијата беше утврдено како сигнификантен прогностички фактор за вкупното преживување. Вкупното преживување во групата на пациенти со ниво на серумските албумини еднакво или поголемо од 30 g/L изнесуваше 87,73% наспроти вкупното преживување во групата во која нивото на серумските албумини беше 55,42% ($p=0,0423$) (Табела 21, Слика 46).

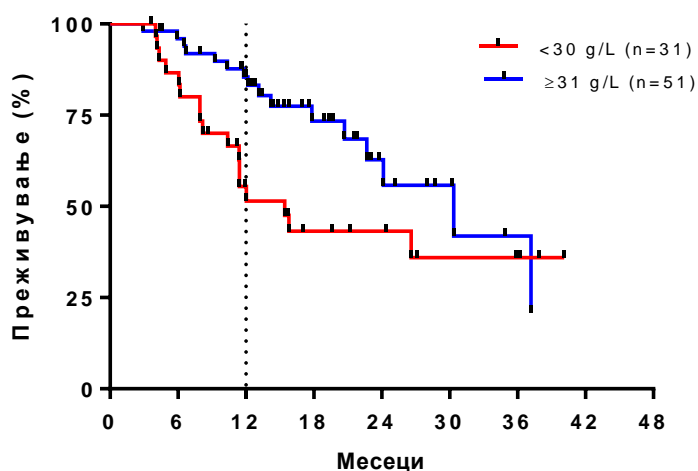
Табела 21. Едногодишно преживување без прогресија на болест и едногодишно вкупно преживување во зависност од нивото на серумските албумини

Возраст	Број на пациенти	ПБПБ (%)	р вредност	ВП (%)	р вредност
< 30 g/L	31	38,46	0,3238	55,42	0,0423
≥ 30 g/L	51	60,81		87,73	

ПБПБ: преживување без прогресија на болест, ВП: вкупно преживување



Слика 45. Преживување без прогресија на болест во зависност од нивото на серумските албумини (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=0,9734$; $p=0,3238$.



Слика 46. Вкупно преживување во зависност од нивото на серумските албумин (Kaplan-Meier криви). Log-rank тест; $\chi^2=4,1222$; $p=0,0423$.

6.4. Резултати од униваријантната анализа на сите испитувани прогностички фактори

Во Табела 22 се прикажани резултатите од log-rank тестот на униваријантната анализа за сите анализирани прогностички фактори, како за преживувањето без прогресија на болеста така и за вкупното преживување. Униваријантната анализа како сигнификантни прогностички фактори за преживувањето без прогресија на болест ги издвои: возраста ($p=0,0029$), градусот на туморот ($p=0,0033$) и бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија ($p<0,0001$). Со униваријантната анализа како сигнификантни прогностички фактори за вкупното преживување беа издвоени: возраста ($p=0,0080$), работниот статус според ECOG ($p=0,0262$), менталниот скор ($p=0,0381$), градусот на туморот ($p=0,0094$), бројот на реализираните циклуси на хемотерапија ($<0,0001$) и нивото на серумските албумини пред почетокот на радиотерапијата ($p=0,0423$).

Табела 22. Униваријантна анализа на прогностичките фактори поврзани со преживувањето на пациентите

Прогностички фактор	Log-rank тест			
	ПБПБ		ВП	
	χ^2	р вредност	χ^2	р вредност
Пол	0,2311	0,6307	0,0794	0,7781
Возраст	8,846	0,0029	7,04	0,0080
Работен статус според ECOG	0,6627	0,4156	4,944	0,0262
ММС	1,634	0,2011	4,300	0,0381
Локализација	1,554	0,2125	2,706	0,0999
Градус на туморот	8,632	0,0033	6,739	0,0094
Времето од оперативниот зафат до почетокот на РТ	1,676	0,4326	1,025	0,5991
Бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија	26,90	<0,0001	20,75	<0,0001
Серумски албумини на почеток на РТ	0,9734	0,3238	4,1222	0,0423

ПБПБ: преживување без прогресија на болеста, ВП: вкупно преживување, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ММС: мини ментален скор, РТ: радиотерапија.

6.5. Мултиваријантна анализа на сигнификантните прогностички фактори

Сох-овата мултиваријантна анализа на прогностичките фактори на преживувањето без прогресија на болеста ги издвои како независни сигнификатни поволни прогностички фактори: градусот на туморот III ($p=0,0034$) и бројот на

реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија еднаков или поголем од шест ($p < 0,0001$) (Табела 23).

Табела 23. Мултиваријантна анализа на прогностичките фактори за преживување без прогресија на болеста

Прогностички фактор	HR	95%CI	р вредност
Возраст	0,598201	0,347711 - 1,029143	0,1826
Градус на туморот	0,196534	0,059687 - 0,647132	0,0034
Бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија	4,201164	2,349814 - 7,511139	< 0,0001

HR: hazard ratio (однос на опасност), CI: confidence interval (интервал на доверба)

Во Табелата 24 прикажани се резултатите од Соx-овата мултиваријантна анализа на прогностичките фактори за вкупното преживување. Мултиваријантната анализа како независни сигнификантни поволни прогностички фактори за вкупното преживувањето ги издвои: возраста на пациентите помала или еднаква на 60 години ($p=0,0436$), градусот на туморот III ($p=0,0191$) и бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија еднаков или поголем од шест ($p < 0,0001$).

Табела 24. Мултиваријантна анализа на прогностичките фактори за вкупното преживување

Прогностички фактор	HR	95%Ci	p вредност
Возраст	0,414894	0,207453 - 0,829766	0,0436
Работен статус според ECOG	1,337448	0,977778 - 1,82942	0,0737
MMS	0,508488	0,254903 - 1,014349	0,1693
Градус на туморот	0,130954	0,017821 - 0,962264	0,0191
Бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија	0,187341	0,083921 - 0,418212	< 0,0001
Серумски албумини на почеток на РТ	1,863302	0,93782 - 3,702087	0,2134

HR: hazard ratio (однос на опасност), CI: confidence interval (интервал на доверба), ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, MMS: ментален скор, РТ: радиотерапија.

6.6. Тромбоцитопенијата како хематолошки токсичен ефект

Тромбоцитопенија како хематолошки токсичен ефект беше следена во рамките на протоколот на третман на пациентите преку редовно контролирање на хемограмот. Во текот на хемоирадијацијата тромбоцитопенија со градус поголем од 2 беше регистрирана кај 4 пациенти од **групата А** (10,0%) и кај 3 пациенти од **групата Б** (7,14%) (Табела 24). Со статистичката анализа на добиените податоци не беше утврдено постоење на статистички сигнификантна разлика во градусот на тромбоцитопенија меѓу двете групи на испитувани пациенти (Fisher-ов тест; $p=0,4723$) (Табела 24).

Табела 24. Случаи на тромбоцитопенија со поголем градус од 2

Групи на пациенти	Број на пациенти	Тромбоцитопенија градус > 2	%	р вредност
Група А	40	4	10,0	0,4723
Група Б	42	3	7,14	

Fisher-ов тест

7. Дискусија

7.1. Споредба на двете зрачни техники

Примарната цел на проспективната студија во која беа вклучени вкупно 82 пациенти со средна возраст од 54,56 години (од 25 до 75 години) беше споредување на ефикасноста на постоперативната хемоирадијација остварена со еден волумен, наспроти хемоирадијација која беше спроведувана со користење на постепено намалување на волуменот.

Споредувањето на ефикасноста на двете зрачни техники беше направено со споредување на едногодишното преживување без прогресија на болест и едногодишното вкупно преживување меѓу двете групи на пациенти, од кои во групата А беа вклучени 40 пациенти кај кои радиотерапијата во рамките на хемоирадијацијата се спроведуваше со еден зрачен волумен, додека во групата Б во која беа опфатени 42 пациенти, зрачниот третман беше реализиран со користење на техниката на постепено намалување на зрачниот волумен. Со анализата на податоците добиени во студијата не беше утврдено постоење на статистички сигнификантна разлика меѓу двете испитувани групи на пациенти, како во однос на едногодишното преживување без прогресија на болест така и во однос на едногодишното вкупно преживување ($p=0,4745$ и $p=0,6199$, соодветно).

Податоците добиени во студијата кои се однесуваат на споредувањето на преживувањето во двете групи на пациенти, не укажаа на постоење на предност на една од применуваните техники на радиотерапија. Според овие податоци може да се смета дека намалувањето на зрачниот волумен во последната фаза од третманот на пациентите, не покажува статистички сигнификантно влијание и на преживувањето без прогресија на болест и на вкупното преживување.

Според ова, намалувањето на ирадираниот волумен кај селектирани пациенти нема да има негативно влијание на преживувањето. Поради тоа што ирадираниот волумен на мозокот кај пациентите во групата со конусно намалување на волуменот е помал, ова индиректно може да доведе до намалување на токсичноста на терапијата во однос на долготрајните когнитивни ефекти. Поради временската рамка на изработка на студијата, не беше направена споредба на когнитивната функција кај пациентите со долго преживување, пред радиотерапијата и 3 години по завршување на хемоирадијацијата. Во иднина се планира да се направи ретроспективна студија на процена на когнитивниот статус пред радиотерапијата и 3 години по завршување на радиотерапијата кај пациентите со долго преживување, со што би се потврдила или отфрлила хипотезата дека намалување на зрачниот волумен има позитивно влијание на когнитивниот статус на пациентите.

Ова може да се пренесе во клиничката пракса, како можност изборот на зрачната техника да зависи од постоечката клиничка ситуација, односно од големината на туморскиот волумен и разликата на волуменот во T1 контрастна и T2 или FLAIR секвенца на магнетната резонанца.

Според тоа, во ситуација во која видливиот волумен на туморот прикажан во T1 контрастната секвенца е значително помал од волуменот на туморот што се визуелизира на T2 (FLAIR) секвенцата, може да дојде предвид избор на техниката на постепено намалување на третманскиот волумен, односно “cone-down” пристапот, бидејќи волумените на PTV1 и PTV2 значително би се разликувале, што би условило консеквентна значителна разлика меѓу ирадираните волумени на мозокот, со што би се овозможило намалување на токсичниот ефект од зрачната терапија. Од друга страна, во клиничките ситуации во кои не постои значителна разлика меѓу делинераните волумени во T1 контрастната и T2 FLAIR секвенцата на MR, рационалниот пристап во

изборот на техниката на зрачење би бил претставен со техниката со еден волумен за спроведување на комплетниот курс на радиотерапија до остварување на доза од 60 Gy.

Причините за избор на оваа, помалку комплексна техника на спроведување на третманот, се претставени со намалувањето на времето потребно за планирање и верификација на третманот и нејзиното минимално влијание врз времето на спроведување на зрачењето, кое при примената на техниката на постепено намалување на третманскиот волумен, би можело да биде продолжено поради неопходната дополнителна портална верификација на “cone-down” фазата на третманот.

Во ретроспективната студија на McDonald и сор. (172) во која биле опфатени 62 пациента со дијагностициран глиобластом, не била евидентирана сигнификантна разлика во рецидивирањето меѓу двата начина на дефинирање на туморскиот волумен. Првиот начин бил претставен со постоперативна T2 абнормалност со средна маргина од 0,7 cm, по што следувал буст на T1 MP секвенцата на зоната што ретенирала контраст со додавање на средна маргина од 0,5 cm. Вториот начин на дефинирање на волуменот на туморот се состоел од иницијален PTV со маргина од 2 cm и PTV буст со маргина од 2,5 cm. Резултатите од студијата покажале дека со внимателно планирање на радиотерапијата, третманските маргини кај глиобластомите може да бидат безбедно редуцирани.

Според препораките на RTOG, со техниката “cone-down”, иницијалниот волумен кој ја вклучува било која T2 хиперсензитивна зона (едем) со додадена маргина од 2 cm, се третира до вкупна доза од 46 Gy во 23 фракции, следено со редукција на целниот волумен само на подрачјето што ретенира контраст во секвенцата T1 со додадена маргина од 2,5 cm. За разлика од овие препораки, препораките на EORTC се однесуваат на примена на техника која се остварува во само една фаза, со користење на

еден GTV, претставен со зоната што ретенира контраст во T1 секвенцата со додадена маргина од 2 до 3 cm за остварување на вкупна доза од 60 Gy во 30 фракции (11).

Во отсуство на јасно прифатени препораки за дефинирање на туморскиот волумен, може да се заклучи дека изборот на техника на зрачење може да зависи како од специфичноста на клиничката ситуација, така и од процената на тимот кој е вклучен во дефинирањето на целниот волумен и во планирањето на зрачниот третман (32).

Земајќи го предвид фактот дека спроведувањето на одредена зрачна техника е директно поврзано со начинот на кој се изведува делинеацијата на волуменот предвиден за третман, мора да се нагласи дека според податоците од современите студии работени од страна на различни колаборациони групи, начелно биле дозволени двата начина во пристапот на делинеирање на третманските волумени. (10,30,173). Овие податоци се особено застапени во оние студии во кои институциите учесници биле и од Европа и од Северна Америка. Сепак, во најголемиот број студии не била реализирана рандомизација на пациентите во две третмански групи во зависност од применетата техника на зрачење (11,29,63,66).

Различните пристапи на делинеација на третманскиот волумен главно се сведуваат на идентификација на перитуморскиот едем прикажан на пресеците на МР и негово вклучување или исклучување во некоја фаза од зрачниот третман. Во прилог на потребата од идентификација на туморскиот волумен и на перитуморскиот едем со примена на МР, се резултатите од студиите на Burger и сор. (174) и Halperin и сор. (175) изведени кај пациенти со глиобластом во последните две децении на минатиот век, во кои радиодијагностичкото иследување било спроведувано со КТ и во кои авторите заклучуваат дека дистрибуцијата на клетките кај глиобластомот не може да се заснова на сликите од КТ поради тоа што перитуморската зона со низок дензитет може

да даде погрешна информација за ширењето на туморската лезија. Потребата од изведување на предоперативна МР кај пациентите со глиобластом била нагласена и во студијата на Schoenegger и сор. (176) во која била направена детална анализа на влијанието на перитуморскиот едем врз преживувањето на пациентите.

Според Velkaseti и сор.(32) стандардната дефиниција на третманскиот волумен и дефиницијата на маргините би требало да се заснова на контрастна сликовна дијагностика на мозокот и тоа или КТ или МР. Авторите нагласуваат дека регистрацијата на МР и КТ скеновите ја претставуваат стандардната процедура за планирање на третманот. Сепак, според овие автори, во недостаток на МР, КТ скеновите со примена на контраст може да бидат земени предвид како минимални препораки за делинеација на волумените кај пациентите со глиоми со висок градус.

Во ревијалната публикација на Zhao и сор. (171) прикажан е преглед на повеќе студии кои се однесуваат на проблемот поврзан со делинеацијата на третманскиот волумен. Заклучокот на авторите на публикацијата е насочен кон нагласување на потребата од реализирање на рандомизирана студија во која би се споредувале двете различни техники за делинеирање на третманскиот волумен со цел утврдување на потенцијалното влијание на намалувањето на третманскиот волумен врз исходот на постоперативниот третман кај малигните глиоми.

7.2. Полот на пациентите

Во вкупниот број анализирани пациенти, 42 беа мажи, а 40 беа жени. Дистрибуцијата на пациентите според полот беше рамномерна во двете третмански групи. Распределбата според пол во нашата студија се разликува од половата застапеност на малигните глиоми прикажана во повеќе различни епидемиолошки

студии, кај кои половата застапеност на новодијагностицираните глиоми е во корист на припадниците на машката популација (80,171–173).

Според Sun и сор. (177), полот на пациентите може да има влијание врз инциденцијата и прогнозата кај малигните тумори на мозокот што произлегува од разликите во хромозомските, ендокринолошките и молекуларните карактеристики кои понекогаш можат имаат влијание врз исходот на болеста. Врз основа на интегративните научни пристапи за откривање на механизмите на генезата на малигните тумори, половите разлики треба да бидат земени предвид особено затоа што може да влијаат на фундаменталните принципи на ризикот за појава на болеста и нејзината прогресија (178).

Во студијата на Franceschi и сор., од 2018 година направена е проспективна анализа на сто и шеесет пациенти со глиобластоми со познат MGMT метилационен статус. Анализата на преживувањето покажала подобро преживување кај жените со метилиран MGMT отколку кај мажите. Заклучокот на оваа студија е дека полот на пациентите може да се земе како прогностички фактор (179).

Анализата на влијанието на полот врз преживувањето на пациентите во нашата студија не покажа постоење на статистички сигнификантна разлика во едногодишното преживување без прогресија на болест и едногодишното вкупното преживување меѓу пациентите од машки и пациентите од женски пол ($p=0,6307$ и $p=0,7781$).

7.3. Возраста на пациентите

Во текот на последниве децении во рамките на повеќе клинички проспективни студии докажана е хипотезата според која возраста на пациентите може да има големо влијание врз преживувањето на пациентите со малигни глиоми во насока на значително полошо преживување кај пациентите со понапредната возраст (180–183).

Покрај тоа, податоците од неколку ретроспективни студии покажале дека експресијата на EGFR кај глиомите која е директно поврзана со радиорезистентноста била многу почесто застапена кај пациентите постари од 60 години, што директно влијаело врз полошата прогноза на оваа категорија пациенти (184–186).

Во нашата студија, анализата на влијанието на возраста на пациентите врз нивното преживување ја потврди возраста помала или еднаква на 60 години како независен сигнификантен поволен прогностички фактор, како за едногодишното преживување без прогресија така и за едногодишното вкупно преживување ($p=0,0029$ и $p=0,0080$, соодветно). Едногодишно преживување без прогресија на болеста кај пациентите на возраст помала или еднаква на 60 години изнесуваше 61,46% , наспроти преживувањето кај пациентите постари од 60 години кое беше 30,65% ($p=0,0029$). Регистрираното едногодишно вкупно преживување беше 70,83% кај пациентите на возраст помала или еднаква на 60 години и 39,31% кај пациентите постари од 60 години ($p=0,0080$).

Од вкупниот број на пациенти во студијата, 36 (44%) пациенти беа на возраст од 60 и повеќе години и само кај 18 (50%) беа аплицирани повеќе од 6 курса на адјувантна хемотерапија со temozolomide.

Во студијата како прагова вредност беше земена возраста од 60 години, иако во некои студии како прагова вредност е земената возраста од 65 или 70 години (12,91,182,183).

Податоците кои покажуваат пониски стапки на преживување кај пациентите со понапредната возраст се рефлектираат во клиничката пракса така што кај оваа категорија пациенти се применуваат пократки (хипофракционирани) радиотераписки режими и се избегнува администрирање на хемотерапија со temozolomide (12,91). Во

текот на изминатата година овој пристап кон лекувањето на групата на возрасни пациенти се наметна како контроверзно прашање поради фактот што применувањето на помалку агресивен третман без вклучување на хемотерапија условува и полоши резултати во нивното вкупно преживување (187). Во проспективната рандомизирана студија на Perry и сор. (187) изработена на 562 пациенти на возраст меѓу 65 и 90 години, од кои 281 пациент биле лекувани со кус режим на радиотерапија во комбинација со temozolomide, а останатите 281 пациент биле третирани исклучиво со радиотерапија, било утврдено дека апликацијата на temozolomide конкурентно со радиотерапија резултира со сигнификантно подобрување на едногодишното и двегодишното преживување без прогресија на болест и на едногодишното и двегодишно вкупно преживување.

7.4. Работниот статус според ECOG

Познато е дека мини менталниот статус и работниот статус имаат влијание како врз времето до прогресија на болеста, така и врз вкупното преживување на пациентите (100,184).

Во нашата студија пациентите со работен статус 0 и 1 според критериумите на ECOG, имаа сигнификантно подобро вкупно преживување споредено со вкупното преживување на пациентите со работен статус 2 и 3. Едногодишното преживување кај првата категорија на пациенти со поволен работен статус (0 или 1) изнесуваше 77,61%, наспроти едногодишното преживување кое беше постигнато во онаа категорија на пациенти со неповолен работен статус (2 или 3) кое беше 60,40% ($p=0,0262$).

Мултиваријантната анализа го издвои работниот статус 0 и 1 како независен сигнификантен поволен прогностички фактор за вкупното преживување на пациентите. Анализата пак на улогата на работниот статус според ECOG како

прогностички фактор кај пациентите опфатени во нашата студија, не покажа постоење на сигнификантна разлика во едногодишното преживување без прогресија на болеста меѓу пациентите со работен статус 0 или 1 и пациентите со работен статус 2 или 3.

Работниот статус како прогностички фактор бил анализиран во неколку мултицентрични студии во кои биле вклучени постари пациенти. Резултатите од анализата на прогностичките фактори во тие студии потврдуваат дека работниот статус може да има влијание врз преживувањето на пациентите со малигни глиоми (188–190).

Според податоците од литературата, работниот статус се смета главно како фактор што е значаен при постапката за селекција на пациентите и при персонализирање на третманот. Така, во проспективната студија на Liu и сор. (191) на 153 пациенти со глиобластом, со работен статус 2 и 3, во која пациентите биле поделени во две групи, од кои едната група на пациенти била лекувана само со temozolomide, а кај другата група била применувана само палијативна нега. Во групата на пациенти што примале temozolomide било евидентирано подобро преживување без прогресија на болеста и подобро вкупно преживување споредено со преживувањето во групата на пациенти кај кои била препорачана само палијативна нега. Важно е да се напомене дека во оваа студија радиотерапијата не била користена како модалитет на третман.

Во мултицентричната проспективна студија на Roa и сор. од 2015 (12) во која биле вклучени вкупно 98 возрасни пациенти со полош еквивалентен работен статус (ECOG – 2 и 3, односно KPS=50 до 70%) биле споредени два начина на фракционирање на радиотерапијата од кои при едниот начин зрачењето се спроведувало во 15 фракции до вкупна доза од 45 Gy, а при другиот начин режимот на зрачење бил впечатливо скратен со остварување на само 5 фракции и вкупна доза од 25 Gy. Со споредувањето

на постигнатите резултати во преживувањето на пациентите во двете анализирани групи, не било забележано постоење на разлика ниту во преживувањето без прогресија на болест, ниту во вкупното преживување. Заклучокот на авторите на оваа студија е дека неделната радиотерапија може да биде препорачана кај пациентите со полош работен статус.

7.5. Менталниот скор на пациентите

Голем број на рандомизирани мултицентрични студии го вклучуваат менталниот скор како прогностички фактор, како за преживувањето без знаци на болест, така и за вкупното преживување (101,192,193).

Во нашата студија како прагова вредност на менталниот скор на пациентите беше земена вредноста 25, односно пациентите беа поделени во 2 групи, со ментален скор помал или еднаков на 25 и ментален скор поголем од 25, добиен со користење на стандардизиран мини ментален тест (165).

Статистичката анализа покажа дека вкупното едногодишно преживување на пациентите со ментален скор поголем од 25 изнесуваше 79,63% наспроти 56,14% кај пациентите со ментален скор помал или еднаков на 25 ($p=0,0381$). Споредбата на преживувањето без прогресија на болеста не покажа постоење на сигнификантна разлика. Менталниот скор претставува независен прогностички фактор и е неизоставен дел при иницијалната обработка на пациентите со новодијагностицирани глиобластоми, прикажан во номограмот на прогноза и преживување изведен од EORTC и NCIC студијата 26981-22981/CE.3 (101).

Во студијата на Di Cristofori од 2017 година (194) била направена ретроспективна анализа на 117 постари пациенти оперативно лекувани од глиобластом. Во оваа студија, менталниот скор на пациентите, покрај волуменот на

туморот, бил потврден како извонредно значаен фактор кој влијаел на комплетираноста на адјувантиот третман. Според авторите на студијата, кај пациентите со повисок ментален скор постоела поголема веројатност за комплетирање на адјувантиот третман со што би се зголемила и веројатноста за постигнување на подолго преживување.

7.6. Локализација на туморот

Во литература постојат податоци дека рецидивноста и преживувањето зависат од локацијата на туморот. Во ретроспективната студија на Paldor (195) во која биле анализирани молекуларните маркери кај голема серија на претходно третирани пациенти (операција, радиотерапија и адјувантна хемотерапија), била забележана сигнификантна разлика на молекуларните карактеристики како што се MGMT метилација, IDH1, IDH2 мутација, како и на KI67 пролиферативниот индекс меѓу пациентите со локализација на туморот во фронталниот лобус, во споредба со пациентите со локализација на туморот во другите лобуси на мозокот.

Во студијата на Carroll и сор. (196), ретроспективно биле анализирани вкупно 1429 пациенти со анапластични глиоми и 12.537 пациенти со глиобластоми. За оваа анализа била користена SEER⁹ датабазата на податоци на Националниот институт за канцер на САД. Во оваа студија авторите заклучуваат дека постои комплексна поврзаност на градусот на туморот, локацијата на туморот и возраста на пациентите и дека сите овие фактори имаат влијание со различна магнитуда врз вкупното преживување. Според овие автори, најдолго преживување имаат оние пациенти кај кои туморот е со карактеристики на анапластичен глиом локализиран во фронталниот лобус и кои се помлади од 50 години.

⁹ SEER - The Surveillance, Epidemiology and End Results – Следење, епидемиологија и резултати

Во нашата студија беше направена споредба на едногодишното преживување без прогресија на болеста и едногодишното вкупно преживување кај пациентите кај кои туморот беше локализиран во фронталниот лобус, со едногодишното преживување без прогресија на болеста и едногодишното вкупно преживување кај пациентите со тумори локализирани во останатите делови на мозокот. Анализата на резултатите не утврди постоење на сигнификантна разлика во должината на преживувањата меѓу двете категории на пациенти.

7.7. Градус на туморот

Во голем број на ретроспективни студии кои се базираат на големи серии на пациенти кои главно ја користат SEER датабазата, се смета дека пациентите со анапластични глиоми имаат во просек 4 до 5 пати подолго преживување во споредба со пациентите со глиобластоми (197).

Вредноста на адјувантниот (постоперативен) третман и споредбата на бенефитот од постоперативната терапија биле анализирани во публикациите на Rusthoven и сор. (198) и Nuño и сор. (199).

Во нашата студија беше утврдена сигнификантна разлика како во едногодишното преживување без прогресија на болест така и во едногодишното вкупно преживување меѓу пациентите со тумори градус III и пациентите со тумори градус IV (75,00% наспроти 44,78% и 90,90% наспроти 69,79%).

Сох-овата мултиваријантна анализа на прогностичките фактори го издвои градусот на тумор III како независен сигнификантен поволен прогностички фактор, како за преживувањето без прогресија на болеста, така и за вкупното преживување: ($p=0,0034$; и $p=0,0191$ соодветно).

7.8. Времето од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата како прогностички фактор

Временскиот фактор на отпочнување на радиотерапијата по верификација на малигниот тумор може да има големо значење кај некои малигни тумори. Ова важи како за туморите со висок пролиферативен индекс (на пример кај малигните тумори на главата и на вратот и малигните тумори на белите дробови), така и кај туморите со релативно бавна стапка на пролиферација како што е карциномот на дојка и на простата(176–179).

Во повеќе серии на пациенти со малигни глиоми, достапни во литературата, анализирано е времето од дефинитивната дијагноза (биопсија), или времето од оперативниот зафат до отпочнување на хемоирадијацијата, како и влијанието на пролонгирање на траењето на радиотерапијата предизвикано од клинички или технички причини. Во некои серии на пациенти било покажано дека одложувањето на почетокот на радиотерапијата повеќе од 6 недели може да има влијание на преживувањето на пациентите (105).

Од друга страна пак, во некои понови ретроспективни студии и мета-анализи, било покажано дека не може со сигурност да се квантифицира влијанието на одложувањето на радиотерапијата врз преживувањето на пациентите или врз времето до прогресија на болеста (104,180–182).

Во една голема мета-анализа публикувана во 2016 година во која биле анализирани вкупно 5212 пациенти од 12 студии спроведени во периодот од 1975 до 2014 година, не била забележана сигнификантна разлика меѓу времето на одложување на радиотерапија и прогресијата на болеста. Како што наведува авторот, заклучокот од оваа голема мета-анализа може да биде од корист, особено во јавните здравствени

установи во кои времето на чекање за почеток на радиотерапија може да биде значително пролонгирано (183).

Во мултицентричната ретроспективна студија на Louvel и сор. (200) во која биле вклучени вкупно 692 возрасни пациенти (434 мажи и 258 жени), бил анализиран интервалот на отпочнување на стандардната хемоирадијација по хируршката ресекција. Заклучокот на оваа ретроспективна студија е дека одложувањето на стандардната комбинирана хемотерапија по хируршката ресекција нема влијание врз преживувањето на пациентите со новодијагностицирани глиобластоми (200). Резултатите на оваа студија се во согласност со мета-анализата на Loureiro и сор. (201) од 2016 година, во која биле анализирани резултатите на вкупно 12 студии со вкупно 5212 пациенти спроведени од 1974 до 2014 година. И во оваа мета-анализата не било евидентирано влијание на одложувањето на радиотерапијата врз преживувањето на пациентите.

Во нашата студија пациентите беа поделени во три групи: пациенти кај кои хемоирадијацијата беше започната порано од 4 недели од оперативниот зафат, пациенти кај кои хемоирадијацијата беше започната во периодот од 4 до 6 недели од оперативниот зафат и пациенти кај кои хемоирадијацијата беше започната во временски период подолг од 6 недели по реализираниот оперативен зафат. Статистичката анализа на времето од оперативниот зафат до почетокот на хемоирадијацијата како прогностички фактор, не покажа постоење на статистички сигнификантна разлика во едногодишното преживување без прогресија на болеста и во едногодишното вкупно преживување меѓу трите разгледувани групи на пациенти ($p=0,4326$ и $p=0,5991$).

7.9. Влијанието на бројот на аплицирани циклуси на адјувантна хемотерапија на преживувањето на пациентите

Бројот на аплицирани циклуси на хемотерапија по завршувањето на хемоирадијацијата претставува контроверзно прашање во клиничката пракса.

Во студијата на Stupp и сор. (23) која е воедно и регистрациона студија за вклучување на temozolomide во третманот на малигните глиоми, бројот на адјувантни циклуси на temozolomide е лимитиран на вкупно шест циклуси.

Иако различни истражувачки групи не го дефинираат конечниот број на циклуси на адјувантна хемотерапија со temozolomide, сепак, како стандарден третман кај пациентите со малигни глиоми, се препорачуваат шест и повеќе циклуси на адјувантна хемотерапија (202).

Во секундарната анализа на вкупно 2214 пациенти со глиобластом кои биле третирани во вкупно 4 рандомизирани студии спроведени како од страна на EORTC така и од страна на RTOG, публикувана од Blumenthal и сор. (203), заклучено е дека пролонгирањето на терапијата со temozolomide со остварување на повеќе од 6 циклуси немало влијание на зголемувањето на преживување кај пациентите.

Меѓутоа, и покрај фактот што одредени автори сметаат дека продолжувањето на адјувантната хемотерапија со temozolomide на повеќе од 6 циклуси не влијае на продолжување на преживувањето (203,204), овој начин на администрирање на адјувантната хемотерапија со temozolomide се смета за безбеден и не се поврзува со зголемена токсичност (205). Токму затоа, во клиничката пракса адјувантната хемотерапија со temozolomide често се продолжува на повеќе од 6 циклуси и тоа најчесто до евидентирањето на прогресија на болеста (206).

Во нашата студија пациентите беа поделени во две групи во зависност од бројот на спроведени циклуси на хемотерапија при што во едната група беа остварени шест или помалку циклуси, додека во другата група беа реализирани повеќе од шест циклуси на хемотерапија. Кај пациентите кај кои беа аплицирани повеќе од шест циклуси на хемотерапија, едногодишното преживување без прогресија на болеста и едногодишното вкупно преживување беа статистички сигнификантно подобри споредени со преживувањата во групата на пациенти кај кои бројот на остварени циклуси на хемотерапија беше еднаков или помал од шест (77.27% наспроти 19,04% и 94,86% наспроти 46,54%, соодветно).

Во нашата студија, Сох-овата мултиваријантна анализа на прогностичките фактори го издвои како независен сигнификантен поволен прогностички фактор бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија поголем од шест, како за преживувањето без прогресија на болеста, така и за вкупното преживување ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$, соодветно).

7.10. Нутритивниот статус (албуминемија)

Прогностичката улога на нутритивниот статус е истражувана кај голем број на малигни тумори. Постоенето на позитивна спрега меѓу преживувањето и нутритивниот статус најчесто се забележува кај солидните тумори. Така, кахексијата најчесто покажува негативно влијае на преживувањето кај пациентите со малигни заболувања (185).

Во литературата се опишани различни методи за квантитативна евалуација на нутритивниот статус кај пациентите со малигни заболувања поради потребата за квантифицирање на факторите кои би остварувале влијание на нутритивниот статус. Оваа постапка е можна преку мерење на нивото на различни серумски маркери како

што се хемоглобинот, различни фактори на раст, како и нивото на серумските албумини. Испитувањата потврдиле дека намалената вредност на нивото на серумските албумини е поврзана со полошо преживување кај голем број на малигни тумори (186).

Во повеќето студии била забележана поврзаност на нивото на серумските албумини и преживувањето на пациентите со малигни глиоми, но без дополнително анализирање на останатите фактори кои можат да влијаат врз прогнозата и преживувањето на оваа категорија пациенти (187,188).

Во ретроспективната студија на Нан и сор. (189) од 2015 година во која била направена анализа на 214 пациенти со глиобластом, третирани со стандардна хемоирадијација, била евидентирана поврзаност на нивото на серумските албумини и преживувањето на пациентите, меѓутоа авторите не изнесуваат заклучок дали таквата поврзаност се должела на нутритивниот статус на пациентите или на одговорот на нивниот имун систем на присутната туморска инфламација.

Во нашата студија пациентите беа поделени на две групи врз основа на нивото на серумски албумини пред започнувањето на хемоирадијацијата и тоа на група во која нивото на серумски албумини беше помало од 30 g/L и на група во која нивото на серумски албумини беше еднакво или поголемо од 30 g/L. Статистичката анализа покажа статистички сигнификантно подолго едногодишно вкупно преживување кај групата на пациенти со ниво на серумски албумини еднакво или поголемо од 30 g/L, 87,73% наспроти едногодишно вкупно преживување од 55,42% во групата на пациенти со ниво на серумски албумини помала од 30 g/L ($p=0,0423$).

7.11. Современи терапевтски модалитети

Во дисертацијата беа опишани сите современи модалитети на третман кои денеска се употребуваат во лекувањето на малигните глиоми.

Во Република Македонија стандарден модалитет на третман за лекување на малигните глиоми е оперативниот третман, надополнет со радиотерапија и хемотерапија, кој од 2012 година е внесен во Упатствата за практикување на медицина базирана на докази (207), кои пак се базирани на меѓународно признаените упатства за лекување на малигните глиоми (29,31,33,63).

За да се добијат најдобри резултати во лекувањето на оваа болест неопходна е мултидисциплинарност, односно потребно е вклучување на професионалци од повеќе полиња на медицината, како и надвор од сферата на медицинските науки. Неопходен е тимски пристап во лекувањето со вклучување на неврохирург, дијагностички радиолог, радијационен онколог, како и неуро-онколог. Најуспешни центри во лекувањето на пациентите со малигни глиоми се оние во кои се става акцент на мултидисциплинарниот пристап и транслационата медицина, како и на евалуацијата на новите терапевтски модалитети преку дизајнирање и имплементација на клинички студии. Холистичкиот пристап, поддршката на семејството и заедницата има исто така голема улога. Денес исто така е неопходно одржување на квалитетот на живот на пациентите, како и активно вклучување на самите пациенти и нивните семејства во сите фази на лекувањето на оваа болест (208,209).

Трите терапевтски модалитети кои се камен темелник на денешниот современ третман се максимално безбедна хируршка ресекција, радиотерапија и хемотерапија (210).

7.12. Поглед кон иднината и новите модалитети на третман

И покрај големата енергија и ресурси кои се вклучени во истражувањето со цел да се подобри исходот од лекување на малигните глиоми, во последниве неколку децении многу малку е постигнато на полето на третман на оваа болест. Постојат многу истражувачки групи и здруженија, кои се трудат да изнајдат начин да го значително да го подобрат успехот на самото лекување (210–212).

Во денешно време се прават обиди за разбирање на начинот на кој глиомите со висок градус се појавуваат и растат. Историските податоци кажуваат дека локалниот третман не е доволен за да ја контролира болеста, а системската терапија довела до значително пролонгирање на времето до прогресија на болеста, како и зголемување на времето на преживување кај пациентите.

Денеска е јасно дека еден модалитет на третман, сам по себе не е доволен, и дека комбинираната локална терапија (хируршко лекување, радиотерапија) и системска терапија (хемотерапија) ги подобрува резултатите на лекувањето, односно го продолжува преживувањето. Новите терапевски модалитети, меѓу кои во последно време се истакнува имунотерапијата, ги подобруваат резултатите, но се уште е рано да се изведе некаков цврст заклучок за вредноста на новите терапевски модалитети (213).

7.12.1 Стереотактична радиохирургија

За разлика од конвенционалната фракционирана радиотерапија која овозможува безбеден третман на големи волумени, земајќи ја во предвид разликата на брзината на регенерација на здравите и малигните клетки, стереотактичната радиохирургија (SRS¹⁰), користи високо прецизни радијациони техники, кои

¹⁰ SRS-Sterotactic Radio Surgery

овозможуваат ескалација на зрачната доза со можност за аблација, а во исто време овозможуваат минимизирање на дозата во соседните нормални структури. Развојот на новите технологии во последната декада овозможува и дополнителна субмилиметарска прецизност, како и можност за фракционирање (214).

Улогата на SRS во третманот на малигните глиоми е контроверзно прашање на кое се направени многу обиди за да се донесе соодветен одговор. Радиотерапијата, гледана поединечно, е најефикасен третмански модалитет по хирургијата во третманот на малигните глиоми. Во повеќе студии е докажано дека рецидивноста најчесто се јавува во рамките на границата од 2 см од примарниот тумор. Поради тоа што рецидивите кај малигните глиоми се јавуваат главно локално, пропонентите на радиохирургијата кажуваат дека таа овозможува ескалација на дозата со избегнување и лимитирање на дозата во соседните структури. Скептиците пак кажуваат дека малигните глиоми се високо инфилтративна болест, која се шири надвор од маргините кои се радиолошки видливи, правејќи го високо конформалниот пристап контрапродуктивен, односно дека ескалација на дозата во целиот волумен не би имала влијание, како на рецидивноста, така и на преживувањето (215).

a SRS во ново дијагностицираните глибластоми

Единствената студија со високо ниво на доказ, која ја евалуира ефикасноста на SRS кај новодијагностицираните пациенти со глиобластоми е студијата на RTOG број 93-05, во која биле рандомизирани вкупно 203 пациенти со супратенторијални глиобластоми, со димензија помала од 4 cm каде пациентите биле ирадирани со и без претходен SRS буст. Дозата на SRS радиотерапијата зависела од димензијата на туморот, но била во рангот од 15 до 24 Gy дадени во една фракција. Во студијата не била видена разлика во средното, двогодишното и тригодишното преживување. Исто

така не била видена разлика во квалитетот на живот и когнитивните функции во двете групи на пациенти (216).

Критичарите на пристапот на оваа RTOG студија велат дека резултатите можеби се компромитирани поради фактот дека радиохирургијата била аплицирана пред третманот, што дало полоши резултати кај пациентите бидејќи не биле селектирани оние кои добро ќе одговорат на иницијалната коформална терапија. Доколку SRS се дава по завршувањето на конвенционата хеморадијација, само кај тие пациенти кои добро би одговорите на третманот, може да се очекува подобар резултат.

Друга мултиинституционална студија е RTOG 0023 во која биле вклучени 76 пациенти со новодијагностицирани глиобластоми со димензија на резидуална болест помала од 6 cm, видена на контрастна МР. Во оваа студија пациентите биле третирани со конвенциона радиотерапија до доза од 50 Gy, по што била администрирана фракционирана SRS преку 4 фракции од 5 или 7 Gy, еднаш неделно во тек на последните 4 недели од третманот. Во оваа студија е користен BCNU (carmustine) наместо temozolomide. Се смета дека овој режим бил безбеден, но не дал подобрување на преживувањето, компарирано со историската серија превземена од повеќе претходни RTOG студии. Исто така во студијата е заклучено дека кај пациентите кај кои била спроведена комплетна или скоро комплетна хируршка ресекција, видно било подобрување на преживувањето, што сугерира дека најверојатно отсуство на резидуална болест или минимална резидуална болест може да претставува важен селекционен параметар кај пациентите (217,218).

7.12.2 Брахиотерапија

Брахиотерапијата е радиотераписки третмански модалитет во кој радиоактивниот извор се поставува во внатрешноста или во непосредна близина на туморот или

волуменот кој треба да биде ирадиран. Најчесто користени брахитераписки техники при третманот на примарни мозочни тумори се брахитерапија со висока доза – HDR со Ir192 (радиоактивен иридиум), како и I125 (радиоактивен јод).

Во литературата постојат публикации на третман на рецидивантни малигни глиоми со користење на оваа метода, но најчесто студиите се или ретроспективни или нерандомизирани (219–223).

Во студијата на Универзитетот на Калифорнија од Сан Франциско (UCSF) од 2007 година, користена е брахитерапија со I125 за третман на рецидивантите малигни глиоми заедно со хиперфракционирана радиотерапија и дојдено е до заклучок дека брахитерапијата на малигните глиоми е возможна, но истата е поврзана со зголемена токсичност од третманот, кој може да доведе и до потреба од оперативен зафат (221). Заклучок на оваа студија е дека е можно да е потребно намалување на брахитераписката доза (дозата во оваа студија била ≥ 250 Gy, препишана на 5 mm надворешно од оперативниот кавитет) за да се намали токсичноста од третманот.

Брахитерапијата има вредност во третманот на малигните тумори, само ако се употребува внимателно и како дел од мултимодалниот третман на оваа болест, кој опфаќа хирургија, телетерапија и хемотерапија (224).

7.12.3 Терапија со забрзани честички

Терапијата со забрзани честички, како што е терапијата со забрзани протони и забрзани јони на јаглерод (carbon ion-CIRT) се користи и денес во третманот на малигните глиоми. Терапија станува сè подостапна во развиените земји, а со тоа се зголемува и бројот на пациенти кои се третираат со оваа нова технологија.

Забрзаните честички имаат различен линеарен трансфер на енергија (LET), кој дава различни карактеристики доколку се спореди со фотоните.

Покрај радиобиолошката разлика, терапијата со забрзани честички овозможува повисок градиент на доза, при што може да се постигне попрецизна заштита на органите од ризик како што се хипокампусот, субвентрукиларната зона, центрите за слух и вид, како и хипофизата. Исто така се смета дека се намалува ризикот од развој на неоплазми индуцирани од радиотерапија.

Во литературата не постојат големи студии кои се занимаваат со ефикасноста на третманот со забрзани честички. Во студијата од универзитетот Харвард, третирани се вкупно 20 пациенти, од кои 13 со малигни глиоми. Иако оваа студија е со екстремно хетерогена популација, резултатите од третманот се забележителни, како на пример 5 годишното преживување на пациентите од 71% (225).

Студијата од Јапонија на Универзитетот во Чиба се состои од третман на пациентите со фотони до доза од 50 Gy, по што следувале 8 фракции на CIRT буст (16,8 до 24,8 Gy (RBE)). Вкупно биле третирани 48 пациенти, од кои 16 со анапластични глиоми и 32 со глиобластоми. Авторите не нотирале градус 3 токсичност, со средно време на преживување од 35 месеци кај пациентите со градус III и 17 месеци кај глиобластомите (226).

Кога зборуваме за терапија со забрзани честички, не може а да не се спомне цената на чинење на третманот и клиничката добивка за пациентите. За да се потврди супериорноста на третманот со забрзани честички потребни се повеќе клинички студии, со цел да се изведе некаков заклучок. Во моментот не може со сигурност да се тврди дека третманот со забрзани честички е супериорен во споредба со високо конформалните фотонски техники на зрачење, како што се IMRT и VMAT.

7.12.4 Тумор третирачки полиња (ТТФ¹¹)

ТТФ претставува антимиотски третман, кој селективно ја нарушува клеточната делба со аплицирање на наизменично електрично поле со низок интензитет и интермедијерна фреквенција (200 kHz) преку низа на проводници, кои се нанесуваат на претходно избричена кожа. Во претклиничките истражувања, ТТФ покажале митотско каптирање и апоптоза преку нарушување на формирањето на митотско вретено за време на метафазата, како и диелектрофоретичко поместување на поларните молекули за време на цитогенезата (227,228).

Во рандомизираната фаза 3 студија кај рекурентни малигни глиоми од 2012 година во која биле вклучени 237 пациенти, ТТФ третманот бил спореден со хемотерапијата, но не дал подобрување на средното време до прогресија или целокупното преживување кај пациентите со рецидивантни малигни глиоми, но дал подобрување на квалитетот на живот, без типичните несакани ефекти од хемотерапијата (229).

ТТФ се користени во терапијата на одржување, преку додавање на ТТФ третманот на стандардниот режим, хирургија - хемоиррадиотерапија со temozolimde – адјувантен temozolomid. Во оваа мултицентрична студија биле вклучени вкупно 695 пациенти во 83 центри и регрутацијата била спроведена од јули 2009 до ноември 2014.

Во декември 2015 година публикувана е интермитерната анализа на 315 пациенти каде е забележано сигнификантно подобрување, како на времето до прогресија, така и на целокупното преживување од 20,5 месеци во групата со ТТФ третман, наспроти 15,6 месеци кај пациентите кај кои не биле користени ТТФ. Кај

¹¹ ТТФ-Tumor Treating Fields

пациентите не биле забележани зголемени несакани дејства од додавањето на TTF на стандардната терапија (230).

Пред неколку месеци (декември, 2017 година), Stupp и сор., ги публикуваа финалните резултати од оваа проспективна мултицентрична студија, која покажала предност на групата на пациенти кај кои покрај хемотерапијата на одржување со temozolomide била додадена и терапија со TTF. Средното целокупно преживување изнесува 20,9 месеци кај TTF-temozolomide групата на пациенти, наспроти 16,0 месеци кај групата на пациенти третирани само со temozolomide. Битно е да се напомене дека токсичноста била скоро идентична во двете групи на пациенти (231).

Сепак постојат контроверзии околу цената на чинење на третманот и користа што ја носи кај пациентите третирани со оваа метода, поради тоа што самиот третман ја надминува вредноста од 100 000 евра LYG (life-years gained) (232).

На сликата 47 прикажан е TTF системот на Novocure



Слика 47. TTF – систем. Превземено од <https://www.novocure.com/media-gallery/>

7.12.5 Фотодинамична терапија

Фотодинамичната терапија е локална терапија која користи не-јонизирачка радијација без или со комбинација на некој агенс, како што е порфирин или деривати на хлорот. За активација на фотосензибилитетот потребна е светлина со соодветна бранова должина, со цел создавање реактивен кислород и слободни радикали. Исто така фотодинамичната терапија може да стимулира експресија на различни инфламаторни медијатори, како што е тумор некротичниот фактор алфа, IL-6. Фотодинамичната терапија предизвикува директна цитотоскичност на малигните клетки, а воедно има и индиректен ефект на различните не-малигни компоненти на туморската микросредина. Ова пак може да доведе до фотодинамично медирана ангиогенеза и инфламација, што е важно за одредување на сензибилноста и ткивниот одговор. Во случај кога светлина се аплицира директно на туморското ткиво, се овозможува физичко таргетирање. Биолошкиот ефект на фотодинамичната терапија зависи од пропагацијата на фотоните, што пак од друга страна зависи како од пенетрацијата на светлина низ ткивата, така и од специфичните оптички карактеристики на ткивото (233–235).

Фотодинамичната терапија како метод на третман има локално дејство, кое има цел да ја зголеми зоната на туморска деструкција за време на оперативната интервенција, што овозможува да се подобри, како преживувањето без болест, така и целокупното преживување кај пациентите со малигни глиоми (236).

7.12.6 Вакцини

Малигните глиоми, а посебно глиобластомите, ја тригерираат нивната непосредна околина за имуносупресија, која се јавува во околина на туморот

(периферијата), но и во самиот тумор, и делумно го објаснува краткото време до прогресија, како и ограниченото преживување кај пациентите (237).

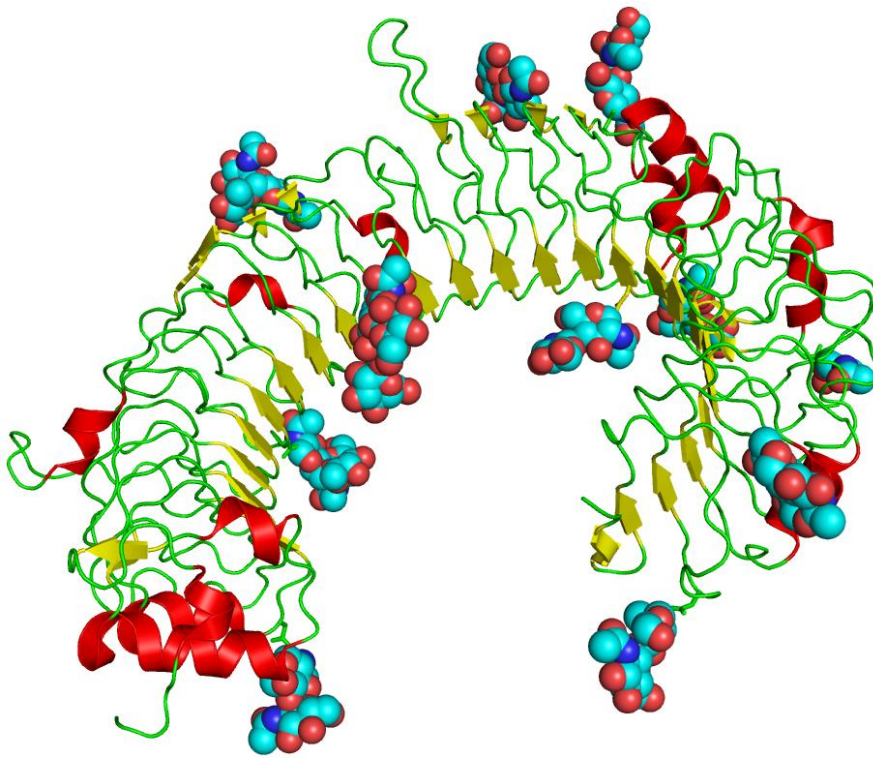
Дополнителна компликација создава фактот дека Т лимфоцитите, кои се одговорни за целуларниот имунитет, иако можат да ја поминат хематоенцефалната бариера, многу слабо делуваат на централниот нервен систем, кој сè уште се смета за релативно имуно-привилегирана (изолирана) локација, што им помага на клетките на мозочните тумори да ја избегнат имунолошката детекција.

Имунотерапијата во онкологијата има дамнешна историја која постои со децении, па дури може да се каже и дека има едно столетие на постоење и истражување. За целиот овој период, развиени се многу стратегии за манипулација и засилување на имуниот систем, кои се поле на истражување, како што се чекпоинт инхибиторите, терапиите со вакцини, онколитичките вируси, како и генетската терапија.

Идејата дека активирање на имуниот систем може да доведе до спонтано исчезнување на неопластичните клетки, датира од пред околу еден век (238). За да се постигне ефикасен имунолошки одговор против туморот, вклучително кон тумор асоцираните антигени (ТАА¹²) клетките кои презентираат антигени, како што се дендритичните клетки, како и ефектор лимфоцитите (Т и Б лимфоцитите) треба да бидат активирани. Ефекторните Т лимфоцити се состојат од CD4+ помошни клетки кои се одговорни за тригерирање на цитокините, кои имаат потенцијал да ги убијат канцерските клетки. Некои елементи од природниот имунитет се исто така неопхони:

¹² ТАА - Tumour-associated antigens

клетките убијци, протеините на топлотен шок (HSP¹³), како toll-like рецепторите (239)
(Слика. 48).



Слика 48 Toll-like receptor

7.12.7 Каде сме денес и каде одиме?

Хирургијата претставува камен темелник на иницијалниот третман на малигните глиоми, иако кај глиобластомите не е докажана улогата на хирургијата во рандомизирани фаза III клинички студии. Ретроспективните и слични студии, покажуваат дека ресекција поголема од 98% на визуелизираниот тумор со современите сликовни модалитети, го дуплира преживувањето доколку се спореди само со биопсија на туморот. Во реалноста комплетна ресекција на малигните глиоми не е возможна, или е многу тешка, но сепак неврохирурзите денес веруваат дека модерните сликовни

¹³ HSP – Health Shock Protein

модалитети кои се користат во неуро-онкологијата овозможуваат ресекција на повеќе од 98% од туморот, во случаите каде што туморот не ги инфилтрира критичните структури, како што е на пример моторниот кортекс (100,240–242).

Само максимална циторедукција на туморското ткиво, која во повеќето клинички студии се дефинира како отстранување на повеќе од 98% од туморот, може да има сигнификантно влијание на преживувањето и најверојатно го подобрува одговорот од радиотерапијата и хемотерапијата (68,243). Доколку ова не е возможно, можно е да се изврши субмаксимална циторедукција, која пак од друга страна може да го олесни мас ефектот, кој најчесто го предизвикува невролошкиот дефицит кај пациентите или пак да го намали покачениот интракранијален притисок. Повеќето хирурзи, неуро-онколози, се спротивставуваат на овој третмански пристап, поради можен полош исход, затоа што резидуалниот тумор може да се однесува поагресивно, односно да предизвика појава на мозочен едем и да го влоши мас ефектот, во случаи кога туморот е редуциран само парцијално. Најчесто максималната циторедукција може да го зголеми преживувањето само на кратки патеки. Во една понова мета-анализа изработена со податоците од вкупно 12 клинички студии, анализата на две годишното преживување без знаци на болест, не се разликува кај пациентите кај кои била направена циторедукција, наспроти само биопсија (94).

Исто така важно е да се напомене дека пациентите кај кои хируршкиот зафат бил спроведен во универзитетски центар со голем волумен на третирани пациенти имаат значително подобар исход, односно третманскиот морталитет е двојно помал и изнесува 2,5% наспроти 4,9% во помали не-академски центри (67).

Радиотерапијата, која е образложена во претходните делови од докторатот, како локален третман претставува исто така стандардна терапевска процедура и може да го

дуплира преживувањето. Основа за вклучувањето на радиотерапијата во склоп на стандардниот третман кај пациентите со малигни глиоми претставуваат две фаза III студии од 1978 и 1981 година, каде преживувањето било двојно подолго кај пациентите кои примале само супортивна терапија по хируршкиот третман, наспроти пациентите кај кои била спроведена постоперативна радиотерапија (4,8).

Во однос на хемотерапијата денес знаеме дека таа има улога во зголемување на преживувањето и дека хемотерапијата со temozolomide е досега најефикасен хемотераписки агенс кој влијае како на пролонгирање на времето до прогресија на болеста, така и на целокупното преживување (23).

Во последниве пет децении различни хемотераписки агенси се испитувани во бројни рандомизирани клинички студии. Резултатите од овие студии и бројните мета-анализи може да се сумираат само во неколку реченици: само два хемотераписки агенса можат да го продолжат преживувањето на пациентите, и тоа секој посебно за 2 месеци, а тоа се temozolomide и локалната постоперативна терапија со carmustine “вафли” (Gliadel), иако за второ споменатиот агенс нема големо ниво на доказ (5,6,123,244,245).

Етаблиран стандарден хемотераписки протокол, на кој е базирана и оваа докторска дисертација, е таканаречениот Stupp-ов режим, односно конкурентен temozolomide со радиотерапија, по кој следува адјувантна хемотерапија со temozolomide.

Во повеќе студии во кои е испитувана вредноста на конкурентната и адјувантната хемоирадијација со temozolomide, забележано е дека пациентите со метилација, односно со замолчување (silencing) на генската експресија на MGMT, што е поврзано пак од друга страна со резистенција на алкилирачки агенси, одговараат подобро на хемотерапија со temozolomide (125).

Во студијата на Herrlinger и сор. (246) со додавање на lomustine на стандардната хеморадијација, добиени се охрабрувачки резултати на субгрупата на MGMT метилирани глиобластоми.

Употребата на антиангиогенските агенси, како што е bevacuzimab-от, кои пред извесно време дадоа голема надеж, со целеење на процесот на туморската неоангиогенеза, не покажа значителна клиничка предност во лекувањето, но сепак може да го најде своето место кај селектирани групи на пациенти со рецидивантни глиобластоми (26,247).

И покрај големиот напредок во разбирањето на онкогеномиката и молекуларната биологија на малигните глиоми, најголемиот број на предклинички терапии не покажале разумен резултат во клиничката фаза на тестирање.

Постојат повеќе можни причини за неуспехот на клиничките студии или трансфер на информациите стекнат во текот на предклиничките студии во клиничката пракса, а една од нив е на пример присуството на ензимот на репарација на ДНК –та, познат како MGMT кој претставува познат механизам и е опишан погоре. Постојат многу фактори, кои не се откриени, или пак се откриени, но до денеска не е познат механизмот како туморската клетка го избегнува ефектот на радиотерапијата и хемотерапијата. Сите овие предклинички истражувања кои се вршени по последниве 50 години, иако не дале клинички резултати, овозможиле собирање на информации кои во иднина би можеле да се искористат за создавање на нови терапии.

Тројната терапија – хирургија – радиотерапија – хемотерапија останува камен темелник на третманот, како при иницијалната евалуација, така и при јавување на рецидивантна болест, која се јавува во повеќе од 90% од случаите и бара некаков вид на третман (241,248).

Трендот на иницирање на клиничките истражувања во последните 10 години е наклонет кон различни форми на системски терапии, додека бројот на клинички студии, посебно фаза III, кои вклучуваат сликовни модалитети, радиотерапија и хируршки терапии е многу мал, што го објаснува фактот дека клиничките истражувања се диктирани од страна на фармацевтските компании (26).

Се претпоставува дека во следните 5 до 10 години ќе очекуваме експлозија на генското профилирање на туморите, идентификација на сигналните патишта, како и имуномодулациски стратегии, кои ќе бидат во фокусот на истражувањето заедно со специфичното молекуларно таргетирање, антиангегенска терапија, генска терапија, лекови кои ја накалапуваат резистентноста на хемотераписките агенси, како и комбинација на различни видови на терапии (249,250).

Исто така е важно да се напомене дека онкогеномската хетерогеност на малигните глиоми ја подржува хипотезата и стратегијата дека секоја идна терапија треба да биде индивидуализирана, односно персонализирана.

Во блиска иднина се надеваме дека ќе го добиеме одговорот дали терапијата на малигните глиоми треба да биде максимално индивидуализирана, од пациент до пациент, или пак можеби ќе се откријат заеднички цели кои ќе овозможат групирање на пациентите според некои заеднички карактеристики и таргетирање на туморот кон нив. Во рамките на овој пристап е и новата ревизија на класификацијата на СЗО на малигни тумори на мозокот публикувана во 2016 година, каде е спомнато дека молекуларното профилирање треба да биде не само заради моменталните третмански стратегии, туку и заради потенцијалните нови терапии кои ќе бидат откриени во иднина (2).

Науката во последниве три децении бавно почнува да ги разбира малигните тумори и новите терапии, но истите тие сигурно го заземаат местото на старите третмански модалитети, што е највидливо во некои хематолошки малигни тумори, ракот на дојката и ракот на простатата.

И покрај разбирањето на патогенезата, механизмите на раст, како и можните механизми на радиорезистентност и хеморезистентности, сè уште е малку направено во промена на исходот од третманот кај пациентите со малигни глиоми.

Секој пациент сака да биде излекуван, а пак императив на секој лекар или медицински професионалец вклучен во третманот на малигните тумори на мозокот е да се постигне излекување или пак да се зголеми преживувањето.

Сите три третмански модалитети имаат своја улога во контрола на болеста. Хирургијата со максимално безбедни граници можеби во иднина ќе биде надополнета со минимално инвазивни методи, како што е ендоскопската или роботската хирургија и/или радио-хирургијата (251).

Можноста да се даде висока зрачна апсорпциона доза на ниво на единичен воксел, во одреден целен волумен кој би бил дефиниран со напредни сликовни техники како што е MR со висока резолуција (7 T или повеќе) и позитрон емисиона томографија (FET PET) може значително да го подобри локалниот третман, а може во иднина и да го намали бројот на фракции при зрачниот третман на пациентите, што би можело да влијае позитивно на цената чинење на третманот, да овозможи подобро користење на техничките ресурси, а од друга страна може да има и позитивен ефект на подобрување на квалитетот на живот на пациентите (214,252).

Адјувантната таргетирана терапија која во некоја блиска иднина би ја заменила хемотерапија и би имала подобар селективен токсичен профил, би требало да има позитивно влијание врз преживувањето на пациентите. Барањето на соодветните целни протеини во туморот, кои би се разликувале од протеините кои се во нормалните мозочни клетки, сè уште се смета за работа во тек, “work in progress”(253–255).

Постојат истражувачки групи кои сметаат дека засилувањето на имуниот одговор на организмот преку стимулирање на имуниот систем со различни видови на вакцини, може да придонесе за зголемување на преживувањето доколку се додаде на стандардниот пристап, хирургија, хемоирадијација и адјувантна хемотерапија како што е групата од универзитетот Дјук од САД(256).

Се разбира постојат бројни обиди да се даде надеж и да се победи оваа летална болест, но потребно е уште многу време, средства и нови идеи за да ја придвижиме границата од 15 месеци средно преживување кај пациентите со глиобластоми.

Справувањето со оваа девастирачка болест и понатаму продолжува и ние како онколози можеме да избереме да бидеме или неми набљудувачи, или да ја вклучиме нашата интелектуална и спиритуална енергија.

Како ќе заврши оваа битка сè уште не можеме да знаеме, но знаеме дека не смееме да се предадеме.

8. Заклучок

Врз основа на добиените податоци при споредувањето на ефикасноста на двете техники на зрачење користени во нашата студија може да се заклучи дека не беше утврдена разлика во однос на преживувањето без прогресија на болеста и вкупното преживување меѓу пациентите во двете третмански групи, што значи дека исходот на пациентите со малигни глиоми кои беа третирани со примена на хемоирадијација не зависеше од начинот на делинеација на целниот волумен, па според тоа не зависеше од тоа дали радиотерапијата беше остварувана со користење на само еден волумен или беше спроведувана со користење на постепено намалување на волуменот.

Во иднина се планира изведување на анализа за влијанието на зрачниот волумен врз менталниот статус на пациентите со подолго преживување (повеќе од 3 години), која пак заради временската рамка, не можеше да се оствари во временскиот период на спроведувањето на ова истражување.

Како резиме на резултатите, добиени со направената униваријантна и мултиваријантна анализа на повеќето фактори кои беа анализирани во студијата, може да се изведат следните заклучоци:

- како независни прогностички фактори за преживувањето без прогресија на болеста беа издвоени градусот на туморот и бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија,
- како независни прогностички фактори за вкупното преживување се издвоија возраста на пациентите, градусот на туморот и бројот на реализирани циклуси на адјувантна хемотерапија.

Врз основа на анализата на податоците во студијата може да се изведат и следните заклучоци:

- продолжувањето на адјувантната хемотерапија со повеќе од 6 циклуси може да се смета дека е безбедна постапка, што е поврзана со минимални токсични ефекти, а воедно може да оствари позитивно влијание како врз преживувањето без прогресија на болеста, така и врз вкупното преживување;
- токсичноста од применетата хемоирадијацијата во студијата може да се смета како прифатлива, бидејќи одложување, прекин или модификација на дозата на хемотерапијата беа потребни само кај седум пациенти;

Новите третмани даваат надеж за подобрување на преживувањето, но потребно е спроведување на проспективни рандомизирани студии со користење на научната методологија, а со цел максимизирање на резултатите од третманот.

9. Литература

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2016 Aug 3];136(5):E359-86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun 9;131(6):803–20.
3. Price SJ, Gillard JH. Imaging biomarkers of brain tumour margin and tumour invasion. *Br J Radiol*. 2011;84(SPEC. ISSUE 2):159–67.
4. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, Torvik A, Holme I, Nesbakken R, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: A prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Grou. *Cancer*. 1981;47(4):649–52.
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–96.
6. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: Standard of care and future directions. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 10;25(26):4127–36.
7. Uihlein A, Colby MY, Layton DD, Parsons WR, Carter TL, Uiiilein A, et al. Comparison of Surgery and Surgery Plus Irradiation in the Treatment of Supratentorial Gliomas. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 1966;5(1):67–78.
8. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey J, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* [Internet]. 1978 Sep [cited 2016 Aug 8];49(3):333–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/355604>
9. Dirven L, Aaronson NK, Heimans JJ, Taphoorn MJB. Health-related quality of life in high-grade glioma patients. *Chin J Cancer*. 2014;33(1):40–5.
10. Sulman EP, Ismaila N, Armstrong TS, Tsien C, Batchelor TT, Cloughesy T, et al. Radiation Therapy for Glioblastoma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Nov 28 [cited 2016 Dec 4];JCO2016707562. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27893327>

11. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, Combs SE, Erridge SC, Fiorentino A, et al. ESTRO-ACROP guideline “target delineation of glioblastomas.” *Radiother Oncol*. 2016;118(1):35–42.
12. Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4145–50.
13. Khan MN, Sharma AM, Pitz M, Loewen SK, Quon H, Poulin A, et al. High-grade glioma management and response assessment—recent advances and current challenges. *Curr Oncol* [Internet]. 2016 Aug 8 [cited 2017 Mar 4];23(4):383. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27536188>
14. ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50). *J ICRU* [Internet]. 1993 [cited 2016 Dec 14]; Available from: <http://www.icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-50>
15. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62) - Supplement to ICRU Report 50. *J ICRU* [Internet]. 1999;ix+52. Available from: <http://www.icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-62>
16. ICRU. Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT)(ICRU Report 83). *J ICRU* [Internet]. 2010;10(1):NP.2-NP. Available from: <http://www.icru.org/testing/reports/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrt-icru-report-83>
17. Chinnaiyan P, Won M, Wen PY, Rojiani AM, Wendland M, Dipetrillo TA, et al. RTOG 0913: a phase 1 study of daily everolimus (RAD001) in combination with radiation therapy and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Aug 1;86(5):880–4.
18. Clinical Trials Database | EORTC [Internet]. Available from: <http://www.eortc.org/clinical-trials/>
19. Stall B, Zach L, Ning H, Ondos J, Arora B, Shankavaram U, et al. Comparison of T2 and FLAIR imaging for target delineation in high grade gliomas. *Radiat Oncol* [Internet]. 2010 Jan 28 [cited 2017 Mar 4];5(1):5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20109218>
20. Lawrence YR, Li XA, El Naqa I, Hahn CA, Lawrence BM, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76 (3 Supp(215):20–7.
21. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 1982 Dec [cited 2016 Aug 4];5(6):649–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>

22. Tsien C, Moughan J, Michalski JM, Gilbert MR, Purdy J, Simpson J, et al. Phase I 3D Conformal Radiation Dose Escalation Study in Newly Diagnosed Glioblastoma: RTOG 9803. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(3):699–708.
23. Stupp R, Hegi MEMME, Mason WPW, van den Bent MJ, Taphoorn MJBMMJ, Janzer RC, et al. 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 May;10(5):459–66.
24. Stupp R, Hegi ME, Neyns B, Goldbrunner R, Schlegel U, Clement PMJ, et al. Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2712–8.
25. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TSTS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):699–708.
26. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):709–22.
27. Kortmann R-D, Jeremic B, Weller M, Plasswilm L, Bamberg M. Radiochemotherapy of malignant glioma in adults. Clinical experiences. *Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Röntgengesellschaft* . [et al]. 2003 Apr;179(4):219–32.
28. Mason WP, Maestro RD, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperriere N, et al. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Curr Oncol*. 2007;14(3):110–7.
29. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(April):93–101.
30. Ghose A, Lim G, Husain S. Treatment for glioblastoma multiforme: current guidelines and Canadian practice. *Curr Oncol [Internet]*. 2010 Nov [cited 2017 Sep 5];17(6):52–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21151410>
31. Melorose J, Perroy R, Careas S. Radiation Therapy for Glioblastoma: An ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. In 2015.
32. Belkacemi Y, Bolle S, Bourdeaut F, Collin P, Cornu P, Delatre JY, et al. Guidelines, “minimal requirements” and standard of care in glioblastoma around the Mediterranean Area: A report from the AROME (Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean arEa) Neuro-Oncology working party. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:189–99.

33. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(SUPPL. 5):190–3.
34. Halperin EC, Brady LW, Wazer DE, Perez CA. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology [Internet]. 2013 [cited 2017 Mar 4]. 1907 p. Available from: <https://www.lww.co.uk/oncology/perez-bradys-principles-and-practice-of-radiation-oncology>
35. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure Prognosis in Brain Tumors: New Insights and Evidence-Based Management. *Oncologist.* 2014;19(7):751–9.
36. Rosati A, Poliani PL, Todeschini A, Cominelli M, Medicina D, Cenzato M, et al. Glutamine synthetase expression as a valuable marker of epilepsy and longer survival in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2013;15(5):618–25.
37. Saneei P, Willett W, Esmailzadeh A. Red and processed meat consumption and risk of glioma in adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Res Med Sci.* 2015 Jun;20(6):602–12.
38. Shao C, Zhao W, Qi Z, He J. Smoking and Glioma Risk. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(2):e2447.
39. Qi ZY, Shao C, Yang C, Wang Z, Hui GZ. Alcohol consumption and risk of glioma: A meta-analysis of 19 observational studies. *Nutrients.* 2014;6(2):504–16.
40. Sato Y, Kiyohara K, Kojimahara N, Yamaguchi N. Time trend in incidence of malignant neoplasms of the central nervous system in relation to mobile phone use among young people in Japan. *Bioelectromagnetics* [Internet]. 2016 Jul [cited 2016 Aug 19];37(5):282–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197787>
41. Hsu M-H, Syed-Abdul S, Scholl J, Jian W-S, Lee P, Iqbal U, et al. The incidence rate and mortality of malignant brain tumors after 10 years of intensive cell phone use in Taiwan. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 2013 Nov [cited 2016 Aug 19];22(6):596–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591455>
42. Repacholi MH, Lerchl A, Rösli M, Sienkiewicz Z, Auvinen A, Breckenkamp J, et al. Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors. *Bioelectromagnetics.* 2012 Apr;33(3):187–206.
43. Savitz DA, Checkoway H, Loomis DP. Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology.* 1998 Jul;9(4):398–404.
44. Crawford JR, Santi MR, Thorarinsdottir HK, Cornelison R, Rushing EJ, Zhang H, et al. Detection of human herpesvirus-6 variants in pediatric brain tumors: Association of viral antigen in low grade gliomas. *J Clin Virol.* 2009;46(1):37–42.

45. Chi J, Gu B, Zhang C, Peng G, Zhou F, Chen Y, et al. Human Herpesvirus 6 Latent Infection in Patients With Glioma. *J Infect Dis* [Internet]. 2012;206(9):1394–8. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/infdis/jis513>
46. Vilchez RA, Kozinetz CA, Arrington AS, Madden CR, Butel JS. Simian virus 40 in human cancers. *Am J Med* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2016 Aug 19];114(8):675–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798456>
47. van Wijngaarden E, Dosemeci M. Brain cancer mortality and potential occupational exposure to lead: findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979-1989. *Int J cancer*. 2006 Sep 1;119(5):1136–44.
48. Lehrer S. Anopheles mosquito transmission of brain tumor. *Med Hypotheses*. 2010 Jan;74(1):167–8.
49. Pritchett JC, Nanau RM, Neuman MG. The Link between Hypersensitivity Syndrome Reaction Development and Human Herpes Virus-6 Reactivation. *Int J Hepatol*. 2012;2012:723062.
50. Rittinger O, Kranzinger M, Jones R, Jones N. Malignant astrocytoma arising 10 years after combined treatment of craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003 Jan;16(1):97–101.
51. Kranzinger M, Jones N, Rittinger O, Pilz P, Piotrowski WP, Manzl M, et al. Malignant glioma as a secondary malignant neoplasm after radiation therapy for craniopharyngioma: report of a case and review of reported cases. *Onkologie*. 2001 Feb;24(1):66–72.
52. Yamanaka R, Hayano A. Secondary glioma following acute lymphocytic leukemia: therapeutic implications. *Neurosurg Rev*. 2016 May 10;
53. Ohgaki H, Kleihues P. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 479-489. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(6):479–89.
54. Johansen MD, Rochat P, Law I, Scheie D, Poulsen HS, Muhic A. Presentation of Two Cases with Early Extracranial Metastases from Glioblastoma and Review of the Literature. *Case Rep Oncol Med*. 2016;2016:8190950.
55. Ray A, Manjila S, Hdeib AM, Radhakrishnan A, Nock CJ, Cohen ML, et al. Extracranial metastasis of glioblastoma: Three illustrative cases and current review of the molecular pathology and management strategies. *Mol Clin Oncol*. 2015 May;3(3):479–86.
56. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(4):764–72.

57. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):345.
58. Lubanska D, Porter L. Revisiting CDK Inhibitors for Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Drugs R D [Internet].* 2017; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40268-017-0180-1>
59. Willekens C. IDH1 and IDH2 mutations as novel therapeutic targets : current perspectives. *J Blood Med.* 2016;7:171–80.
60. Perry A, Miller CR, Gujrati M, Scheithauer BW, Zambrano SC, Jost SC, et al. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol.* 2009 Jan;19(1):81–90.
61. Parkes J, Hendricks M, Ssenyonga P, Mugamba J, Molyneux E, Schouten-van Meeteren A, et al. SIOP PODC adapted treatment recommendations for standard-risk medulloblastoma in low and middle income settings. *Pediatr Blood Cancer [Internet].* 2015 Apr [cited 2017 Feb 22];62(4):553–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25418957>
62. Halkett GKB, Lobb EA, Miller L, Phillips JL, Shaw T, Moorin R, et al. Protocol for the Care-IS Trial: a randomised controlled trial of a supportive educational intervention for carers of patients with high-grade glioma (HGG). *BMJ Open.* 2015;5(10):e009477.
63. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):e395–403.
64. Bower M, Waxman J. Central Nervous System Cancers. In: *Lecture Notes: Oncology.* 2016. p. 96–7.
65. Krpan AM, Juretić A, Boban M, Omrcen T, Paladino J, Hajnsek S, et al. [CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATING AND MONITORING OF ADULT PATIENTS WITH GLIOMAS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM]. *Liječnički Vjesn.* 137(11–12):343–7.
66. Cabrera AR, Kirkpatrick J, Fiveash J, Shih HA, Koay E, Lutz S, et al. Radiation Therapy for Glioblastoma: Executive Summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(4):217–25.
67. Long DM, Gordon T, Bowman H, Etzel A, Burleyson G, Betchen S, et al. Outcome and cost of craniotomy performed to treat tumors in regional academic referral centers. *Neurosurgery [Internet].* 2003 May [cited 2017 Jan 16];52(5):1056-63; discussion 1063-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699547>
68. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate

- analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* [Internet]. 2001 Aug [cited 2016 Aug 4];95(2):190–8. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/jns.2001.95.2.0190>
69. Almeida JP, Chaichana KL, Rincon-Torroella J, Quinones-Hinojosa A. The value of extent of resection of glioblastomas: clinical evidence and current approach. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2):517.
 70. Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol*. 2011 Dec;13(12):1339–48.
 71. Altieri R, Zenga F, Fontanella MM, Cofano F, Agnoletti A, Spina G, et al. Glioma Surgery: Technological Advances to Achieve a Maximal Safe Resection. *Surg Technol Int*. 2015 Nov;27:297–302.
 72. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2016 May 12;1–14.
 73. Keles GE, Chang EF, Lamborn KR, Tihan T, Chang C-J, Chang SM, et al. Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. *J Neurosurg*. 2006 Jul;105(1):34–40.
 74. Li P, Qian R, Niu C, Fu X. Impact of intraoperative MRI-guided resection on resection and survival in patient with gliomas: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2016 Dec 23 [cited 2016 Dec 24];1–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28008781>
 75. Shinoda J, Sakai N, Murase S, Yano H, Matsuhisa T, Funakoshi T. Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neurooncol* [Internet]. 2001 Apr [cited 2017 Jan 5];52(2):161–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508816>
 76. Ashby LS, Smith KA, Stea B. Gliadel wafer implantation combined with standard radiotherapy and concurrent followed by adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic literature review. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2016;14(1):225. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557526> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4997737>
 77. Implantation Guidelines [Internet]. [cited 2018 Feb 1]. Available from: <http://gliadel.com/hcp/implantation-guidelines.php>
 78. Arne Engeset. On Roentgen Treatment of Intracranial Gliomas. *Acta radiol*. 1949;32(2–3):210–28.

79. Sheline GE. Radiation therapy of brain tumors. *Cancer*. 1977 Feb;39(2 Suppl):873–81.
80. Barani IJ, Larson DA. Radiation therapy of glioblastoma. *Cancer Treat Res*. 2015;163:49–73.
81. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol*. 2005 Jan;109(1):93–108.
82. Reagan TJ, Bisel HF, Childs DS, Layton DD, Rhoton AL, Taylor WF. Controlled study of CCNU and radiation therapy in malignant astrocytoma. *J Neurosurg*. 1976 Feb;44(2):186–90.
83. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol*. 1979 Oct;5(10):1725–31.
84. Tsao MN, Mehta MP, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int J Radiat Oncol*. 2005;63(1):47–55.
85. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, et al. 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 Aug;51(2):343-55; discussion 355-7.
86. Laperriere NJ, Leung PM., McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol*. 1998;41(5):1005–11.
87. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1635–42.
88. Nelson DF, Diener-West M, Horton J, Chang CH, Schoenfeld D, Nelson JS. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas--re-evaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the Radiation Therapy Oncology Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *NCI Monogr*. 1988;(6):279–84.
89. Hau E, Shen H, Clark C, Graham PH, Koh E-S, L McDonald K. The evolving roles and controversies of radiotherapy in the treatment of glioblastoma. *J Med Radiat Sci*. 2016 Jun;63(2):114–23.
90. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg*. 1999 Aug;91(2):251–60.
91. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. 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(9):916–26.
92. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* [Internet]. 2002 Sep [cited 2016 Aug 10];64(3):259–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12242114>
 93. Hanna TP, Delaney GP, Barton MB. The Population Benefit of Radiotherapy for Malignant Brain Tumors: Local Control and Survival Estimates for Guideline-Based Use. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2016;14(9):1111–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27587623>
 94. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2002 Mar 23 [cited 2016 Aug 10];359(9311):1011–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937180>
 95. Hauch H, Sajedi M, Wolff JEA. Treatment arms summarizing analysis of 220 high-grade glioma studies. *Anticancer Res*. 2005;25(5):3585–90.
 96. Glioma Meta-Analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy for high-grade glioma. *Cochrane database Syst Rev*. 2002;(4):CD003913.
 97. Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm—general principles. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007 Feb;4(2):86–100.
 98. Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Chonan M, Mano Y, Shibahara I, et al. Treatment results of glioblastoma during the last 30 years in a single institute. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2013;53(11):786–96. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L370342085%5Cnhttps://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/53/11/53_0a2013-0212/_pdf%5Cnhttp://dx.doi.org/10.2176/nmc.0a2013-0212%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=0470
 99. Marcus HJ, Williams S, Hughes-Hallett A, Camp SJ, Nandi D, Thorne L. Predicting surgical outcome in patients with glioblastoma multiforme using pre-operative magnetic resonance imaging: development and preliminary validation of a grading system. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2017; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10143-017-0817-0>
 100. Wood JR, Green SB, Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 1988 Feb [cited 2017 Jan 16];6(2):338–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3339397>

101. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2016 Sep 16];9(1):29–38. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204507703844>
102. Smrdel U, Popovic M, Zwitter M, Bostjancic E, Zupan A, Kovac V, et al. Long-term survival in glioblastoma: methyl guanine methyl transferase (MGMT) promoter methylation as independent favourable prognostic factor. *Radiol Oncol*. 2015;
103. Harat M, Małkowski B, Makarewicz R. Pre-irradiation tumour volumes defined by MRI and dual time-point FET-PET for the prediction of glioblastoma multiforme recurrence: A prospective study. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016;120(2):4–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814016311513%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27378734>
104. Kim YS, Kim SH, Cho J, Kim JW, Chang JH, Kim DS, et al. MGMT gene promoter methylation as a potent prognostic factor in glioblastoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy: A single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012;84(3):661–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.086>
105. Sun MZ, Oh T, Ivan ME, Clark AJ, Safaee M, Sayegh ET, et al. Survival impact of time to initiation of chemoradiotherapy after resection of newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg*. 2015;122(5):1144–50.
106. Lai R, Hershman DL, Doan T, Neugut AI. The timing of cranial radiation in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2010;12(2):190–8.
107. Yin A, Zhang L, Cheng J, Dong Y, Liu B, Han N, et al. The predictive but not prognostic value of MGMT promoter methylation status in elderly glioblastoma patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e85102.
108. EORTC. Intergroup Study (EORTC 26053_22054) (EudraCT number 2006-001533-17). 2006.
109. Beadle BM, Mahajan A, Chang EL, Woo SY, McAleer MF, Sulman EP, et al. Prognostic Factors and Outcomes of Patients Treated with Re-irradiation for Recurrent Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol*. 2009;75(3):S246.
110. Chang EL, Yi W, Allen PK, Levin VA, Sawaya RE, Maor MH. Hypofractionated radiotherapy for elderly or younger low-performance status glioblastoma patients: Outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2018 Jan 27];56(2):519–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738329>
111. Slotman B, Kralendonk J, Alphen A, Kamphorst W, Karim A. Hypofractionated Radiation Therapy in Patients With GBM: results of treatment and impact of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;14(4).

112. Feltès N, Alvarado-Astudillo A, Mur E, González J, González S, Gallardo E, et al. Ep-1029 Survival and Prognostic Factors in Glioblastoma Multiforme. *Radiother Oncol*. 2012;103:S403–4.
113. Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D, Lieberman FS, Wagner H, McInerney J, et al. Changes in Prognostic Factors for Glioblastoma Between 1998 and 2006 in the SEER Database. *Int J Radiat Oncol*. 2010;78(3):S265.
114. Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, Coughlin C, Curran WJ, et al. Validation and simplification of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):623–30.
115. Gorlia T, Stupp R, Brandes AA, Rampling RR, Fumoleau P, Ditttrich C, et al. New prognostic factors and calculators for outcome prediction in patients with recurrent glioblastoma: a pooled analysis of EORTC Brain Tumour Group phase I and II clinical trials. *Eur J Cancer*. 2012;
116. Stavrovskaya AA, Shushanov SS, Rybalkina EY. Problems of glioblastoma multiforme drug resistance. *Biochem [Internet]*. 2016 Feb 16 [cited 2017 Mar 6];81(2):91–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27260389>
117. Brada M, Judson I, Beale P, Moore S, Reidenberg P, Statkevich P, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. *Br J Cancer*. 1999;81(6):1022–30.
118. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol*. 2001;12(2):259–66.
119. Yung WKA, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter Phase II Trial of Temozolomide in Patients With Anaplastic Astrocytoma or Anaplastic Oligoastrocytoma at First Relapse. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2762–2762.
120. Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev*. 1997 Jan;23(1):35–61.
121. Brock CS, Newlands ES, Wedge SR, Bower M, Evans H, Colquhoun I, et al. Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Res*. 1998 Oct 1;58(19):4363–7.
122. Taal W, Bromberg JE, van den Bent MJ. Chemotherapy in glioma. *CNS Oncol*. 2015 May;4(3):179–92.
123. Stupp R, Dietrich P-Y, Kraljevic SO, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al. Promising Survival for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Treated With Concomitant

- Radiation Plus Temozolomide Followed by Adjuvant Temozolomide. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1375–82.
124. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevaidis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2372–7.
 125. Hegi., Marie-france, Tribolet N De, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, et al. Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. 2005;997–1003.
 126. Gerstein J, Franz K, Steinbach JP, Seifert V, Fraunholz I, Weiss C, et al. Postoperative radiotherapy and concomitant temozolomide for elderly patients with glioblastoma. *Radiother Oncol* [Internet]. 2010;97(3):382–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.06.014>
 127. Corso CD, Bindra RS. Success and failures of combined modalities in GBM: Old Problems and New Directions. *Semin Radiat Oncol* [Internet]. 2016;26(4):281–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2016.06.003>
 128. Krauze A V., Myrehaug SD, Chang MG, Holdford DJ, Smith S, Shih J, et al. A Phase 2 Study of Concurrent Radiation Therapy, Temozolomide, and the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid for Patients with Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2015;92(5):986–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.04.038>
 129. Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, Arcella A, et al. Phase II study of short-course radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012;83(1):93–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1992>
 130. Fornier M, Norton L. Dose-dense adjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(2):64–9.
 131. Orlando L, Cardillo A, Rocca A, Balduzzi A, Ghisini R, Peruzzotti G, et al. Prolonged clinical benefit with metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2006 Sep;17(8):961–7.
 132. Quinn J a, Jiang SX, Reardon D a, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Rich JN, et al. Phase I trial of temozolomide plus O6-benzylguanine 5-day regimen with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2009;11(5):556–61.
 133. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*. 1980 Dec 4;303(23):1323–9.
 134. Solero CL, Monfardini S, Brambilla C, Vaghi A, Valagussa P, Morello G, et al. Controlled

- study with BCNU vs. CCNU as adjuvant chemotherapy following surgery plus radiotherapy for glioblastoma multiforme. *Cancer Clin Trials*. 1979;2(1):43–8.
135. Fine HA. The basis for current treatment recommendations for malignant gliomas. *J Neurooncol*. 1994;20(2):111–20.
 136. Tosoni A, Franceschi E, Poggi R, Brandes AA. Relapsed Glioblastoma: Treatment Strategies for Initial and Subsequent Recurrences. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 Sep;17(9):49.
 137. Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1991 May;9(5):860–4.
 138. Soffietti R, Nobile M, Rudà R, Borgognone M, Costanza A, Laguzzi E, et al. Second-Line Treatment with Carboplatin for Recurrent or Progressive Oligodendroglial Tumors after PCV (Procarbazine, Lomustine, and Vincristine) Chemotherapy: A Phase II Study. *Cancer*. 2004;100(4):807–13.
 139. Triebels VHJM, Taphoorn MJB, Brandes AA, Menten J, Frenay M, Tosoni A, et al. Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology*. 2004 Sep 14;63(5):904–6.
 140. Franceschi E, Cavallo G, Scopece L, Paioli A, Pession A, Magrini E, et al. Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma. *Br J Cancer*. 2004;91(6):1038–44.
 141. Fulton D, Urtasun R, Forsyth P. Phase II study of prolonged oral therapy with etoposide (VP16) for patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol*. 1996 Feb;27(2):149–55.
 142. Jeremic B, Grujicic D, Jevremovic S, Stanisavljevic B, Milojevic L, Djuric L, et al. Carboplatin and etoposide chemotherapy regimen for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1992 Jul;10(7):1074–7.
 143. S. Ashby L, Shapiro WR. Intra-arterial Cisplatin Plus Oral Etoposide for the Treatment of Recurrent Malignant Glioma: A Phase II Study. *J Neurooncol*. 2001;51(1):67–86.
 144. Dropcho EJ, Rosenfeld SS, Vitek J, Guthrie BL, Morawetz RB. Phase II study of intracarotid or selective intracerebral infusion of cisplatin for treatment of recurrent anaplastic gliomas. *J Neurooncol*. 1998 Jan;36(2):191–8.
 145. Stefanik DF, Fellows WK, Rizkalla LR, Rizkalla WM, Stefanik PP, Deleo AB, et al. Monoclonal antibodies to vascular endothelial growth factor (VEGF) and the VEGF receptor, FLT-1, inhibit the growth of C6 glioma in a mouse xenograft. *J Neurooncol*. 2001 Nov;55(2):91–100.

146. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928–36.
147. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302–8.
148. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542–50.
149. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–43.
150. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, Merico D, De Borja R, Aronson M, et al. Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2206–11.
151. Polivka J, Polivka J, Holubec L, Kubikova T, Priban V, Hes O, et al. Advances in Experimental Targeted Therapy and Immunotherapy for Patients with Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Res [Internet]*. 2017 Jan [cited 2016 Dec 28];37(1):21–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28011470>
152. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, Weng L, Wagner JR, Naranjo A, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med [Internet]*. 2016 Dec 29 [cited 2017 Jan 2];375(26):2561–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029927>
153. Ruella M, Levine BL. Smart CARs: optimized development of a chimeric antigen receptor (CAR) T cell targeting epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII) for glioblastoma. *Ann Transl Med [Internet]*. 2016;4(1):13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4716948&tool=pmcentrez&render type=abstract>
154. Zhao H, Wang S, Song C, Zha Y, Li L. The prognostic value of MGMT promoter status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients' survival: a meta-analysis. *World J Surg Oncol [Internet]*. 2016 Dec 12 [cited 2017 Mar 15];14(1):261. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733166>
155. Brandes AA, Franceschi E, Paccapelo A, Tallini G, De Biase D, Ghimenton C, et al. Role of MGMT Methylation Status at Time of Diagnosis and Recurrence for Patients with Glioblastoma: Clinical Implications. *Oncologist [Internet]*. 2017 Mar 8 [cited 2017 Mar 15];theoncologist.2016-0254. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275120>

156. Milano MT, Okunieff P, Donatello RS, Mohile NA, Sul J, Walter KA, et al. Patterns and Timing of Recurrence After Temozolomide-Based Chemoradiation for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2010 Nov 15 [cited 2017 Oct 28];78(4):1147–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207495>
157. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67(4):773–5.
158. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97–109.
159. Tobias P, Vrana D, Cwiertka K, Gremlica D, Slampa P. Significance of using DICOM communication standard in quality assurance in radiation oncology - an institutional experience. *J BUON* [Internet]. 2013 [cited 2017 Nov 26];18(4):1045–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24344036>
160. Eclipse™ Treatment Planning System | Varian Medical Systems [Internet]. [cited 2017 Nov 10]. Available from: <https://www.varian.com/oncology/products/software/treatment-planning/eclipse-treatment-planning-system>
161. Mayo C, Martel MK, Marks LB, Flickinger J, Nam J, Kirkpatrick J. Radiation Dose-Volume Effects of Optic Nerves and Chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 SUPPL.):28–35.
162. Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation Associated Brainstem Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 SUPPL.):36–41.
163. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Lawrence BM, Merchant TE, et al. QUANTEC: Radiation Dose - Volume Effects in the Brain. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76(3):S77–85.
164. RTOG | Clinical Trials | Study Number 0825 [Internet]. [cited 2017 Nov 10]. Available from: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0825>
165. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1975 Nov [cited 2016 Dec 20];12(3):189–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1202204>
166. EORTC. European Organisation for Research and Treatment of Cancer [Internet]. [cited 2017 Nov 10]. Available from: <http://groups.eortc.be/qol/>.
167. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Apr 10 [cited 2017 Nov 10];28(11):1963–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231676>

168. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2017; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-016-0507-6>
169. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc.* 1958 Jun;53(282):457–81.
170. Christensen E. Multivariate survival analysis using Cox’s regression model. *Hepatology* [Internet]. 1987 [cited 2018 Jan 9];7(6):1346–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3679094>
171. Статистика Д завод за. Регионите во Република Македонија , 2017 Regions of the Republic of Macedonia, 2017. STATE STATISTICAL OFFICE OF THE REPUBLIC OF MACEDONIA; 2017.
172. McDonald MW, Shu H-KG, Curran WJ, Crocker IR. Pattern of Failure After Limited Margin Radiotherapy and Temozolomide for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2017 May 26];79(1):130–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030160903524X>
173. Martínez-García M, Álvarez-Linera J, Carrato C, Ley L, Luque R, Maldonado X, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2017; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29086250>
174. Burger PC, Dubois PJ, Schold SC, Smith KR, Odom GL, Crafts DC, et al. Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* [Internet]. 1983 Feb [cited 2018 Jan 20];58(2):159–69. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/jns.1983.58.2.0159>
175. Halperin EC, Bentel G, Heinz ER, Burger PC. Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: an analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1989 Dec [cited 2017 May 15];17(6):1347–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2557310>
176. Schoenegger K, Oberndorfer S, Wuschitz B, Struhal W, Hainfellner J, Prayer D, et al. Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: an independent prognostic factor for glioblastoma? *Eur J Neurol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2018 Jan 18];16(7):874–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2009.02613.x>
177. Sun T, Plutynski A, Ward S, Rubin JB. An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(17):3323–42.
178. Warrington NM, Sun T, Luo J, McKinstry RC, Parkin PC, Ganzhorn S, et al. The cyclic AMP pathway is a sex-specific modifier of glioma risk in type I neurofibromatosis patients. *Cancer Res* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2018 Jan 25];75(1):16–21. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-14-1891>

179. Franceschi E, Tosoni A, Minichillo S, Depenni R, Paccapelo A, Bartolini S, et al. The prognostic role of gender and MGMT methylation status in glioblastoma patients: the female power. *World Neurosurg* [Internet]. 2018 Jan 11 [cited 2018 Jan 27];0(0). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29337169>

180. Braun K, Ahluwalia MS. Treatment of Glioblastoma in Older Adults. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2017 Dec 26 [cited 2017 Oct 31];19(12):81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29075865>

181. Roth P, Gramatzki D, Weller M. Management of Elderly Patients with Glioblastoma. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2017 Mar 27];17(4):35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324304>

182. Metcalfe E, Karaoglanoglu O, Akyazici E. Radiotherapy with or without temozolomide in elderly patients aged ≥ 70 years with glioblastoma. *Współczesna Onkol* [Internet]. 2016;3(2):251–5. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/wo.2016.61569>

183. Arvold ND, Reardon DA. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2014 [cited 2017 Mar 25];9:357–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24591820>

184. OKADA M, MIYAKE K, TAMIYA T. Glioblastoma Treatment in the Elderly. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2017; Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/advpub/0/advpub_ra.2017-0009/_article

185. Ironside S, Das S, Sahgal A, Moroney C, Mainprize T, Perry JR. Optimal Therapies for Newly Diagnosed Elderly Patients with Glioblastoma. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2017 Nov 27 [cited 2017 Oct 31];18(11):66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29080109>

186. Chakravarti A, Dicker A, Mehta M. The contribution of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway to radioresistance in human gliomas: a review of preclinical and correlative clinical data. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2017 Mar 25];58(3):927–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14967452>

187. Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;

188. Moraes FY, Lo A, Morgan ER, Millar B-A, Shultz DB, Maurice C, et al. Management and Outcomes in the Oldest-Old Population with Glioblastoma. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol* [Internet]. 2017 Dec 18 [cited 2018 Jan 27];1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29249210>

189. Liau C-T, Chou W-C, Wei K-C, Chang C-N, Toh C-H, Jung S-M. Female sex, good performance status, and bevacizumab-induced hypertension associated with survival benefit in

- Asian patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Aug 9 [cited 2018 Jan 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28792121>
190. Lorimer CF, Hanna C, Saran F, Chalmers A, Brock J. Challenges to Treating Older Glioblastoma Patients: the Influence of Clinical and Tumour Characteristics on Survival Outcomes. *Clin Oncol* [Internet]. 2017 Nov [cited 2018 Jan 27];29(11):739–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807361>
 191. Liu YL, Liu PF, Shao W, Du HP, Li ZZ, Guo C, et al. Effect of temozolomide on survival in elderly patients with glioblastoma and impaired performance status: A propensity score-matching analysis. *Onco Targets Ther*. 2017;10:4029–35.
 192. Corn BW, Wang M, Fox S, Michalski J, Purdy J, Simpson J, et al. Health related quality of life and cognitive status in patients with glioblastoma multiforme receiving escalating doses of conformal three dimensional radiation on RTOG 98-03. *J Neurooncol*. 2009;95(2):247–57.
 193. Hendrix P, Hans E, Griessenauer CJ, Simgen A, Oertel J, Karbach J. Neurocognitive status in patients with newly-diagnosed brain tumors in good neurological condition: The impact of tumor type, volume, and location. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2017 May 18 [cited 2017 Mar 27];156:55–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28334687>
 194. Di Cristofori A, Zarino B, Fanizzi C, Fornara GA, Bertani G, Rampini P, et al. Analysis of factors influencing the access to concomitant chemo-radiotherapy in elderly patients with high grade gliomas: role of MMSE, age and tumor volume. *J Neurooncol* [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2017 Jul 24]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28685404>
 195. Paldor I, Pearce FC, Drummond KJ, Kaye AH. Frontal glioblastoma multiforme may be biologically distinct from non-frontal and multilobar tumors. *J Clin Neurosci*. 2016 Sep 1;
 196. Carroll KT, Bryant AK, Hirshman B, Alattar AA, Joshi R, Gabel B, et al. Interaction between the contributions of tumor location, tumor grade, and patient age to the survival benefit associated with gross total resection (GTR). *World Neurosurg* [Internet]. 2018 Jan 5 [cited 2018 Jan 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309983>
 197. Ostrom QT, Gittleman H, Kruchko C, Louis DN, Brat DJ, Gilbert MR, et al. Completeness of required site-specific factors for brain and CNS tumors in the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) 18 database (2004–2012, varying). *J Neurooncol* [Internet]. 2016 Oct 14 [cited 2018 Jan 28];130(1):31–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27418206>
 198. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler T V., Dally MJ, Barón AE, Yeh N, et al. The Impact of Adjuvant Radiation Therapy for High-Grade Gliomas by Histology in the United States Population. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2014 Nov 15 [cited 2018 Jan 27];90(4):894–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585784>

199. Nuño M, Birch K, Mukherjee D, Sarmiento JM, Black KL, Patil CG. Survival and Prognostic Factors of Anaplastic Gliomas. *Neurosurgery* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Jan 27];73(3):458–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719055>
200. Louvel G, Metellus P, Noel G, Peeters S, Guyotat J, Duntze J, et al. Delaying standard combined chemoradiotherapy after surgical resection does not impact survival in newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016;118(1):9–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.01.001>
201. Loureiro LVM, Victor E da S, Callegaro-Filho D, Koch L de O, Pontes L de BLDB, Weltman E, et al. Minimizing the uncertainties regarding the effects of delaying radiotherapy for Glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Jan 14];118(1):1–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814015006416>
202. Darlix A, Baumann C, Lorgis V, Ghiringhelli F, Blonski M, Chauffert B, et al. Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma. *Anticancer Res* [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Mar 25];33(8):3467–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23898121>
203. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol* [Internet]. 2017 Mar 24 [cited 2017 May 14]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28371907>
204. Skardelly M, Dangel E, Gohde J, Noell S, Behling F, Lepski G, et al. Prolonged Temozolomide Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *Oncologist* [Internet]. 2017 Mar 30 [cited 2017 Apr 8];22(5):theoncologist.2016-0347. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28360216>
205. Hsieh SY, Chan DT, Kam MK, Loong HH, Tsang W, Poon DM, et al. Feasibility and safety of extended adjuvant temozolomide beyond six cycles for patients with glioblastoma. *Hong Kong Med J* [Internet]. 2017;1–5. Available from: <http://www.hkmj.org/earlyrelease/hkmj165002.htm>
206. Bhandari M, Gandhi AK, Devnani B, Kumar P, Sharma DN, Julka PK. Comparative Study of Adjuvant Temozolomide six Cycles Versus Extended 12 Cycles in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Jan 28];11(5):XC04-XC08. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28658891>
207. МОЗОЧНИ ТУМОРИ И ТУМОРИ НА ’РБЕТНИОТ МОЗОК [Internet]. Vol. 43, Службен весник на Република Македонија. 2012. Available from: <http://zdravstvo.gov.mk/wp-content/uploads/2015/08/Mozocni-tumori-i-tumori-na-rbetniot-mozok.pdf>
208. Russell B, Collins A, Dowling A, Dally M, Gold M, Murphy M, et al. Predicting distress among people who care for patients living longer with high-grade malignant glioma. *Support Care Cancer*. 2016 Jan;24(1):43–51.

209. Romero MM, Flood LS, Gasiewicz NK, Rovin R, Conklin S. Validation of the National Institutes of Health Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Survey as a Quality-of-Life Instrument for Patients with Malignant Brain Tumors and Their Caregivers. *Nurs Clin North Am*. 2015 Dec;50(4):679–90.
210. Bush NAO, Chang SM, Berger MS. Current and future strategies for treatment of glioma. *Neurosurg Rev*. 2016;1–14.
211. Ahluwalia MS, Chang SM. Medical therapy of gliomas. *J Neurooncol*. 2014;119(3):503–12.
212. Ellis HP, Greenslade M, Powell B, Spiteri I, Sottoriva A, Kurian KM. Current Challenges in Glioblastoma: Intratumour Heterogeneity, Residual Disease, and Models to Predict Disease Recurrence. *Front Oncol*. 2015;5(November):251.
213. Kamran N, Calinescu A, Candolfi M, Chandran M, Mineharu Y, Asad AS, et al. Recent advances and future of immunotherapy for glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2016 Oct 2 [cited 2016 Nov 8];16(10):1245–64. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2016.1212012>
214. Ganau M, Foroni RI, Gerosa M, Zivelonghi E, Longhi M, Nicolato A. Radiosurgical options in neuro-oncology: A review on current tenets and future opportunities. Part I: Therapeutic strategies. *Tumori*. 2014;100(4):459–65.
215. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin MG, Concannon JP, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1989 Jun [cited 2016 Sep 20];16(6):1405–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2542195>
216. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2017 Jul 12];60(3):853–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465203>
217. Sheehan JP, Xu Z, Popp B, Kowalski L, Schlesinger D. Inhibition of glioblastoma and enhancement of survival via the use of mibefradil in conjunction with radiosurgery. *J Neurosurg* [Internet]. 2013;118(4):830–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23198803>
218. Cardinale R, Won M, Choucair A, Gillin M, Chakravarti A, Schultz C, et al. A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(5):1422–8.
219. Archavlis E, Tselis N, Birn G, Ulrich P, Baltas D, Zamboglou N. Survival analysis of HDR brachytherapy versus reoperation versus temozolomide alone: a retrospective cohort analysis

- of recurrent glioblastoma multiforme. *BMJ Open* [Internet]. 2013;3(3):e002262–e002262. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3612781&tool=pmcentrez&render type=abstract>
220. Chan TA, Weingart JD, Parisi M, Hughes MA, Olivi A, Borzillary S, et al. Treatment of recurrent glioblastoma multiforme with GliaSite brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(4):1133–9.
 221. Chen AM, Chang S, Pouliot J, Sneed PK, Prados MD, Lamborn KR, et al. Phase I Trial of Gross Total Resection, Permanent Iodine-125 Brachytherapy, and Hyperfractionated Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):825–30.
 222. Schwartz C, Romagna A, Thon N, Niyazi M, Watson J, Belka C, et al. Outcome and toxicity profile of salvage low-dose-rate iodine-125 stereotactic brachytherapy in recurrent high-grade gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Sep 15];157(10):1757–64; discussion 1764. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26298594>
 223. Waters JD, Rose B, Gonda DD, Scanderbeg DJ, Russell M, Alksne JF, et al. Immediate post-operative brachytherapy prior to irradiation and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2016 Sep 15];113(3):467–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673513>
 224. Barbarite E, Sick JT, Berchmans E, Bregy A, Shah AH, Elsayyad N, et al. The role of brachytherapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2016 May 16 [cited 2016 Sep 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27180560>
 225. Adeberg S, Harrabi SB, Bougatf N, Bernhardt D, Rieber J, Koerber SA, et al. Intensity-modulated proton therapy, volumetric-modulated arc therapy, and 3D conformal radiotherapy in anaplastic astrocytoma and glioblastoma. *Strahlentherapie und Onkol* [Internet]. 2016 Nov 22 [cited 2016 Nov 20];192(11):770–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00066-016-1007-7>
 226. Adeberg S, Harrabi SB, Verma V, Bernhardt D, Grau N, Debus J, et al. Treatment of meningioma and glioma with protons and carbon ions. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):1–7.
 227. Fonkem E, Wong ET. NovoTTF-100A: a new treatment modality for recurrent glioblastoma. *Expert Rev Neurother*. 2012 Aug;12(8):895–9.
 228. 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 Jun 12;104(24):10152–7.
 229. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, et al. NovoTTF-100A versus physician’s choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase

- III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2192–202.
230. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma. *JAMA* [Internet]. 2015 Dec 15 [cited 2016 Sep 17];314(23):2535. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.16669>
231. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma. *JAMA* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2017 Dec 24];318(23):2306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29260225>
232. Bernard-Arnoux F, Lamure M, Ducray F, Aulagner G, Honnorat J, Armoiry X. The cost-effectiveness of tumor-treating fields therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro Oncol* [Internet]. 2016 Aug [cited 2018 Jan 29];18(8):1129–36. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/now102>
233. Bechet D, Mordon SR, Guillemin F, Barberi-Heyob MA. Photodynamic therapy of malignant brain tumours: a complementary approach to conventional therapies. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Mar 10];40(2):229–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737212001508>
234. Stummer W, Beck T, Beyer W, Mehrkens JH, Obermeier A, Etminan N, et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: case report. *J Neurooncol* [Internet]. 2008 Mar 23 [cited 2017 Mar 10];87(1):103–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11060-007-9497-x>
235. Toussaint M, Pinel S, Auger F, Durieux N, Thomassin M, Thomas E, et al. Proton MR Spectroscopy and Diffusion MR Imaging Monitoring to Predict Tumor Response to Interstitial Photodynamic Therapy for Glioblastoma. *Theranostics* [Internet]. 2017;7(2):436–51. Available from: <http://www.thno.org/v07p0436.htm>
236. Zavadskaya TS. Photodynamic therapy in the treatment of glioma. *Exp Oncol* [Internet]. 2015;37(4):234–41. Available from: <http://exp-oncology.com.ua/article/8088/photodynamic-therapy-in-the-treatment-of-glioma%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26710833>
237. Stathopoulos A. Exploring the Therapeutic Efficacy of Glioma Vaccines Based on Allo- and Syngeneic Antigens and Distinct Immunological Costimulation Activators. *J Clin Cell Immunol*. 2012;01(S5).
238. Desjardins A, Vlahovic G, Friedman HS. Vaccine Therapy, Oncolytic Viruses, and Gliomas. *Oncology (Williston Park)*. 2016 Mar;30(3):211–8.
239. Aguilar LK, Arvizu M, Aguilar-Cordova E, Chiocca EA. The spectrum of vaccine therapies for patients with glioblastoma multiforme. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Dec;13(4):437–50.

240. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2009;18(8):1061–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555299>
241. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* [Internet]. 1983 Sep 15 [cited 2017 Jan 16];52(6):997–1007. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6349785>
242. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1993 May 20 [cited 2017 Jan 16];26(2):239–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8387988>
243. Stummer W, Reulen H-J, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn J-C, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* [Internet]. 2008 Mar [cited 2017 Jan 16];62(3):564-76; discussion 564-76. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006123-200803000-00003>
244. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1995 Apr 22 [cited 2017 Jan 18];345(8956):1008–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723496>
245. Xing WK, Shao C, Qi ZY, Yang C, Wang Z. The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GBM: A meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3341–8.
246. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach J, Schlegel U, Sabel M, et al. ACTR-58. Phase III trial of ccnu/temozolomide (TMZ) combination therapy vs. standard tmz therapy for newly diagnosed MGMT-methylated glioblastoma patients: the CETEG/NOA-09 Trial. *Neuro Oncol* [Internet]. 2017 Nov 6 [cited 2018 Jan 29];19(suppl_6):vi13-vi14. Available from: http://academic.oup.com/neuro-oncology/article/19/suppl_6/vi13/4590343
247. Wang N, Jain RK, Batchelor TT. New Directions in Anti-Angiogenic Therapy for Glioblastoma. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2017 Jan 12 [cited 2017 Jan 18]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28083806>
248. Tatter SB. Recurrent malignant glioma in adults. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2017 Jan 20];3(6):509–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392640>
249. Kuramitsu S, Yamamichi A, Ohka F, Motomura K, Hara M, Natsume A. Adoptive

- immunotherapy for the treatment of glioblastoma: progress and possibilities. *Immunotherapy* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Jan 20];8(12):1393–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28000534>
250. Derer A, Spiljar M, Bäuml M, Hecht M, Fietkau R, Frey B, et al. Chemoradiation Increases PD-L1 Expression in Certain Melanoma and Glioblastoma Cells. *Front Immunol* [Internet]. 2016 Dec 22 [cited 2017 Jan 20];7:610. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28066420>
251. Sutherland GR, Maddahi Y, Gan LS, Lama S, Zareinia K. Robotics in the neurosurgical treatment of glioma. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2015 [cited 2017 Apr 17];6(Suppl 1):S1-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25722932>
252. Redmond KJ, Mehta M. Stereotactic Radiosurgery for Glioblastoma. *Curēus* [Internet]. 2015;7(12):e413. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4725736&tool=pmcentrez&render type=abstract>
253. Bastien JIL, McNeill KA, Fine HA. Molecular characterizations of glioblastoma, targeted therapy, and clinical results to date. *Cancer* [Internet]. 2015 Feb 15 [cited 2017 Apr 17];121(4):502–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.28968>
254. Singh DK, Kollipara RK, Vemireddy V, Yang X-L, Sun Y, Regmi N, et al. Oncogenes Activate an Autonomous Transcriptional Regulatory Circuit That Drives Glioblastoma. *Cell Rep* [Internet]. 2017 Jan 24 [cited 2017 Apr 17];18(4):961–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124716317715>
255. Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 17];5:64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991467>
256. Batich KA, Reap EA, Archer GE, Sanchez-perez L, Nair SK, Schmittling RJ, et al. Long-term Survival in Glioblastoma with Cytomegalovirus pp65-Targeted Vaccination. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1898–909.