

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Borna Bregović

Multimodalno liječenje glioblastoma

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za kliničku onkologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Jasmine Marić-Brozić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Kratice

5-ALA – 5-aminolevulinska kiselina (engl. *5-aminolevulinic acid*)

AED – antiepileptici (engl. *antiepileptic drugs*)

APC – antigen prezentirajuće stanice (engl. *antigen presenting cells*)

CNS – središnji živčani sustav (engl. *central nervous system*)

CSF – cerebrospinalna tekućina (engl. *cerebrospinal fluid*)

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

DC – dendritičke stanice (engl. *dendritic cells*)

EGFR – receptor za epidermalni faktor rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*)

GBM – glioblastoma multiforme

IFRT – radioterapija na zahvaćenome polju (engl. *involved field radiotherapy*)

MRI – snimanje magnetnom rezonancom (engl. *magnetic resonance imaging*)

MRS – magnetna rezonantna spektroskopija

OS – ukupno preživljenje (engl. *overall survival*)

OV – onkolitička viro-terapija (engl. *oncolytic viral therapy*)

PET – pozitronska emisijska tomografija (engl. *positronic emission tomography*)

PFS – preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression free survival*)

TAA – tumorski povezani antigeni (engl. *tumor associated antigens*)

TSA – tumoru specifični antigeni (engl. *tumor specific antigens*)

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

WBRT – radioterapija cijelog mozga (engl. *whole brain radiotherapy*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World health organisation*)

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija.....	2
1.2. Etiologija.....	3
1.3. Klasifikacija tumora CNS-a.....	4
1.4. Klinička slika	6
2. DIJAGNOSTIKA.....	8
2.1. Radiološke metode.....	8
2.2. Patološka analiza.....	9
2.3. Genomsko profiliranje.....	11
3. TERAPIJA.....	12
3.1. Kirurške metode.....	13
3.2. Postoperativni pristup.....	15
3.3. Radioterapija.....	17
3.4. Pseudoprogresija.....	18
3.5. Kemoterapija.....	19
3.6. Imunoterapija.....	20
3.7. Viro-terapija.....	24
4. ZAKLJUČAK.....	25
5. ZAHVALE.....	26
6. LITERATURA.....	27
7. ŽIVOTOPIS.....	39

Glioblastoma multiforme (GBM) najagresivniji je oblik primarnog tumora mozga, poznat po brzom progresiji i lošoj prognozi. Standardno liječenje uključuje kirurško uklanjanje tumora, radioterapiju i kemoterapiju, no unatoč intenzivnom liječenju, medijan preživljavanja pacijenata je često manji od 15 mjeseci. Multimodalni pristup, koji kombinira različite metode liječenja, smatra se ključnim za poboljšanje ishoda kod pacijenata s GBM.

Kirurško uklanjanje što većeg dijela tumora (maksimalna resekcija) prvi je korak, koji može smanjiti tumorsku masu i olakšati daljnje liječenje. Postoperativna radioterapija sa temozolomidom (kemoterapeutik) je standardna kombinacija koja se koristi za uništavanje preostalih tumorskih stanica. Napredak u molekularnoj biologiji doveo je do razvoja imunoterapije koja donosi obećavajuće rezultate. Imunoterapija koristi imunološki sustav pacijenta za napad na tumorske stanice. Danas se provode brojna klinička istraživanja koja koriste humanizirana protutijela, peptidna cjepiva, terapiju dendritičkim stanicama te brojna druga. Integracija personalizirane medicine, temeljene na genetskom profilu tumora, moglo bi dodatno unaprijediti učinkovitost liječenja i pružiti nadu pacijentima s glioblastomom.

Multimodalni pristup liječenju GBM pruža najbolje šanse za produljenje preživljavanja i poboljšanje kvalitete života pacijenata. Iako trenutne terapije značajno ne produljuju životni vijek, kombinacija novih strategija i kontinuirana istraživanja obećavaju napredak u razumijevanju i borbi protiv ovog smrtonosnog tumora.

Ključne riječi: Glioblastom; Imunoterapija; Kemoterapija; Multimodalno liječenje

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most aggressive form of primary brain tumor, known for its rapid progression and poor prognosis. Standard treatment includes surgical removal of the tumor, radiotherapy, and chemotherapy. Despite intensive treatment, the median survival of patients is often less than 15 months. A multimodal approach, which combines different treatment methods, is considered crucial for improving outcomes in patients with GBM.

Surgical removal of as much of the tumor as possible (maximal resection) is the first step, which can reduce tumor mass and facilitate further treatment. Postoperative radiotherapy with temozolomide (a chemotherapeutic agent) is the standard combination used to destroy remaining tumor cells. Advances in molecular biology have led to the development of immunotherapy, which shows promising results. Immunotherapy uses the patient's immune system to attack tumor cells. Numerous clinical studies are currently being conducted on this topic, such as humanized antibodies, peptide vaccines, dendritic cell therapy, and many others. Integration of personalized medicine, based on the genetic profile of the tumor, could further enhance treatment effectiveness and provide hope to patients with glioblastoma.

The multimodal approach to treating GBM offers the best chances for extending survival and improving patients' quality of life. Although current therapies do not significantly prolong life expectancy, the combination of new strategies and continuous research promises progress in understanding and combating this deadly tumor.

Key words: Chemotherapy; Glioblastoma; Immunotherapy; Multimodal treatment

1. UVOD

Tumori središnjega živčanoga sustava (engl. CNS – *central nervous system*) čine jedinstvenu i heterogenu skupinu neoplastičnih tvorevina. Pojavljuju se najčešće sporadično u svim dobnim skupinama, dok ih je manji broj genetski uvjetovan. S obzirom na svoju lokalizaciju, svaka novotvorina CNS-a smatra se zloćudnom bez obzira na svoj maligni potencijal. Naime, rast tumora odvija se unutar koštanoga oklopa – lubanje ili kralježnice – te zbog toga svaki može uzrokovati neurološke ispade, a u konačnici i smrt. Navedeni tumori nikada ne metastaziraju limfogeno, a samo u iznimnim situacijama dešava se diseminacija hematogeno, ponajprije u pluća i kosti.

Primarni tumori mozga su rijetki u usporedbi sa sekundarnim tumorima. Metastaze iz drugih organa oko 10 su puta češće u odnosu na primarne tumore mozga. Međutim, moždane presadnice se dijagnosticiraju tek kod pacijenata sa uznapredovalom malignom bolešću, rjeđe se javljaju kao prvi znak bolesti.

Glioblastom najčešći je primarni maligni tumor CNS-a u užem smislu riječi. Zbog visokog stupnja malignosti i kompleksnosti samih osobina tumora, čini veliki izazov za liječenje te na njega otpada i najveća stopa mortaliteta od ukupnog broja smrtnih slučajeva tumora CNS-a.

1.1. Epidemiologija

Primarni tumori CNS-a dijagnosticiraju se u oko 78 000 slučajeva godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama. Od toga 25 000 otpada na primarne maligne tumore u užem smislu, ponajviše na gliome niskog ili visokog gradusa. Moždane metastaze prisutne su u oko 150 000 slučajeva godišnje u SAD-. 3-5% svih sistemskih tumorskih presadnica metastazira u CNS (1).

Glioblastom je bolest koja čini 45,6% primarnih malignih tumora mozga, no godišnja incidencija od 3,1 na 100 000 je niska u usporedbi s rakom koji nastaje u drugim organima kao što su dojka (171,20 na 100 000) ili prostata (201,40 na 100 000). Godišnja dobno prilagođena incidencija glioblastoma raste s dobi, od 0,15 na 100 000 u djece do vrhunca od 15,03 na 100 000 u pacijenata u dobi od 75–84 godine (2).

Glioblastomi se pojavljuju u srednjoj životnoj dobi od 64 godine (3), ali mogu se javiti u bilo kojoj dobi, uključujući djetinjstvo. Incidencija je nešto viša kod muškaraca nego kod žena te kod bijelaca u usporedbi s drugim etničkim skupinama (4). Glioblastomi se mogu klasificirati kao primarni (*de novo*) koji nastaju bez poznatog prethodnika; te kao sekundarni, gdje se gliom niskog stupnja s vremenom transformira u glioblastom. Većina glioblastoma su primarni, a ti su pacijenti obično stariji te imaju lošiju prognozu nego pacijenti sa sekundarnim glioblastomima (5).

1.2. Etiologija

Ionizirajuće zračenje jedan je od rijetkih poznatih čimbenika rizika koji pokazuje povećan rizik razvoja glioma općenito pa samim time i glioblastoma (4). Glioblastom induciran zračenjem obično se javlja godinama nakon terapijskog zračenja koje je bilo provedeno za neki drugi tumor ili stanje (6). Ostali okolišni čimbenici, poput izloženosti vinil kloridu, pesticidima, pušenju, rafiniranju nafte te radnici koji rade u proizvodnji sintetičke gume također su povezani s razvojem glioma. Elektromagnetska polja, formaldehid i neionizirajuće zračenje iz mobilnih telefona nisu dokazano povezani s nastankom glioblastoma (7). Povećan rizik razvoja glioma primijećen je kod nekih specifičnih genetskih bolesti, poput neurofibromatoze tipa 1 i 2, tuberozne skleroze, Li-Fraumeni sindroma, retinoblastoma i Turcot sindroma. Međutim, manje od 1% pacijenata s gliomom ima poznatu nasljednu bolest (3).

1.3. Klasifikacija tumora CNS-a

Klasifikacija tumora CNS-a već dugo se temelji na histološkim nalazima potkrijepljenim dodatnim testovima na bazi tkiva (npr. imunohistokemijski, ultrastrukturni). U novije vrijeme, molekularni biomarkeri su dobili na važnosti u pružanju dodatnih i ključnih dijagnostičkih informacija. Klasifikacija prema WHO uključuje brojne molekularne markere u kliničko patološku dijagnozu koje su važne za klasifikaciju neoplazmi središnjeg živčanog sustava (8, 9).

Tablica 1: WHO klasifikacija tumora CNS-a
Gliomi, glioneuronalni i neuronalni tumori
Tumori koroidnog pleksusa
Embrionalni tumori
Pinealni tumori
Kranijalni i paraspinalni tumori živčanih ovojnica
Meningeomi
Mezenhimalni tumori ne-meningealnog porijekla
Tumori porijekla melanocita
Hematolimfoidni tumori
Tumori porijekla zametnih stanica
Tumori selarne regije
Metastaze

Modificirano prema: WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.

Tradicionalno, stupnjevanje tumora CNS-a temeljilo se isključivo na histološkim značajkama, ali određeni molekularni markeri mogu pružiti snažne prognostičke informacije. Iz tog razloga, molekularni parametri su sada dodani kao biomarkeri za stupnjevanje i za daljnju procjenu prognoze unutar različitih tipova tumora te stoga WHO klasifikacija stupnjevanja CNS tumora osim histološkog tipa uključuje i biologiju samog tumora (10).

1.4. Klinička slika

Klinička slika pacijenta s novo dijagnosticiranim glioblastomom može se znatno razlikovati ovisno o veličini i lokaciji tumora te anatomskim strukturama zahvaćenog mozga (11). Pacijenti često imaju simptome povećanog intrakranijalnog tlaka, uključujući glavobolju i fokalne ili progresivne neurološke deficite. U čak 25% pacijenata, epileptički napadaj je prvi simptom bolesti, a može se pojaviti u kasnijoj fazi bolesti kod čak 50% pacijenata (12). Trenutni standard skrbi za pacijente koji imaju napadaje uključuje uporabu antiepileptičkih lijekova (AED), ali rutinska uporaba AED-a kod pacijenata bez napadaja nije preporučena (13). Mnogim pacijentima se pri dijagnozi propisuju kortikosteroidi radi kontrole i ublažavanja vazogenog edema i ublažavanju popratnih znakova i simptoma.

Klasična glavobolja vezana uz tumore CNS-a najjača je u jutarnjim satima, poboljšavajući se kroz dan, međutim to nije patognomoničan znak. Često su vezane uz pojavu vizualnih skotoma. Česte su promjene ličnosti koje se očituju u vidu izbjegavanja socijalnih aktivnosti i apatije, u nekim slučajevima imitirajući simptome kliničke depresije. Fokalni i lateralizirajući simptomi u nekim slučajevima mogu uključivati i afaziju, hemiparezu te ispade vidnoga polja ovisno o anatomskoj lokalizaciji tumora (1).

Za procjenu općega stanja bolesnika koristi se Karnofskyeva ljestvica (engl. *Karnofsky performance status scale*).

Tablica 2: Karnofsky performance status scale (%)		
Sposoban za normalnu aktivnost bez potrebe za pomoći	100	Bez znakova bolesti
	90	Minimalni znakovi bolesti
	80	Prisutni znakovi bolesti bez ometanja rada
Nesposoban za rad; potreban različit stupanj pomoći	70	Prisutni znakovi bolesti uz ometanje rada
	60	Potrebna pomoć oko nekih osobnih potreba
	50	Potrebna značajna pomoć oko osobnih potreba
Nesposoban brinuti se o sebi; potrebna palijativna skrb	40	Onesposobljenost
	30	Teška onesposobljenost
	20	Vrlo teško stanje uz potporno liječenje
	10	Moribundan pacijent

Modificirano prema: Brinar V. i sur. Neurologija za medicinare, Tumori živčanoga sustava, Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 209.

2. DIJAGNOSTIKA

2.1. Radiološke metode

Početna dijagnostička snimanja mogu uključivati računalnu tomografiju (engl. *computed tomography*-CT) ili magnetnu rezonanciju (engl. *magnetic resonance imaging*-MRI). Na MRI-u, gotovo svi GBM-ovi (*glioblastoma multiforme*) pokazuju pojačanje s gadolinijskim kontrastom i prikazuju nepravilno oblikovanu masu s gustim prstenom pojačanja i hipointenzivnim središtem nekroze. Nekroza je karakteristično obilježje GBM-a, a prisutnost nekroze je potrebna da bi tumor mozga bio klasificiran kao stupanj IV ili da bi bio klasificiran kao GBM prema sustavu klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije (14). Okolni vazogeni edem (koji može uzrokovati masovni efekt), krvarenje te distorzija ili pomicanje moždanih komora također mogu biti prisutni na dijagnostičkom snimanju (3, 6).

In vivo magnetna rezonantna spektroskopija (MRS) jedna je od MR metoda koja počinje igrati važnu ulogu u određivanju većine tipova i stupnjeva tumora mozga. Princip MRS-a temelji se na detekciji metabolita mjerenjem spektra specifičnih izotopa kao što su ^1H , ^{13}C ili ^{31}P . Koncentracije metabolita su relativno stabilne za svako specifično „zdravo“ tkivo, ali se mogu promijeniti zbog poremećaja u metabolizmu tijekom patoloških stanja kao što su upale ili neoplazme.

Iako je MRS korisna neinvazivna metoda za dijagnozu glioma tumora i njegovog stupnja, ima određena ograničenja. Naime, lokalna srednja koncentracija specifičnog metabolita mjerena MRS-om može biti pogođena heterogenošću tumora koja se povećava s napredovanjem stupnja čime je smanjena točnost prikaza (15).

U slučajevima kada nije moguće učiniti MRI moguće je učiniti pretragu CT-om. U tu skupinu spadaju pacijenti koji imaju ugrađene pacemakere, različite metalne objekte u

tijelu kao što su geleri i klipse, zatim ljude kojima je nedostupna pretraga MRI ili onima koji pate od klaustrofobije.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) također može pružiti dodatne informacije o biologiji, diferencijalnoj dijagnozi, određivanju opsega tumora za planiranje kirurškog zahvata i radioterapije, te nadzoru nakon liječenja (napredovanje nasuprot pseudonapredovanju), (16). Radiofarmaci koji se koriste su 11C-metionin (11C-MET), 18F-fluoro-etil-tirozin (18F-FET) i 18F-fluorodopa (18F-FDOPA) zbog veće specifičnosti i nižeg omjera signal/šum u usporedbi s 18F-fluorodeoksiglukozom (18F-FDG), (16, 17).

2.2. Patološka analiza

Klasične morfološke značajke GBM-a uključuju nuklearnu atipiju, stanični pleomorfizam, mitotsku aktivnost, mikro vaskularnu proliferaciju i/ili nekrozu. GBM također ima nekoliko rijetkih varijanti, uključujući gliosarkome, koji pokazuju visok stupanj malignih astrocitnih značajki i također sadrže istaknute elemente sarkoma slične mezenhimalnoj metaplaziji, zatim gigantocelularni glioblastom, koji ima velike, visoko pleomorfne, multinuklearne divovske stanice. On također ima tendenciju visoke učestalosti TP53 mutacija, ali su rijetke amplifikacije za epidermalni faktor rasta (EGFR). Glioblastomi malih stanica povezani su s amplifikacijom EGFR dok glioblastomi s oligodendroglijalnim značajkama mogu biti povezani s boljom prognozom od standardnih glioblastoma (18, 19). Konačno, epiteloidni glioblastomi jesu novoprihvaćena varijanta koju karakterizira istaknuta epiteloidna morfologija i visok udio BRAF V600E mutacija u tumorskim stanicama, dok histološki nalikuju slabo diferenciranom karcinomu (20).

Ponekad uzorak tumora ne pokazuje klasične histopatološke značajke glioblastoma. Prije ere integrirane histopatološko-molekularne klasifikacije, takvi bi tumori bili dodijeljeni nižem stupnju prema WHO klasifikaciji. Međutim, brojna istraživanja dosljedno su pokazala da, ako takav tumor sadrži molekularni potpis glioblastoma, djelovat će kao glioblastom i trebao bi se tako i tretirati (21).

S druge strane, dodatna ispitivanja mogu predvidjeti u određenoj mjeri prognozu samoga tumora. Tako mutacije u IDH1/2 kod odraslih difuznih glioma omogućuju predviđanje produženog preživljavanja pacijenata. Na praktičnoj razini, vrlo je neuobičajeno da glioblastom, pri početnoj dijagnozi, ima IDH mutaciju ukoliko sadrži mikrotrombe i/ili nedvosmislenu pseudopalisadirajuću nekrozu. U ovome slučaju koristi se ATRX imunohistokemijski test, budući da većina slučajeva IDH-mutantnog glioblastoma pokazuje istovremeni gubitak ATRX-a (iako nisu svi histološki definirani glioblastomi s gubitkom ATRX-a IDH-mutirani), (22). U skladu s različitom biologijom i kliničkim ponašanjem glioma IV stupnja kao funkcijom statusa IDH mutacije, cIMPACT-NOW grupa predlaže da se termin „glioblastom“ više ne primjenjuje na IDH-mutantne tumore, te umjesto toga predlaže termin „astrocitom, IDH-mutantni, WHO IV stupanj“ za takve tumore, kako bi se razlikovali od IDHwt (*wildtype*) glioblastoma (23).

2.3. Genomsko profiliranje

Genomsko profiliranje unaprijedilo je razumijevanje molekularne patogeneze glioblastoma i identificiralo mogućnosti za razvoj terapija usmjerenih na genotip za određene podskupine pacijenata. Međutim, dosadašnji ishodi liječenja pacijenata s glioblastomom nisu pokazali napredak u tome polju (21).

Višestruka ispitivanja pokazala su da prisutnost metilacije promotora MGMT (engl. O(6)-Methylguanine-DNA-methyltransferase) rezultira otprilike 50% duljim medijalnim preživljavanjem za pacijente s glioblastomom liječenim temozolomidom (TMZ). Kod glioblastoma kod kojega nedostaje metilacija promotora MGMT, TMZ ima malu ili nikakvu korist (24, 25, 26, 27).

Zbog velikog broja dostupnih analiza i razlika u granicama za definiranje metilacije, postoji značajna međulaboratorijska heterogenost, te je kritično potrebno bolje usklađivanje testiranja metilacije promotora MGMT. Osim toga, otprilike 10% pacijenata spada u „sivu zonu“ s tumorima koji nisu ni potpuno metilirani ni nemetilirani, ali izgleda da imaju neke koristi od TMZ-a (28). Imunohistokemija se pokazala nepouzdanom i ne bi je trebalo koristiti (29).

3. TERAPIJA

Unatoč nedavnim napretcima u razumijevanju biologije glioma, prognoza pacijenata s glioblastomom ostaje loša. Standardna skrb koja uključuje kirurgiju, radioterapiju (RT) i TMZ kemoterapiju rezultira medijanom ukupnog preživljenja (engl. *overall survival-OS*) u dobro odabranih pacijenata u kliničkim ispitivanjima od otprilike 15-18 mjeseci, dok je 5-godišnje preživljavanje manje od 10% (30).

Liječenje novodijagnosticiranog GBM-a zahtijeva multidisciplinarni pristup. Opsežna i potpuna kirurška resekcija GBM-a je teška jer su ovi tumori često invazivni i često se nalaze u kognitivno značajnim područjima mozga, uključujući područja koja kontroliraju govor, motoričku funkciju i osjete. Zbog visokog stupnja invazivnosti, radikalna resekcija primarne tumorske mase nije kurativna, a infiltrirajuće tumorske stanice neizbježno ostaju unutar okolnog mozga, što dovodi do kasnijeg napredovanja bolesti ili recidiva (5).

Liječenje također mora biti prilagođeno pojedincu na temelju dobi, funkcionalnog statusa te ciljeva skrbi. Značajna je integracija palijativne skrbi u ranoj fazi bolesti dok je za brojne pacijente to i najprikladniji pristup (21).

Presudan je multimodalni pristup liječenju glioblastoma, odnosno primjena brojnih terapijskih mogućnosti kao što su prije svega neurokirurgija, zatim radioterapija, kemoterapija, imunoterapija, onkolitička viro-terapija kao i palijativni pristup kod uznapredovalih slučajeva.

3.1. Kirurške metode

Kirurški zahvati trebaju biti prilagođeni pojedinačnim pacijentima, uzimajući u obzir indikacije, omjer rizika i koristi te prognostički utjecaj za svakog pacijenta. U prošlosti se opseg tumora uglavnom definirao MRI-om pomoću T1 prikaza s kontrastnim pojačanjem; međutim, nekontrastno pojačani volumen tumora također mora biti uključen u ciljni volumen za resekciju (31). Kad god se smatra da je mikrokirurška resekcija visokog rizika na temelju medicinskog stanja pacijenta i/ili funkcionalne topografije, treba obaviti stereotaktičku ili otvorenu biopsiju kako bi se dobila barem histološka i molekularna dijagnoza (32). Kako bi se dobilo dovoljno materijala za histološku dijagnozu, cilj je biopsirati područja čvrste tumorske mase koja sadrže solidne tumorske stanice, po mogućnosti izbjegavajući nekrotična područja ili susjedni neneoplastični mozak. Kad god je moguće, područja s pojačanjem moraju biti uključena u biopsiju kako bi se osigurala točna klasifikacija tumora prema WHO stupnju. Opseg resekcije treba potvrditi ranim postoperativnim MRI-om s kontrastnim pojačanjem, po mogućnosti unutar 48 sati nakon operacije (31).

Radikalna mikrokirurška resekcija glioblastoma ograničena je zbog izrazito invazivne prirode tumora, s infiltrirajućim tumorskim stanicama koje se obično šire na značajne udaljenosti od glavne tumorske mase (33). Ipak, cilj kirurškog zahvata kod glioblastoma trebao bi biti potpuna resekcija čvrste tumorske mase kad god je to izvedivo te ostaviti najmanju moguću količinu rezidualnog postoperativnog pojačanog volumena jer to korelira s preživljenjem (34). Trenutni standardni kirurški dodaci uključuju stereotaktičke navigacijske sustave koji koriste anatomske i funkcionalne MRI podatke, intraoperativni MRI, ultrazvuk, intraoperativno funkcionalno praćenje i fluorescentnu boju 5-aminolevulinsku kiselinu (5-ALA) za vizualizaciju vitalnog tumorskog tkiva, od kojih se svi sve više koriste za poboljšanje i maksimiziranje opsega

resekcije, a istovremeno smanjuju rizik od novih neuroloških deficita (35). Kao opće pravilo, sprječavanje novih trajnih neuroloških deficita važnije je od maksimiziranja opsega resekcije, jer glioblastomi nisu izliječeni samom kirurgijom, pri čemu se prepoznaju i uzimaju u obzir prednosti maksimalne sigurne resekcije. Postoperativni deficiti zbog novih komplikacija negativan su prognostički faktor. S obzirom na složenost operacije za glioblastom, treba razmotriti upućivanje pacijenata u visokospecijalizirane centre koji se bave liječenjem tumora mozga (20).

Čak i uz napredak u kirurškoj resekciji, prognoza za pacijente s GBM-om ostaje loša, s medijanom preživljenja od 15 mjeseci (4). Osim opsega kirurške resekcije, drugi čimbenici povezani su s povećanim ukupnim preživljenjem. Dob pacijenta i Karnofsky skala općeg stanja bolesnika široko su prepoznati kao prognostički čimbenici, pri čemu niža dob i viši performansni status donose duže preživljenje. Tumori veći od 5-6 cm i oni koji prelaze srednju liniju povezani su s negativnim ishodima (36). Supratentorijalni (cerebrum) i cerebelarni tumori, koji su pogodniji za kirurško liječenje, imaju bolju prognozu kirurškog liječenja od tumora u moždanom deblu ili diencefalonu (37).

Značajna je i primjena biorazgradivoga polifeprosana 20 s karmustinom u obliku pločica umetnutih tijekom operacije u intraoperacijsku šupljinu te se koristi kod liječenja rekurentnog glioblastoma (38, 39). Pokazalo se da donosi skromni napredak u preživljenju od otprilike 2 mjeseca te se koristi u rijetkim slučajevima.

3.2. Postoperativni pristup

Nakon maksimalno sigurne resekcije, općeprihvaćeno liječenje glioblastoma je radioterapija (RT) s konkomitantnom primjenom kemoterapije-TMZ-om (75 mg/m²/dan × 6 tjedana) i održavajućim TMZ-om (150–200 mg/m²/dan × 5 dana tijekom šest 28-dnevnih ciklusa), (40, 41). Budući da je status metilacije promotora MGMT prediktivan za učinkovitost TMZ-a (42), TMZ se može izostaviti kod odabranih pacijenata s MGMT nemetiliranim tumorima gdje je korist od TMZ-a minimalna ili kada rizici TMZ-a nadmašuju korist tj. toksičnost ograničava upotrebu TMZ-a. Tijekom adjuvantnog liječenja NCCN (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) smjernice preporučuju upotrebu terapijskih polja za liječenje tumora (engl. *tumor treating fields-TTF*), a odnosi se na vrstu terapije koja koristi energiju niskointenzivnih, srednjefrekventnih (200 kHz) izmjeničnih električnih polja koja djeluje na određeni dio tijela odnosno tumor. Ona ima učinak inhibicije mitoze i staničnoga ciklusa, inducira autofagiju stanica raka, narušava popravak DNK, sprječava staničnu migraciju te tako suzbija rast i invaziju tumora (41).

Druga mogućnost jest lomustin-TMZ za novodijagnosticirani glioblastom s metiliranim promotorom MGMT. U randomiziranome kliničkom istraživanju Herlingera i suradnika, kad se kombinirao s radioterapijom, medijan ukupnog preživljenja povećao se s 31,4 mjeseca uz standardni TMZ na 48,1 mjesec uz lomustin-TMZ. Hematološka toksičnost bila je veća u skupini lomustin-TMZ, a malen broj pacijenata je uspio dovršiti svih 6 ciklusa adjuvantnog liječenja (42).

Tablica 3: Postoperativni pristup liječenju glioblastoma

Novodijagnostičirani GBM nakon maksimalne kirurške resekcije	Dob 18-70 godina I dobar funkcionalni status	MGMT metilirani	6 tjedana RT sa TMZ --> zatim šest ciklusa TMZ +/- TTF 6 tjedana RT zatim šest ciklusa lomustin-TMZ +/- TTF
		MGMT nemetilirani	6 tjedana RT sa TMZ --> zatim šest ciklusa TMZ +/- TTF
	Dob >70 godina ILI loš funkcionalni status	Sposoban tolerirati multimodalnu terapiju	6 tjedana RT sa TMZ --> zatim šest ciklusa TMZ +/- TTF Hipofrakcionirana RT
		Nesposoban tolerirati multimodalnu terapiju	MGMT metilirani monoterapija TMZ ili palijativna skrb MGMT nemetilirani Hipofrakcionirana RT ili palijativna skrb

Modificirano prema: Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*. 2020 Aug 17[citirano 20.6.2024.];22(8):1073–113. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328653>

3.3. Radioterapija

Radioterapija cijelog mozga (engl. *whole brain radiotherapy*-WBRT) koristila se u liječenju novodijagnosticiranog GBM-a. Međutim, dokazane su višestruke potencijalne dugoročne komplikacije WBRT-a, uključujući endokrinopatiju, neurokognitivnu toksičnost i radioterapijom induciranu leukoencefalopatiju. Ove ozbiljne komplikacije dovele su do istraživanja upotrebe radioterapije zahvaćenog polja (engl. *involved field radiotherapy*-IFRT) kako bi se smanjila toksičnost. IFRT primjenjuje vanjsku radioterapiju na tumor s marginom od 2-3 cm, što se temelji na opažanju da se, nakon radioterapije, GBM vraća unutar 2 cm od izvornog mjesta tumora u 80%-90% slučajeva (43). Više studija ranih 1970-ih potvrdilo je da IFRT ima sličnu ili blago poboljšanu prednost preživljenja u odnosu na WBRT, s manjom štetom na zdrava tkiva unutar polja radioterapije (44).

Većina standardnih pristupa preporučuje primjenu radioterapije (RT) u rasponu od 60 Gy u 30 frakcija od 2 Gy, na temelju ciljeva odabranih pomoću neposrednog postoperativnog MRI-a. Preporuka Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka je provoditi RT u jednoj fazi (60 Gy, 2 Gy po frakciji), dok pristup Grupe za onkološku radioterapiju koristi početni veći volumen definiran abnormalnošću FLAIR-a (engl. *fluid attenuated inversion recovery*) plus marginu od 2 cm, koja prima 46 Gy, u 23 frakcije od po 2 Gy, plus dodatnih 14 Gy koji se daje u šupljinu resekcije i rezidualni tumor (45).

Raniji pokušaji povećanja doze uglavnom nisu uspjeli, ali oni su provedeni u razdoblju prije TMZ-a. Trenutna ispitivanja istražuju može li povećanje doze radioterapije biti korisno, barem za neke pacijente, kada se kombinira s TMZ-om (21).

Kako bi se poboljšala lokalna kontrola i ograničila toksičnost za normalno moždano tkivo, istraživane su i druge tehnike, uključujući brahiterapiju s jodom-125, radioimunoterapiju, stereotaktičku radiokirurgiju i hiperfrakcioniranje. Međutim, ove tehnike nisu rezultirale značajnim povećanjem preživljenja kod pacijenata s novodijagnosticiranim glioblastomom (44).

3.4. Pseudoprogresija

Pseudoprogresija je pojava lezije koja se boji kontrastom nakon primjene radiokemoterapije, a povlači se spontano bez promjene terapije. Radiokemoterapija može uzrokovati prolazno pogoršanje kontrastnog pojačanja na MRI-u tijekom nekoliko mjeseci od provedene terapije kod otprilike 10–30% pacijenata (46). Sličan problem može se pojaviti s imunoterapijama. Dijagnoza pseudoprogresije može biti problematična; DSC-MRI i PET snimanje s aminokiselinama mogu diferencirati pseudoprogresiju od prave progresije (18). Zbog poteškoća u razlikovanju pseudoprogresije od progresije, RANO (engl. *Response assessment in neuro-oncology*) radna skupina preporučila je izbjegavanje uključivanja pacijenata unutar 3 mjeseca nakon završetka radiokemoterapije u klinička ispitivanja za rekurentnu bolest, osim ako se recidiv ne nalazi većinom izvan polja radioterapije ili ako ne postoji histološka potvrda progresije (47).

3.5. Kemoterapija

Temozolomid je najznačajniji kemoterapeutik u liječenju glioblastoma. Uspostavljen je kao standardna skrb za GBM nakon ključnog Stuppovog kliničkog ispitivanja koje je pokazalo da istovremena adjuvantna primjena temozolomida s radioterapijom poboljšava medijan ukupnog preživljenja pacijenata s GBM-om u usporedbi sa samom radioterapijom (30). Ovo ispitivanje rezultiralo je širokom primjenom temozolomida za GBM. Uz temozolomid pokušalo se i primjenom drugih alkilirajućih agensa kao što su preparati nitrozoureje.

Preparati nitrozoureje, uključujući lomustin, karmustin i fotemustin, imaju dobru penetraciju krvno-moždane barijere (engl. *blood brain barrier* - BBB), (48). Lomustin se općenito preferira u odnosu na karmustin zbog oralne primjene te boljeg sigurnosnog profila. U nekoliko randomiziranih ispitivanja faze III, monoterapija lomustinom (dozirana kao 6-tjedni ciklusi od 100-130 mg/m² do najviše 6 ciklusa) bila je povezana s medijanom OS od 7,1–8,6 mjeseci i preživljenjem bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*-PFS) od 1,5–3 mjeseca. Podaci iz tih ispitivanja također sugeriraju da će pacijenti s tumorima s metiliranim MGMT-om vjerojatnije imati koristi od preparata nitrozoureja nego oni s nemetiliranim MGMT-om (49, 50, 51).

Iako se drugi kemoterapeutske agensi poput irinotekana, karboplatina, prokarbazina i etopozida ponekad koriste za pacijente s rekurentnim glioblastomima, nije utvrđena značajnija učinkovitost (21).

3.6. Imunoterapija

Imunoterapija jest terapija koja koristi stanice imunološkog sustava u napadu na tumorske stanice (52). Međutim, još uvijek bez značajnijih rezultata. CNS se smatra „imuno privilegiranim“, što se pripisuje nedostatku limfne uključenosti i selektivnosti BBB-e prema imunološkim stanicama (53). Antigeni u mozgu i dalje mogu odlaziti u cervikalne limfne čvorove kroz limfne žile u duri i moždanim ovojnicama (54). Štoviše, mikroglija, kao imunološke stanice mozga, mogu funkcionirati kao potencijalne stanice za prezentaciju antigena (engl. *antigen presenting cells-APC*), a T-stanice se aktiviraju u cervikalnim limfnim čvorovima ulazeći u moždani parenhim kroz cerebrospinalnu tekućinu (engl. *cerebrospinal fluid-CSF*), (55).

Višestruka istraživanja humaniziranog antitijela vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) bevacizumaba za glioblastom nisu uspjela pokazati korist u preživljavanju (50). Međutim, bevacizumab često uspješno smanjuje peritumorski edem i povezane kliničke simptome i znakove (56). Također je dokazano da je bevacizumab učinkovit u radijacijski induciranoj nekrozi, iako su doze koje se koriste niže od standardnih doza za recidivni glioblastom (obično 7,5 mg/kg svaka 3 tjedna za maksimalno 4 tretmana), (57).

Jedan od oblika imunoterapije jesu i peptidna cjepiva. Dizajnirana su da djeluju na tumorski specifične antigene (engl. *tumor specific antigens-TSA*), koji potječu od mutacija prisutnih samo u tumorskim stanicama, ali su odsutni u normalnim stanicama, ili tumorske antigene (engl. *tumor associated antigens-TAA*), koji potječu od prekomjerno izraženih normalnih proteina koji su prisutni u tumorskom i normalnom tkivu (58). Trenutno su peptidna cjepiva koja se istražuju u GBM-u rindopepimut, IMA950 i izocitrat dehidrogenaza 1 (IDH1). Varijanta III receptora za epidermalni čimbenik rasta (EGFRvIII), s mutiranom delecijom u 20%–30% tumora, najrelevantniji

je TSA za GBM. Stoga je ciljanje EGFRvIII s TSA cjepivima opsežno istraženo u imunoterapiji protiv GBM-a. Rindopepimut najznačajniji je agens koji se koristi za blokiranje EGFRvIII. To je 14-merni peptid koji obuhvaća mjesta mutacije EGFRvIII vezan za imunogeni proteinski nosač *keyhole limpet* (vrsta školjke) hemocijanin (KLH) te priređen kao peptidno cjepivo (59).

U jednome istraživanju pacijentima s GBM s pozitivnom EGFRvIII mutacijom primijenjen je rindopepimut zajedno sa standardnim adjuvantnim TMZ-om. Kao rezultat, zabilježen je PFS od 66% nakon 5,5 mjeseci i OS od 21,8 mjeseci (60). U drugome pak istraživanju bevacizumab s rindopepimutom ili placeboom testirani su na pacijentima s rekurentnim GBM (rGBM), pokazujući da je PFS nakon 6 mjeseci bio 27%, a srednji OS bio je 12 mjeseci, što je značajno poboljšanje u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je imala PFS nakon 6 mjeseci od 11% i srednji OS od 8,8 mjeseci (61). Značajno je da je gubitak ekspresije EGFRvIII uočen u kontrolnoj skupini u sličnoj mjeri kao i u skupini koja je primala tretman, što izaziva pretpostavku da bi terapije usmjerene na EGFRvIII trebale biti odgovorne za rast GBM stanica bez EGFRvIII (60). Osim toga, ovo kliničko ispitivanje naglašava da ciljanje jednog tumorskog antigena nije dovoljno za induciranje dugotrajnih antitumorskih odgovora.

IMA950 je novo terapijsko cjepivo koje uključuje devet sintetskih peptida povezanih s tumorom, ograničenih na HLA-A2, dva peptida koja vežu MHC klase II i jedan peptid izveden iz HBV-a ograničen na HLA-A2, pri čemu je potonji također korišten kao marker imunogenosti cjepiva. IMA950 može potaknuti stimulaciju citotoksičnih T stanica što dovodi do uništavanja malignih tumorskih stanica. U jednome istraživanju, pacijenti s dijagnosticiranim GBM nakon resekcije tumora bili su intradermalno injicirani s IMA950 ili prije ili neposredno nakon početka kemoradioterapije. Većina pacijenata

pokazala je dobar odgovor s PFS nakon 6 mjeseci od 74% i srednjim OS od 15,3 mjeseca (62).

Dendritičke stanice (engl. *dendritic cells* - DC) mogu prezentirati tumorske antigene CD4+ i CD8+ T stanicama kako bi stimulirali imunološki odgovor. Stoga cjepiva bazirana na DC-ima predstavljaju još jedan imunoterapijski pristup. Ova vrsta cjepiva obično se proizvodi putem *ex vivo* generacije DC-a uzetih od pacijenata. Izolirani DC-i stimuliraju se tumorskim antigenima ili mRNA koja eksprimira MHC molekule prije primjene (63, 64).

U jednome istraživanju, pacijentima s GBM-om davane su DC specifične za pp65 u kombinaciji s prekondicioniranim korištenjem tetanus-difterija toksoida (Td). Postignut je obećavajući PFS od 15,4–47,3 mjeseca i OS od 20,6–47,3 mjeseca (65). Osim toga, postoje i DC cjepiva izložena višestrukim tumorskim antigenima kako bi se inducirao snažniji imunološki odgovor. U istraživanju je autologno DC cjepivo napunjeno peptidima klase I iz TAA koji su visoko izraženi u gliomima i populaciji stanica matičnih stanica raka davano je skupini od 15 pacijenata s GBM. Medijan PFS bio je 16,9 mjeseci, a medijan OS 38,4 mjeseca. Također je važno napomenuti da šest pacijenata nije pokazalo znakove povratka tumora tijekom praćenja od 40,1 mjesec (66). Ova vrsta cjepiva trebala bi biti učinkovitija u eliminaciji tumorskih stanica jer može ciljati više antigena povezanih s tumorom. Međutim, teoretski postoji i visok rizik da može izazvati autoimuni odgovor. Stoga ostaje izazov za istraživače odabrati odgovarajući tumorski lizat za stvaranje DC cjepiva s obzirom na visoku heterogenost GBM-a (55).

Terapija T-stanicama također je jedna od mogućnosti imunoterapije. Funkcionalna prednost terapije T-stanicama leži u sposobnosti da se sakupljaju i proširuju autologne T-stanice koje se potom vraćaju pacijentima. Osnovne forme terapije T-stanicama mogu se općenito klasificirati kao tumor-infiltrirajući limfociti (TILs), tretman staničnim

receptorom (TCR) i T-stanice s kimeričkim antigenom receptora (CAR-T). Terapija CAR-T stanicama u GBM-u tek je započela. Preliminarni rezultati pokazuju izvedivost i sigurnost, a bi-CAR-T ili tri-CAR-T stanice mogu biti obećavajuća strategija za problem gubitka antigena. Međutim, još uvijek postoje brojni problemi i izazovi u rješavanju CAR-T terapije. Prvo, proliferacija i trajanje T stanica i dalje su ograničenje za liječenje solidnih tumora jer periferna krv nije terapijsko mjesto. Također se postavlja pitanje može li prekondicioniranje limfodeplecijom, koje je odobreno kao standard u CAR-T terapiji hematoloških maligniteta, poboljšati proširenje i učinkovitost CAR-T stanica u GBM-u (55).

3.7. Viro-terapija

Onkolitička viro-terapija (OV) koristi prirodno postojeće ili umjetno stvorene viruse, koji se obično primjenjuju intratumorski ili nakon kirurškog zahvata u šupljinu resekcije kako bi inficirali i lizirali tumorske stanice, istovremeno potičući upalne i imunološke odgovore prema tumorskim stanicama i virusu (67). Različite vrste virusa proučavane su kao platforme za onkolitičke viruse, kao što su herpes simplex virus (HSV), adenovirus, vakcinia virus, virus ospica, poliovirus i reovirus. Za glioblastom, u tijeku su ili su već završena nekoliko kliničkih istraživanja faze I OV-a, obično u recidivnim slučajevima (68, 69). U većini slučajeva, terapija se primjenjuje intratumorskom injekcijom tijekom kirurškog zahvata. Trenutno postoje nekoliko otvorenih kliničkih ispitivanja koja uključuju injekciju u šupljinu reseciranog recidivnog glioblastoma adenovirusnim vektorom koji isporučuje IL-12 cDNA čiju transkripciju aktivira oralni agens, veledimex (70) te injekciju u šupljinu reseciranog novodijagnosticiranog glioblastoma adenovirusnim vektorom koji isporučuju timidin kinaze što dovodi do citotoksičnosti kada subjekti uzimaju antiviralni lijek, valaciklovir, u kombinaciji s kemoradioterapijom (21).

4. ZAKLJUČAK

Multimodalno liječenje glioblastoma predstavlja integrirani pristup koji kombinira različite terapijske modalitete kao što su kirurško uklanjanje tumora, radioterapija i kemoterapija. Nova istraživanja i klinička ispitivanja ukazuju na značaj dodatnih terapija kao što su imunoterapija te tretmani temeljeni na genetskoj i molekularnoj karakterizaciji tumora. Ova kombinacija može u određenim slučajevima poboljšati učinkovitost liječenja, smanjiti recidiv bolesti i produljiti preživljenje pacijenata. Iako je došlo do značajnoga napretka, GBM jest bolest koja i dalje predstavlja terapijski izazov, stoga će kontinuirana istraživanja i razvoj novih terapijskih strategija biti ključni u budućnosti liječenja glioblastoma.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem prije svega svojoj mentorici doc.dr.sc. Jasmini Marić-Brozić na savjetima i preporukama tijekom pisanja diplomskoga rada.

Također, zahvalio bih svojoj obitelji i prijateljima koji su me podržavali za vrijeme studiranja.

6. LITERATURA

1. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al. Harrison's principles of internal medicine : self-assessment and board review. New York: Mcgraw-Hill Education; 2018.
2. Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. Handbook of Clinical Neurology. 2016;134:381–97.
3. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2014 Jul 22[citirano 20.6.2024.];23(10):1985–96. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4185005/>
4. Ellor SV, Pagano-Young TA, Avgeropoulos NG. Glioblastoma: Background, Standard Treatment Paradigms, and Supportive Care Considerations. The Journal of Law, Medicine & Ethics. 2014 Jul[citirano 20.4.2024.];42(2):171–82. Dostupno na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jlme.12133/abstract>
5. Harter D, Wilson T, Karajannis M. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. Surgical Neurology International. 2014;5(1):64.
6. Johnson DR, Fogh SE, Giannini C, Kaufmann TJ, Raghunathan A, Theodosopoulos PV, et al. Case-Based Review: newly diagnosed glioblastoma. Neuro-Oncology Practice. 2015 Jul 21;2(3):106–21.
7. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. Pharmacology & Therapeutics. 2015 Aug;152:63–82.
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a

- summary. *Neuro-Oncology*. 2021 Jun 29[citirano 20.6.2024.];23(8). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328013/>
9. WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
 10. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. *Brain Pathology*. 2014 Sep[citirano 20.4.2024.];24(5):429–35. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bpa.12171>
 11. Glioblastoma (Multiforme) Imaging: Practice Essentials, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging. *eMedicine*. 2024 Jan 29 [citirano 20.6.2024.]; Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/340870-overview>.
 12. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY. Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro-Oncology* . 2014 Oct 30[citirano 20.4.2024.];17(4):488–504. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4483077/>
 13. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 May 23;54(10):1886–93.
 14. Alexander S, Slazinski T, Rn M, Ccrn C, Scrn C, Zrelak P, et al. Care of the Adult Patient with a Brain Tumor. 2014 [citirano 20.6.2024.]. Dostupno na:

<http://www.abta.org/resources/health-care-provider/final-adult-clinical-practice.pdf>

15. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013 Feb;115(2):146–53.
16. Albert NL, Weller M, Suchorska B, Galldiks N, Soffiatti R, Kim MM, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro-Oncology*. 2016 Apr 21;18(9):1199–208.
17. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018 Dec 5;46(3):540–57.
18. Nakajima N, Nobusawa S, Nakata S, Nakada M, Yamazaki T, Matsumura N, et al. BRAF V600E, TERT promoter mutations and CDKN2A/B homozygous deletions are frequent in epithelioid glioblastomas: a histological and molecular analysis focusing on intratumoral heterogeneity. *Brain Pathology*. 2017 Dec 5;28(5):663–73.
19. Lan Z, Li X, Zhang X. Glioblastoma: An Update in Pathology, Molecular Mechanisms and Biomarkers. *International journal of molecular sciences*. 2024 Mar 6;25(5):3040–0.
20. Andrey Korshunov, Chavez L, Sharma T, Ryzhova M, Schrimpf D, Stichel D, et al. Epithelioid glioblastomas stratify into established diagnostic subsets upon integrated molecular analysis. *Brain pathology*. 2017 Oct 30;28(5):656–62.

21. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*. 2020 Aug 17[citirano 17.4.2024.];22(8):1073–113. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328653/>
22. Unruh D, Schwarze SR, Khoury L, Thomas C, Wu M, Chen L, et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas. *Acta Neuropathologica*. 2016 Sep 23;132(6):917–30.
23. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathologica*. 2020 Jan 29;139(3):603–8.
24. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 10[citirano 17.4.2024.];352(10):997–1003. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758010>
25. Weller M. Where does O6 -methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation assessment place temozolomide in the future standards of care for glioblastoma? *Cancer*. 2018;124(7): 1316–1318.
26. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005 Mar 10[citirano 20.4.2024.];352(10):987–96. Dostupno na:

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043330?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov

[v](#)

27. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-Dense Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Randomized Phase III Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Nov 10;31(32):4085–91.
28. Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, von Deimling A, et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2014 Jun 10;10(7):372–85.
29. Hegi ME, Genbrugge E, Gorlia T, Stupp R, Gilbert MR, Chinot OL, et al. MGMT Promoter Methylation Cutoff with Safety Margin for Selecting Glioblastoma Patients into Trials Omitting Temozolomide: A Pooled Analysis of Four Clinical Trials. *Clinical Cancer Research*. 2019 Mar 15[citirano 20.4.2024.];25(6):1809–16. Dostupno na: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/25/6/1809>
30. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, 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. *The Lancet Oncology*. 2009 May;10(5):459–66.
31. Vogelbaum MA, Jost SC, Aghi MK, Heimberger AB, Sampson JH, Wen PY, et al. Application of Novel Response/Progression Measures for Surgically Delivered Therapies for Gliomas. 2012 Jan 1;70(1):234–44.

32. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*. 2017[citirano 17.6.2024.];18(6):e315–29. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28483413>
33. Capper D. Addressing Diffuse Glioma as a Systemic Brain Disease With Single-Cell Analysis. *Archives of Neurology*. 2012 Apr 1;69(4):523.
34. Walid M. Prognostic Factors for Long-Term Survival after Glioblastoma. *The Permanente Journal*. 2008 Sep 1;12(4).
35. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*. 2006 May;7(5):392–401.
36. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *Journal of Neurosurgery* [Internet]. 2014 Nov 1[citirano 20.6.2024.];121(5):1115–23. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25192475/>
37. Ellingson BM, Abrey LE, Chang SM, Kaufmann TJ, Garcia J, Olivier Chinot, et al. Validation of postoperative residual contrast-enhancing tumor volume as an independent prognostic factor for overall survival in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2018 Aug 2;20(9):1240–50.
38. 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 Lancet*. 1995 Apr;345(8956):1008–12.
39. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncology*. 2003 Apr 1 [citirano 20.6.2024.];5(2):79–88. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12672279/>
40. Hegi ME, Stupp R. Withholding temozolomide in glioblastoma patients with unmethylatedMGMTpromoter—still a dilemma?: Table 1. *Neuro-Oncology*. 2015 Sep 15;17(11):1425–7.
41. 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*. 2017 Dec 19;318(23):2306.
42. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach JP, Schlegel U, Sabel M, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA–09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Feb;393(10172):678–88.
43. Narayana A, Yamada J, Berry S, Shah P, Hunt M, Gutin PH, et al. Intensity-modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2006 Mar 1 [citirano 20.6.2024.];64(3):892–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458777/>

44. Barani IJ, Larson DA. Radiation Therapy of Glioblastoma. *Cancer Treatment and Research*. 2014 Dec 3[citirano 17.6.2024.];49–73. Dostupno na: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-12048-5_4
45. Zheng L, Zhou ZR, Yu Q, Shi M, Yang Y, Zhou X, et al. The Definition and Delineation of the Target Area of Radiotherapy Based on the Recurrence Pattern of Glioblastoma After Temozolomide Chemoradiotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2021 Feb 22;10.
46. Ellingson BM, Chung C, Pope WB, Boxerman JL, Kaufmann TJ. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017 Apr 5;134(3):495–504.
47. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Apr 10;28(11):1963–72.
48. Alba Ariela Brandes, Bartolotti M, Tosoni A, Franceschi E. Nitrosoureas in the Management of Malignant Gliomas. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2016 Jan 11;16(2).
49. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 16;377(20):1954–63.
50. aal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MCJ, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB

- trial): a randomised controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014 Aug;15(9):943–53.
51. Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, Reni M, Caserta C, Fabi A, et al. AVAREG: a phase II, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2016 Sep 1 [citirano 17.6.2024.];18(9):1304–12. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951379/>
52. Sanmamed MF, Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell*. 2018 Oct [citirano 20.6.2024.];175(2):313–26. Dostupno na: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(18\)31247-9](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(18)31247-9)
53. Sampson JH, Maus MV, June CH. Immunotherapy for Brain Tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Jul 20;35(21):2450–6.
54. McGranahan T, Li G, Nagpal S. History and current state of immunotherapy in glioma and brain metastasis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2017 Feb 1;9(5):347–68.
55. Huang B, Li X, Li Y, Zhang J, Zong Z, Zhang H. Current Immunotherapies for Glioblastoma Multiforme. *Frontiers in Immunology*. 2021 Mar 9;11.
56. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Oct 1;27(28):4733–40.
57. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *International Journal of Radiation*

Oncology, Biology, Physics. 2011 Apr 1 [citirano 20.6.2024.];79(5):1487–95.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399573>

58. Schuster J, Lai RK, Recht LD, Reardon DA, Paleologos NA, Groves MD, et al. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. *Neuro-Oncology*. 2015 Jan 13;17(6):854–61.
59. Reardon DA, Schuster J, Tran DD, Fink KL, Nabors LB, Li G, et al. ReACT: Overall survival from a randomized phase II study of rindopepimut (CDX-110) plus bevacizumab in relapsed glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 May 20;33(15_suppl):2009–9.
60. Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, Aldape KD, Friedman AH, Friedman HS, et al. Immunologic Escape After Prolonged Progression-Free Survival With Epidermal Growth Factor Receptor Variant III Peptide Vaccination in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Nov 1[citirano 20.6.2024.];28(31):4722–9. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020702/>
61. Sampson JH, Aldape KD, Archer GE, Coan A, Desjardins A, Friedman AH, et al. Greater chemotherapy-induced lymphopenia enhances tumor-specific immune responses that eliminate EGFRvIII-expressing tumor cells in patients with glioblastoma. *Neuro-Oncology*. 2011 Mar 1[citirano 20.6.2024.];13(3):324–33. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149254/>
62. Rampling R, Peoples S, Mulholland PJ, James A, Al-Salihi O, Twelves CJ, et al. A Cancer Research UK First Time in Human Phase I Trial of IMA950 (Novel Muropeptide Therapeutic Vaccine) in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2016 May 25;22(19):4776–85.

63. Filley AC, Dey M. Dendritic cell based vaccination strategy: an evolving paradigm. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017 Apr 22;133(2):223–35.
64. Lynes J, Sanchez V, Dominah G, Nwankwo A, Nduom E. Current Options and Future Directions in Immune Therapy for Glioblastoma. *Frontiers in Oncology*. 2018 Dec 5;8.
65. Mitchell DA, Batich KA, Gunn MD, Huang MN, Sanchez-Perez L, Nair SK, et al. Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients. *Nature*. 2015 Mar;519(7543):366–9.
66. Phuphanich S, Wheeler CJ, Rudnick JD, Mazer M, Wang H, Nuño MA, et al. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*. 2013 Jan 1 [citirano 20.6.2024.];62(1):125–35. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847020/>
67. Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nature Biotechnology*. 2012 Jul[citirano 20.6.2024.];30(7):658–70. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888062/>
68. Chiocca EA, Nassiri F, Wang J, Peruzzi P, Zadeh G. Viral and other therapies for recurrent glioblastoma: is a 24-month durable response unusual? *Neuro-Oncology* . 2019 Jan 1 [citirano 17.6.2024.];21(1):14–25. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303472/>
69. Iorgulescu JB, Reardon DA, Chiocca EA, Wu CJ. Immunotherapy for glioblastoma: going viral. *Nature Medicine*. 2018 Aug;24(8):1094–6.
70. Chiocca EA, Yu JS, Lukas RV, Solomon IH, Ligon KL, Nakashima H, et al. Regulatable interleukin-12 gene therapy in patients with recurrent high-grade

glioma: Results of a phase 1 trial. Science Translational Medicine. 2019 Aug
14;11(505).

7. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 11.12.1999. u Varaždinu. Završio sam II. osnovnu školu Varaždin te sam nakon toga upisao Prvu gimnaziju Varaždin koju završavam s odličnim uspjehom. Upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2018. godine. 2020./2021. i 2021./2022. akademske godine bio sam demonstrator na Katedri za anatomiju. Član sam Studentske sekcije za neuroznanost te Studentske sekcije za kirurgiju. Sudjelovao sam na brojnim domaćim i međunarodnim kongresima kao što su OSCON, NeuRi i Juvenes pro Medicina.