
Sėkmingo glioblastomos kompleksinio gydymo atvejis

J. Strimaitytė*
R. Kvaščevičius***
J. Strimaitienė**
S. Ročka***

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

***Vilniaus universiteto
Onkologijos instituto Spindulinės
ir medikamentinės terapijos centras*

****Vilniaus universiteto
Medicinos fakulteto Neurologijos
ir neurochirurgijos klinikos
Neuroangiochirurgijos centras*

Santrauka. Daugiaformės glioblastomos (lot. *glioblastoma multiforme*) gydymo prognozė, nepaisant pasaulyje taikomo agresyvaus kompleksinio gydymo, vis dar išlieka bloga – bendras išgyvenamumas nuo diagnozės nustatymo vidutiniškai siekia tik apie 1 m., o daugiau nei 5 m. išgyvena tik apie 0,5 % ligonių. Dėl auglio invazijos į funkciškai svarbias smegenų sritis operacinis gydymas dažnai tampa komplikuoatas, o chemospindulinis gydymas ir adjuvantinė chemoterapija temozolomidu ne visada duoda norimą efektą.

Aprašomas klinikinis atvejis, kai 46 m. vyras, sergantis glioblastoma, gydytas kompleksiskai RVUL, VUOI, VUL Santariškių klinikose nuo 2008 m. iki 2013 m. Pacientas nuo diagnozės nustatymo išgyveno beveik 5 metus. Klinikinė diagnozė, kuri kliniškai ir pagal MRT radinius buvo nustatyta 2008 m., patvirtinta patologijos tyrimo metu. Gydymo metu pacientas buvo tris kartus operuotas, taikytas chemospindulinis gydymas. Kompleksinio gydymo eigoje gautas itin geras atsakas į chemospindulinį gydymą ir chemoterapiją temozolomidu, pasiekta ilgalaikė remisija, trukusi net 2,5 metų. Deja, vėliau navikas recidyvavo ir pacientas, praėjus 4 metams ir 10 mėnesių nuo diagnozės nustatymo, mirė dėl naviko progresavimo.

Raktažodžiai: dauginė glioblastoma, prognostiniai veiksniai, ilgas išgyvenamumas, chemospindulinis gydymas, adjuvantinė chemoterapija, temozolomidas.

Neurologijos seminarai 2014; 18(59): 61–68

ĮVADAS

Daugiaformė glioblastoma (lot. *glioblastoma multiforme*) – pats piktybiškiausias ir agresyviausias galvos smegenų navikas, išsivystęs iš glijos ląstelių – astrocytų. Auglys greitai auga, infiltruoja gretimas smegenų sritis, jas toksiškai veikia, sukeldamas plačią smegenų edemą. Dažniausia auglio lokalizacija – gilios supratentorinės pusrutulio baltosios medžiagos sritys, kaktinė, smilkininė, molleninė skiltys. Auglys pradeda augti požievinės baltosios medžiagos viduje, plinta baltosios medžiagos laidais, per smegenų skystį, per didžiąją smegenų jungtį.

Šiuo metu visame pasaulyje taikomas standartinis glioblastomų gydymas – auglio rezekcija, radioterapija ir chemoterapija. Nepaisant kompleksinio gydymo, naviko prognozė išlieka bloga: bendras išgyvenamumas nuo diagnozės nustatymo, įvairių autorių duomenimis, siekia nuo 9,7 iki 15–18 mėnesių, 3–5 metus išgyvena 3–5 % ligonių [6], o atvejai, kai ligoniai išgyvena daugiau nei 5 metus, yra reti (0,5 %) [3]. Ligonio amžius, būklė diagnozės nustatymo metu, kompleksinio gydymo pritaikymo galimybė – prognostiniai veiksniai, kuriais remiantis galima prognozuoti ligos eigą ir išgyvenamumo trukmę. Nustatyta, kad ilgiau išgyvena jaunesni nei 55 m. amžiaus ir geros būklės diagnozės nustatymo metu pacientai. Įtakos ilg-

nam išgyvenamumui taip pat turi radikalus chirurginis, chemoterapinis ir radioterapinis gydymas, kuo anksčiau nustatčius ligą [7, 11].

Pristatome klinikinį atvejį, kai ligonis, sergantis glioblastoma ir gydytas kompleksiskai RVUL, VUOI, VUL Santariškių klinikose nuo 2008 m. iki 2013 m., nuo diagnozės nustatymo išgyveno beveik 5 metus, tačiau, ligai ėmus sparčiai progresuoti, mirė praėjus 4 metams ir 10 mėnesių nuo diagnozės nustatymo.

KLINIKINIS ATVEJIS

Ligonis A. D., 46 metų amžiaus (gim. 1962 m.), 2008 m. spalio 3 d. kreipėsi į VUL Santariškių klinikų konsultacijų poliklinikos neurologą dėl apie mėnesį besitęsiančio pykinimo, galvos skausmo, karščiavimo. Ligonis hospitalizuotas į VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro Nervų ligų skyrių iširti ir gydyti.

Ligos anamnezė: serga nuo 2008 m. rugsėjo mėnesio, kai atsirado galvos skausmai, pykinimas, silpnumas, karščiavimas. 2008 09 25 skubos tvarka hospitalizuotas į Ukmergės ligoninę. Atlikta juosmeninė punkcija, rasta limfocitinė citozė. Prieš mėnesį buvo įkandusi erkė. Atliktas kraujo serumo tyrimas dėl erkinio encefalito – atsakymas neigiamas. Paskirtas gydymas manitoliu, deksametazonu, penicilinu. Temperatūra sumažėjo, tačiau 2008 10 01 ligonis vėl febriliai sukarščio. Tolimesniems tyrimams atlikti ir diagnozei nustatyti ligonis nukreiptas į VUL Santariškių klinikas, ir 2008 10 03 hospitalizuotas į VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro Nervų ligų skyrių.

Adresas:

*Justė Strimaitytė
Tel. (+370 650) 54043
El. paštas strimaityte.j@gmail.com*



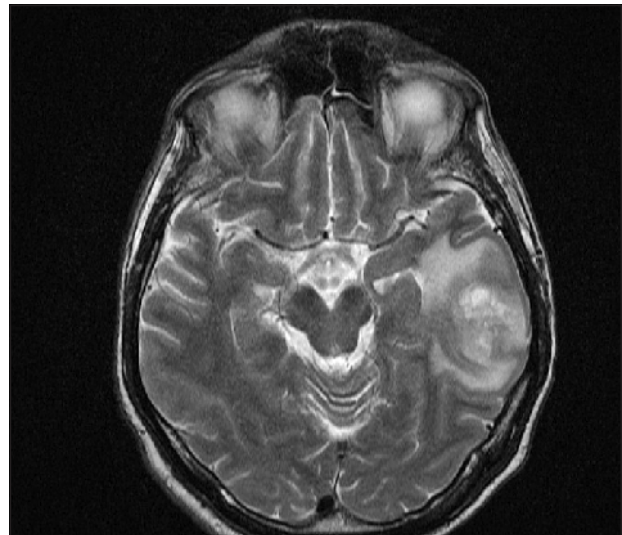
1 pav. Pirmasis galvos MRT 2008 m., T1 režimas, aksialinis pjūvis, kontrastas. Kairės smilkininės skilties kontrastą kaupiantis navikas.

Gyvenimo anamnezė: keletą metų serga pirmine arterine hipertenzija (PAH). Apie metus serga lėtine kojų venų tromboze.

Ligonio būklė atvykus patenkinama. Oda ir gleivinės – be matomų bėrimų. Širdies veikla – ritmiška, ŠSD – 72 k./min., AKS – 150/90 mmHg. Neurologinė būklė: jūtimų ir koordinacijos sutrikimų nėra. Galūnių sausgyslių refleksai simetriški. Patologinių refleksų nestebima. Meninginė simptomatika: kaklo rigidiškumas (abipus apie 2 pirštus), teigiamas Kernigo simptomas.

Neurovizualiniai tyrimai. Nervų ligų skyriuje 2008 10 11 atlikta galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) su intraveniniu kontrastavimu. Galvos smegenų kairėje smilkininėje skiltyje rastas nehomogeniškas darinys, apie 2,3 × 1,5 × 2 cm dydžio, su aplinkine edema. Darinys intensyviai kaupia kontrastinę medžiagą (1 pav.). Po dviejų savaitių atlikus pakartotinę MRT su angiografija be intraveninio kontrastavimo, stebėta šiek tiek neigiamą dinamiką – atsirado griuvimo židinių, lyginant su ankstesne MRT padidėjo perifokalinė edema (2 pav.). MRT tyrimo išvada: tumoras kairėje temporalinėje skiltyje (daugiausia duomenų už glioblastomą su griuvimo židiniiais). Kairės smilkininės skilties edema.

Kiti tyrimai. Bendras kraujo tyrimas – nedidelė monocitozė ir limfocitopenija. Bendras šlapimo tyrimas – be patologinių pakitimų. Krūtinės ląstos rentgenograma – be patologinių pakitimų. Vidaus organų echoskopija – hepatomegalija, tulžies pūslės polipas, kairiojo inksto cistos. Elektrokardiograma: ritmas sinusinis, kairiojo skilvelio hipertrofijos požymiai. Kojų venų dvigubas skenavimas: kairėje kojoje lėtine trombozė v. *poplitea* ir blauzdos giliojoje venose nedidelė rekanalizacija. Siekiant atmesti erkinį encefalitą ir Laimo ligą, atlikti kraujo serumo tyrimai dėl erkinio encefalito, kurių atsakymai neigiami.



2 pav. Antrasis galvos MRT 2008 m. (po 2 savaitių). T2 režimas, aksialinis pjūvis. Ryškėjantys kairės smilkininės skilties naviko nekrozės židiniai.

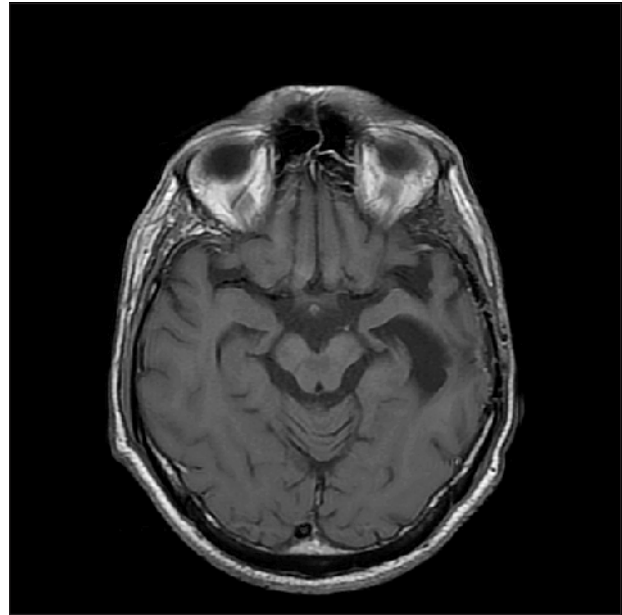
Diagnozė. Vertinant ligonio anamnezę (daugiau nei mėnesį besitęsiantys galvos skausmai, pykinimas rodo smegenų edemą, silpnumas, karščiavimas atsirado dėl griūvančio naviko), atliktų tyrimų rezultatus (MRT vaizduose rastas tipiškas glioblastomai vaizdas – nehomogeniškas smilkininės skilties navikas, gana intensyviai kaupiantis kontrastinę medžiagą, su griuvimo židiniiais centre, perifokaline edema) ir atmetus kitas galimas ligos priežastis (abscesą, Laimo ligą, erkinį encefalitą), nustatyta klinikinė diagnozė: kairės smilkininės skilties navikas su perifokaline edema. Lėtine v. *poplitea* ir blauzdos giliųjų venų trombozė kairėje kojoje. Pirminė arterinė hipertenzija, I laipsnio AKS padidėjimas.

Gydymas. Stacionare gydytas manitolium, heparinu, deksametazonu, tolimesniam gydymui perkeltas į RVUL Neurochirurgijos skyrių operaciniam gydymui.

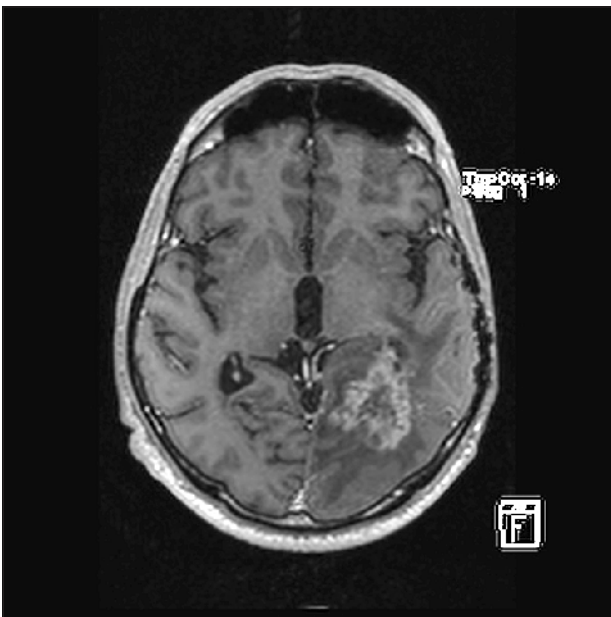
Ligos eiga. Po konservatyvaus gydymo silpnumas sumažėjo, meninginiai simptomai neigiami, židininės neurologinės simptomatikos nestebėta. 2008 11 04 ligonis operuotas RVUL. Pašalintas 3 × 2,5 × 2 cm dydžio navikas be aiškių ribų, su senu pakraujavimu, cistomis ir nekroze. Histologinis atsakymas – daugiaformė glioblastoma (G4). VUOI skirtas chemospindulinis gydymas. Į naviko guolio buvusią edemos zoną +2 cm realizuota suminė židininė dozė 60 Gy (po 2 Gy/d.), chemoterapija temozolomidu skirta kiekvieną dieną švitinimo laikotarpiu po 150 mg/d 18 dienų ir po 140 mg/d 30 dienų. Iš viso per 48 d. skirta 6900 mg temozolomido. Gydymą toleravo patenkinamai, stebėti galvos svaigimo, pykinimo epizodai. Skirti antiemetikai. Iš ligoninės išrašytas geros būklės, ECOG-1 – 0. 2009 m. vasario mėnesį, atlikus kontrolinę MRT, matyti pooperaciniai pakitimai kairėje temporalinėje skiltyje, gliozė. Ligos progresavimo radiologinių požymių nekonstatuota. Nuo 2009 02 27 skirtas adjuvantinis gydymas temozolomidu, tačiau po dviejų gydymo ciklų išryškėjo neurologinė simptomatika. 2009 m. balandžio mėnesį ligoniui atlikus MRT, konstatuota neigiamą dinamiką: lyginant su 2009 m. vasa-



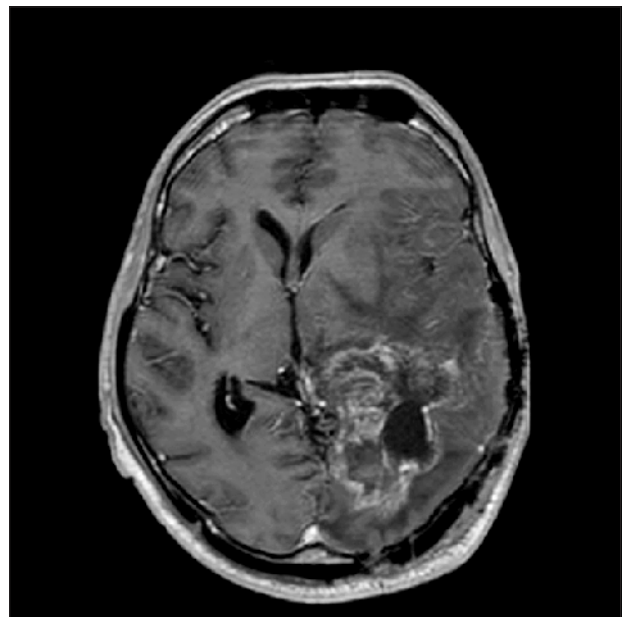
3 pav. Galvos MRT 2009 m. T1 režimas, aksialinis pjūvis, kontrastas. Naviko plitimas gilyn į kairės smilkininės skilties apatinę dalį.



4 pav. Galvos MRT 2009 m. T1 režimas, aksialinis pjūvis, kontrastas. Naviko progresavimo nematyti.



5 pav. Galvos MRT 2012 m. T1 režimas, aksialinis pjūvis, kontrastas. Naviko plitimas į kairę pakaušinę ir trigonum sritį.



6 pav. Galvos MRT 2013 m. T1 režimas, aksialinis pjūvis, kontrastas. Tolimesnis naviko progresavimas.

rio mėnesio MRT, kairėje smilkininėje skiltyje matomas $5,0 \times 2,8 \times 2$ cm naviko recidyvas su perifokaline edema (3 pav.). Navikas išplito gilyn temporomedialiai ir po Vernike zona. Atsirado vidurio struktūrų dislokacija – 6 mm į dešinę. Ligonis konsultuotas neurochirurgo ir 2009 06 01 operuotas pakartotinai. Pašalintas navikas be aiškių ribų, su nekrozės zonomis makroskopiškai sveikų audinių ribose. Histologinis atsakymas – daugiaformė glioblastoma (G4). Pooperaciniuose MRT vaizduose rasti pooperaciniai pakitimai kairėje smilkininėje skiltyje, glioziniai pakitimai, smulkūs, kontrastą kaupiantys mazgeliai periferijoje,

po kauliniu lopu, dangaluose. Vidurio struktūrų dislokacijos, naviko tolesnio augimo nestebėta. Nuo 2009 07 14 iki 2010 02 24 VUOI ligoniui skirtas gydymas chemoterapija – 8 ciklai temozolomidu (440 mg/d.). Po šio gydymo gauta ilgalaikė remisija (apie 30 mėnesių), pacientas buvo aktyviai stebimas, MRT vaizduose ligos progresavimo duomenų nebuvo (4 pav.), ligonis skundų neturėjo.

2012 m. rugsėjo mėnesį būklė vėl pablogėjo – atsirado galvos skausmai, galvos svaigimas, pykinimas, vėmimas, ligonis skundėsi sutrikusia atmintimi, negalėjimu skaityti dėl blogėjančios regos dešine akimi. Ištyrus objektyviai:

sausgysliniai refleksai gyvesni kairėje pusėje, teigiamas viršutinis Bare simptomas kairėje, aleksija, agrafija, pirštų agnozija, neskiria dešinės ir kairės kūno pusių. Patologinių refleksų nėra. Pakartotoje galvos smegenų MRT: kairės smilkininės ir pakaušinės skilčių navikas, $4,6 \times 4 \times 4$ cm dydžio, be aiškių ribų, policikliškas, su perifokaline edema ir masių efektu, netaisykingu kontrastinės medžiagos kaupimu ir nekrozėmis. Navikas išplinta į kairę *trigonum* sritį ir galimai į *corpus callosum* užpakalinę dalį (5 pav.).

2012 10 09 ligonis operuotas trečią kartą, navikas pašalintas makroskopiškai sveikų audinių ribose. Histologinis atsakymas – daugiaformė glioblastoma (G4). Po operacijos galvos svaigimas, pykinimas sumažėjo. Išliko regos sutrikimas, aleksija. Atsižvelgiant į buvusį gerą gydymo atsaką prieš 2,5 metų, VUOI pakartotinai skirtas chemospindulinis gydymas. Realizuota paliatyvi spindulinio gydymo dozė – į naviko guolį 40 Gy. Kartu skirta chemoterapija temozolomidu po 140 mg kasdien – iš viso sunaudojant 4060 mg temozolomido. Gydymo eigoje stebėti pykinimas, galvos skausmai. Papildomai skirta prednizolono 15 mg 2 k./d. ir ondansetrono 8 mg esant pykinimui. Po chemospindulinio gydymo tęsta monoterapija temozolomidu. Išliko nepastovūs galvos skausmai, svaigimas, silpnumas, sutrikęs regėjimas dešine akimi, aleksija, agrafija.

2013 03 14, atlikus kontrolinę MRT, konstatuotas ligos progresavimas: kairėse smilkininėje, momeninėje ir pakaušinėje skiltyse, apie pooperacinį guolį matyti netaisykingos formos patologinis židinytis apie $6,5 \times 5,8$ cm dydžio, netolygiai kaupiantis kontrastinę medžiagą, su plačia perifokaline edema, aiškiai plintantis į *corpus callosum* užpakalinę dalį, kairį šoninį skilvelį (6 pav.). Vidurio struktūrų dislokacija – 8,5 mm iš kairės į dešinę. Dėl ryškaus ligos progresavimo chemoterapijos fone specifinis gydymas nutrauktas baigus antrą chemoterapijos ciklą, chirurginis gydymas negalimas dėl proceso išplitimo. Ligonis nuo diagnozės nustatymo išgyveno 4 metus ir 10 mėnesių.

APTARIMAS

Pasaulyje atliktas ne vienas klinikinis tyrimas, siekiant išsiaiškinti kompleksinio gydymo efektyvumą, jo reikšmę ligonių išgyvenamumui ir remisijos trukmei. Nepaisant kompleksinio gydymo, taikomo visame pasaulyje, nustatytas glioblastomos diagnozę, prognozę išlieka bloga: bendras išgyvenamumas nuo diagnozės nustatymo, įvairių autorių duomenimis, siekia nuo 9,7 iki 15–18 mėn. [6], 2 metus išgyvena vidutiniškai 27 % ligonių [14], 3–5 metus išgyvena 3–5 % ligonių [6], o atvejai, kai ligoniai išgyvena daugiau nei 5 metus, yra reti (0,5 %) [3]. Liga neišvengiamai progresuoja (> 90 % ligonių) [6], vidutiniškai remisijos laikotarpis nuo operacijos iki naviko recidyvo trunka apie 6,9 mėnesio [8].

Nustačius glioblastomos diagnozę ir paskyrus atitinkamą gydymą, kartais sunku prognozuoti ligos eigą ir gydymo efektyvumą, tačiau literatūroje nurodomi statistiškai patikimi prognostiniai veiksniai, kuriais remiantis galima prognozuoti ligonio išgyvenamumą. Atliktas ne vienas kli-

nikinis tyrimas, siekiant išsiaiškinti glioblastomos prognostinius veiksnius išgyvenamumui ir ligos eigai nuspėti. 2001 m. Maarten C. C. M. Hulshof pateikė ligonių, sergančių pirmine glioblastoma, 10 metų analizės duomenis. Klinikinis tyrimas atliktas Olandijoje, siekiant nustatyti, kuriais prognostiniais veiksniais remiantis galima tiksliausiai prognozuoti ligonio bendro išgyvenamumo trukmę. Nustatyta, kad jaunas amžius, gera ligonio būklė diagnozės nustatymo metu, kuo radikalesnis auglio pašalinimas ir chemospindulinio gydymo skyrimas lemia ilgesnį išgyvenamumą ir palankesnę ligos eigą [17]. 2007 m. Dietmar Krex Vokietijoje ištyrė 55 ligonius, sergančius pirmine glioblastoma ir išgyvenusius ilgiau nei 3 metus nuo diagnozės nustatymo. Tyrimo tikslas buvo išsiaiškinti, kas lėmė tokį ilgą ligonių išgyvenamumą. Nustatyta, kad visi ligoniai buvo jauno amžiaus ir geros būklės diagnozės nustatymo metu, be to, 74 % ligonių turėjo metilintą MGMT geno promotorių, kas greičiausiai ir lėmė palankią ligos eigą [18]. Panašus tyrimas atliktas ir Kinijoje – Xiangyu Ma su kolegomis nustatė, kad svarbiausi veiksniai, nustačius glioblastomos diagnozę, pagal kuriuos galima prognozuoti ligonių išgyvenamumą, yra šie: ligonio amžius, priešoperacinė būklė (vertinta pagal KPS – *Karnofsky performance status*), auglio lokalizacija, auglio dydis, operacijos radikalumas, kombinuoto gydymo radioterapija ir chemoterapijos galimybė. Atlikto tyrimo duomenimis, pacientų, jaunesnių nei 55 m., išgyvenamumas vidutiniškai siekė 12 mėn., lyginant su 9 mėn. išgyvenamumo trukme pacientų, vyresnių nei 55 m. amžiaus [7]. Pacientų, kurių priešoperacinė būklė, pagal KPS, įvertinta > 80, išgyvenamumas siekė vidutiniškai 16,4 mėn., lyginant su 9,9 mėn. išgyvenamumo trukme pacientų, kurių būklė įvertinta < 80 [7]. Taip pat įdomius duomenis pateikė Phillip Yuile su kolegomis, kai, vertindami įvairius glioblastoma sergančių ligonių simptomus, nustatė, kad ligos pasireiškimas vienu ar kitais simptomais turi įtakos bendram ligonių išgyvenamumui [11]. Tyrime dalyvavusių ligonių išsakyti simptomai suskirstyti į ūmius, luošinančius (kalbos, regėjimo sutrikimas, apakimas, traukulinis sindromas) ir nespecifinius (galvos skausmas, atminties sutrikimas, galūnės silpnumas). Nustatyta, kad ligoniai su luošinančiais simptomais greičiau kreipiasi pagalbos ir liga nustatoma anksčiau nei tiems, kuriems liga pasireiškia nespecifiškai, simptomais, dažnai priskiriamais natūraliam senėjimo procesui. Anksčiau nustačius ligą, maksimalios auglio rezekcijos tikimybė išlieka didesnė, chemoterapinis ir radioterapinis gydymas pradedamas anksčiau. Taigi, ir ligos prognozė yra geresnė [11]. Vertinant radikali operacijos reikšmę ligos eigai prognozuoti, nustatyta išgyvenamumo trukmės priklausomybė nuo operacijos radikalumo – po radikali operacijos ji siekia 14 mėn., lyginant su 8 mėn., kai būna atlikta dalinė auglio rezekcija [7]. Deja, radikali operacijos galimybė ne visada įmanoma dėl auglio lokalizacijos. Statistiškai blogesnė prognozė (išgyvenamumas – 10 mėn.) labiau tikėtina, kai auglys infiltruoja didžiąją smegenų jungtį, gumburą, pamato branduolius, žievės sritis, atsakingas už kalbos funkciją ir motoriką, lyginant su auglio invazija į kitas sritis (išgyvenamumas – 15 mėn.)

[7]. Dar vienas geresnės prognozės veiksnys – ligoniui taikytas kombinuotas gydymas radioterapija ir chemoterapija. Atlikus tik auglio rezekciją, išgyvenamumas svyruoja nuo 3 iki 4 mėn., o papildomai pritaikius radioterapiją ir chemoterapiją išgyvenamumas padidėja iki 7–12 mėn. [8]. Taigi, didžiausio efektyvumo ir ilgos remisijos trukmės, pritaikius standartinį glioblastomų gydymą, galima tikėtis esant gerai ligonio būklei, jaunam amžiui diagnozės nustatymo metu, atlikus maksimalią auglio rezekciją ir pritaikius kombinuotą gydymą chemoterapija ir radioterapija.

Pastaraisiais metais, prognozuojant ligonių, sergančių glialiniais navikais, išgyvenamumo trukmę ir ligos eigą, susidomėta IDH1 ir IDH2 genų mutacijomis, randamomis glialinųjų navikų ląstelėse. IDH1 (nuo NADPH priklausomo citozolinio izocitrato dehidrogenazės 1) geno mutacija naviko ląstelėse lemia geno koduojamo baltymo sumažėjusį aktyvumą. Dėl to geno koduojamas fermentas nebegali dekarboksilinti izocitrato į α -ketoglutaratą, ląstelėse sustoja NADPH gamyba. Geno mutacija įgalina koduojamą fermentą α -ketoglutaratą versti į 2-hidroksiglutamata. Šių reakcijų metu NADPH sunaudojamas, o ne sintetinas, kaip įprastai esant normaliam IDH1 genui. Vėžinėse ląstelėse didėja reaktyvių deguonies radikalų koncentracija. Vykstant visoms šioms reakcijoms, inhibuojama prolilhidroksilazė, kas lemia transkripcijos faktorių, hipoksiją sukeliančių faktorių aktyvaciją. Vėžinėse ląstelėse padaugėjęs laisvųjų deguonies radikalų, sumažėjęs NADPH koncentracijai ir įvykus hipoksiją sukeliančių faktorių aktyvacijai, ląstelėse vystosi hipoksija. Tai skatina vėžinių ląstelių apoptozę [23, 24]. Esant šiai mutacijai, vėžinėse ląstelėse greičiau įvyksta apoptozė, navikas greičiau yra, todėl ši mutacija siejama su geresnės prognozės glialiniais augliais.

2010 m. Vokietijoje atlikto klinikinio tyrimo duomenimis, nustatyta, kad IDH1 geno mutacijos radimas glialinio auglio ląstelėse yra geresnės prognozės ženklas. Tyrimo metu ištirtos apie 400 anaplastinių astrocitomų ir GBM, siekiant nustatyti, ar navikai turi IDH1 geno mutacijų. 60 % anaplastinių astrocitomų ir 7,2 % GBM turėjo šio geno mutaciją [23]. Įvairių autorių duomenimis, nuo 52 iki 78 % anaplastinių astrocitomų bei antrinių GBM ir tik mažiau nei 10,0 % pirminių GBM turi IDH1 geno mutacijų. IDH1 geno mutacijų dažniausiai turi astrocitomos, oligodendrogliomos, anaplastinės astrocitomos ir antrinės glioblastomos. Pilocitinės astrocitomos neturi šio geno mutacijos – tai rodo, kad šių auglių išsivystymo mechanizmai skiriasi nuo kitų, piktybiškesnių glialių navikų vystymosi mechanizmų. Pirminės glioblastomos šio geno mutaciją turi retai (<10 %) [24]. Tyrimo metu nustatyta, kad ligoniai su anaplastine astrocitoma be geno mutacijos išgyvena panašų laikotarpį kaip ir ligoniai, sergantys GBM su IDH1 geno mutacija. Tuo tarpu ligoniai, sergantys GBM su geno mutacija, išgyvena ilgiau nei ligoniai, sergantys GBM be geno mutacijos. Taigi, IDH1 geno mutacija navikuose turi reikšmės ilgesniam ligonių išgyvenamumui ir geresnei ligos prognozei. Svarbus prognostinis veiksnys tyrimo metu taip pat buvo ligonio amžius. Nustatyta, kad < 60 metų amžius susirgimo metu ir IDH1 geno mutacijos

radimas vėžinėse ląstelėse yra geresnės prognozės ženklas sergant glialiniais navikais [23]. Todėl, atsižvelgiant į IDH1 geno būklę vėžinėse ląstelėse, galima prognozuoti ligos eigą ir tiksliau klasifikuoti glialinius navikus.

Kadangi pagal IDH1 geno mutacijos buvimą navikuose galima prognozuoti ligos eigą, autoriai siūlo prie dabartinės histologinės glialinųjų navikų klasifikacijos pridėti IDH1 geno būklę ir išskirti tiek anaplastinių astrocitomų, tiek GBM grupes į du smulkesnius pogrupius: anaplastines astrocitomas, turinčias arba neturinčias IDH1 geno mutaciją, ir GBM, turinčias arba neturinčias minėto geno mutaciją [23]. Toks klasifikavimas tiksliau atspindėtų esamo naviko tikėtiną elgseną, ligos eigą ir išgyvenamumo trukmę. Taip pat, įtraukus IDH1 geno būklės vertinimą į navikų klasifikaciją, būtų galima tiksliau skirti efektyvesnį gydymą individualiais atvejais, kadangi tyrimo metu nustatyta, kad anaplastinė astrocitoma be IDH1 mutacijos prilygsta pirminei glioblastomai. Šiuo atveju būtų tikslinga skirti agresyvią, kompleksinį gydymą. Tuo tarpu pirminė glioblastoma su geno mutacija prilygsta anaplastinei astrocitomai, taigi šiuo atveju būtų tikslinga skirti mažiau agresyvių gydymo būdą – radioterapiją arba chemoterapiją alkilinančiais preparatais, kuris paprastai skiriamas sergant anaplastine astrocitoma, bet ne kombinuotą gydymą, kurį įprasta skirti sergant GBM [23].

Buvo tirtas ir IDH2 geno mutacijų paplitimas glialinuose navikuose, tačiau tik apie 3 % (kai kurių autorių duomenimis <1 %) glialinųjų navikų turi šio geno mutacijų, todėl nustatyta, kad ši mutacija nėra reikšminga prognozuojant bendrą išgyvenamumą ir ligos eigą, sergant glialiniais navikais [23].

Šiuo metu standartinis gydymas, taikomas Lietuvoje ir pasaulyje glioblastomoms gydyti, yra maksimalus auglio pašalinimas chirurginiu būdu, radioterapija ir chemoterapija. Operacija atliekama siekiant sumažinti masės efektą, jo sukeltą bendrasmegeginę ir židininę neurologinę simptomatiką ir pašalinti kiek įmanoma didesnę auglio dalį. Dėl didelio auglio tūrio, invazijos į aplinkines, funkciškai svarbias smegenų struktūras ne visada pavyksta pašalinti visą auglį. Ypač dažnai tai pasitaiko ligai progresuojant, kai norima atlikti reoperaciją – statistškai tik 1 iš 4 ligonių gali būti atlikta pakartotinė operacija [6]. Be maksimalios auglio rezekcijos, atliekama ir dalinė rezekcija ar stereotaktinė biopsija. Tačiau pastarosios procedūros priskiriamos paliatyviu gydymui ir yra susijusios su blogesne ligos prognoze. Literatūros duomenimis, išgyvenamumas po maksimalios rezekcijos siekia 13 mėnesių, lyginant su daline rezekcija – 8,8 mėnesio [8]. Esant maksimaliai rezekcijai, 2 metus išgyvena 19 % ligonių, esant dalinei rezekcijai – 0 %. Trumpiausias išgyvenamumas buvo stebėtas po stereotaktinės biopsijos, kai histologiniam ištyrimui ir diagnozei patikslinti paimama tik dalis audinio [8]. Remiantis statistikos duomenimis, maksimalus auglio pašalinimas chirurginiu būdu turi įtakos geresnei ligos prognozei.

Po chirurginio gydymo standartiškai skiriama radioterapija kartu su chemoterapija, o po jų – adjuvantinė chemoterapija. Standartinio radioterapinio gydymo metu skiriama radikali dozė – 60 Gy suminė židininė dozė, realizuoja-

ma po 2 Gy kasdien 5 dienas per savaitę, arba paliatyvi dozė (45 Gy) – esant recidyvui [6, 8, 15]. Klinikinio tyrimo metu nustatyta priklausomybė tarp dozės ir išgyvenamumo – skiriant radikalią dozę bendras tirtų ligonių išgyvenamumas vidutiniškai buvo 42 savaitės, lyginant su 13 savaitėmis, skiriant paliatyvią dozę [8]. Esant auglio recidyvui, radioterapija skiriama, kai auglys yra ne didesnis kaip 4 cm, ligoniai patenkinamos būklės ir remisijos trukmė nuo buvusios operacijos truko 6 mėnesius ar daugiau [6]. Standartiškai radioterapijos metu skiriama chemoterapija temozolomidu (TMZ) 75 mg/m² kasdien 7 dienas per savaitę nuo pirmos iki paskutinės radioterapijos dienos. Po 4 savaičių pertraukos skiriama iki 6 ciklų adjuvantinė chemoterapija TMZ po 150–200 mg/m² 5 dienas iš eilės kas 28 dienas [5, 6]. Roger Stupp su kolegomis atliko klinikinį tyrimą, kuriame palygino radioterapijos ir kombinuoto (chemospindulinio ir adjuvantinės chemoterapijos TMZ) gydymo reikšmę išgyvenamumui ir remisijos trukmei. Tyrime nustatyta, kad radioterapijos ir chemoterapijos derinys lemia ilgesnį išgyvenamumą ir remisijos trukmę, nei skiriant tik radioterapiją. Skiriant kombinuotą gydymą, remisijos trukmė vidutiniškai siekė 6,9 mėnesio, bendras išgyvenamumas buvo vidutiniškai 14,6 mėnesio, 2 metus išgyveno 26,5 % tirtų ligonių. Tuo tarpu skiriant tik standartinį radioterapinį gydymą be TMZ, remisijos trukmė vidutiniškai siekė 5 mėnesius, bendras išgyvenamumas – tik 12,1 mėnesio, o 2 metus išgyveno tik 10,4% tirtų ligonių [15, 16]. Įrodyta, kad chemoterapija prailgina išgyvenamumą 2,5 mėnesio [16].

Šiuo metu literatūroje plačiai aprašomas ir užsienyje taikomas chemoterapinis gydymas ne tik TMZ, bet ir kitais preparatais ir jų deriniais – bevacizumabu (avastinu), bevacizumabo ir irinotekano/karmustino/lomustino bei bevacizumabo ir TMZ deriniais. Bevacizumabas yra rekombinantiniu būdu gautas žmogaus monokloninis antikūnas prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (angl. VEGF). Mūsų aptariamasis navikas gausiai vaskuliarizuotas ir ekspresuoja kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF), todėl monoterapija bevacizumabu bei jo ir kitų vaistų deriniai galėtų būti ypač vertingi stabdant glioblastomos augimą ir angiogenezę [6, 12]. Ypač daug klinikinių tyrimų atlikta, siekiant išsiaiškinti bevacizumabo monoterapijos reikšmę bendram ligonių su glioblastoma išgyvenamumui ir remisijos trukmei. Klinikinių tyrimų duomenimis, gydymui pasirinkus standartinių dozių monochemoterapiją TMZ 6 mėnesių trukmės remisija buvo konstatuota 18–48 % tirtų ligonių, o bendras išgyvenamumas svyravo nuo 5,4 iki 9,9 mėnesio [2, 4]. Tuo tarpu pasirinkus gydymą bevacizumabu, įvairių autorių duomenimis, 6 mėn. trukmės remisija stebėta 25–42,6 % ligonių, o bendras išgyvenamumas svyravo nuo 6,5 iki 9,2 mėnesio [10, 13]. Taigi, gydymo bevacizumabu rezultatai prilygsta gydymui TMZ, tačiau nėra pranašesni už gydymą TMZ. Taip pat buvo tirtas atsakas į gydymą įvairiais vaistų deriniais (bevacizumabo ir irinotekano/karmustino/lomustino/TMZ) ir nustatyta, kad nė vienas vaistų derinys, išskyrus gydymą TMZ ir bevacizumabo kombinacija, nėra efektyvesnis už monoterapiją TMZ arba bevacizumabu

[6]. A. Desjardins su kolegomis įvertino gydymo rezultatus TMZ (50 mg/m²/d.) ir bevacizumabo (10 mg/kg i. v. kas 2 sav.) kombinacija ir nustatė, kad, pasirinkus šį gydymo režimą, bendras išgyvenamumas vidutiniškai siekė 8,7 mėnesio, 6 mėn. trukmės remisija buvo fiksuota 18,8 % ligonių – gydymo šių vaistų kombinacija efektyvumas prilygsta šių vaistų monoterapiniam gydymui [6, 16]. Literatūros duomenimis, efektyviausi chemopreparatai glioblastomoms gydyti yra TMZ ir bevacizumabas. Glioblastomos gydymas TMZ ar bevacizumabo monoterapija yra toks pats efektyvus, kaip ir gydymas šių vaistų kombinacija [6, 16]. Lietuvoje glioblastoma kol kas nėra indikacija skirti gydymą bevacizumabu.

Pastaraisiais metais pradėti publikuoti įvairių klinikinių tyrimų duomenys, teigiantys, kad atsakai į chemoterapiją prognozuoti svarbus prognostinis veiksnys – MGMT geno promotoriaus būklė glioblastomos vėžinėse ląstelėse.

MGMT (O⁶-metilguanin-DNR metiltransferazės) genas koduoja DNR reparacijai svarbų MGMT baltymą, kuris dalyvauja šalinant įvairių medžiagų alkilinančias grupes iš guanino O⁶ pozicijos. Geras šio geno veikimas svarbus palaikant ląstelės vientisumą ir integralumą. Įvykus metilnimui MGMT geno promotoriaus srityje, geno transkripcija nutrūksta ir nebeekspresuojamas MGMT baltymas. Šiuo atveju DNR reparacija sutrinka ir alkilinančios grupės išlieka guanino struktūroje. Taigi, MGMT geno promotoriaus metilnimasis lemia alkilinančių vaistų, tokių kaip temozolomidas, karmustinas ir kt., išlikimą vėžinėse ląstelėse ir didesnę vaistų efektyvumą [21, 22]. MGMT baltymą ekspresuoja ne tik glioblastomos, bet ir plaučių, storosios žarnos bei įvairūs kaklo navikai. Glioblastomos atveju, vėžinėse ląstelėse nustačius neaktyvų MGMT geną (įvykus geno promotoriaus srities metilnimui), galima tikėtis geresnio atsako į gydymą. Autorių duomenimis, tikėtinas ilgesnis bendras išgyvenamumas ir ilgesnė remisija, lyginant su ligoniais, kurių navikinėje medžiagoje nustatytas aktyvus MGMT genas [21, 22]. MGMT geno promotoriaus būklės nustatymas naviko ląstelėse, prieš pradėdant chemospindulinį gydymą, leidžia prognozuoti glioblastomos atsaką į chemoterapiją. Glioblastomoje nustačius aktyvų MGMT geną, gydymas temozolomidu greičiausiai bus neveiksmingas.

Mūsų ligoniui taikytas gydymas RVUL, VUOI, VUL Santariškių klinikose atitiko literatūroje pateikiamus standartus. Ligonis buvo operuotas tris kartus. Visais atvejais atlikta maksimali auglio rezekcija makroskopinio matavimo ribose, kas galėjo lemti ilgą remisiją. Po pirmos operacijos ligoniui skirtas chemospindulinis gydymas ir adjuvantinė chemoterapija TMZ. Po antros operacijos, esant kontraindikacijai radioterapiniam gydymui (remisija po pirmos operacijos truko tik apie 5 mėnesius, auglys siekė 5 cm), skirti 8 chemoterapijos ciklai TMZ (440 mg/d.). Šiuo ligos etapu buvo pasiekta ilgalaikė remisija (apie 2,5 metų). Po trečios operacijos skirtas paliatyvus chemospindulinis gydymas ir 2 chemoterapijos ciklai TMZ, tačiau dėl ligos progresavimo chemoterapinio gydymo fone specifinis gydymas buvo nutrauktas, skirtas simptominis gydymas. Remdamiesi įvairių autorių literatūroje nurodytais

prognostiniais veiksniais, galime teigti, kad diagnozės nustatymo metu mūsų ligonio gydymo prognozė buvo gera: diagnozės nustatymo metu ligonis buvo 46 m. amžiaus, geros būklės ECOG-1, MRT vaizduose stebėtas apie 2–3 cm auglys. Literatūros duomenimis, ligos prognozė geresnė, kai auglys yra < 6 cm [8]. Taip pat, tiek nustačius ligą, tiek ligai progresuojant, visus tris kartus naviką buvo galima išoperuoti maksimaliai makroskopinio matomumo ribose. Po pirmos ir trečios operacijų skirtas gydymas radioterapijos ir chemoterapijos deriniu, kas, literatūros duomenimis, galėjo lemti palankesnę ligos eigą. Kai kurie autoriai teigia, kad ligonių su gera gydymo prognoze diagnozės nustatymo metu išgyvenamumas ir gydymo efektyvumas daugiausia priklauso būtent nuo kombinuoto gydymo radioterapija ir chemoterapija, tačiau pažymima ir operacinio gydymo reikšmė [14]. Gydymo metu ligonio būklė išliko patenkinama (ECOG-1-2) iki pat 2012 m. rugsėjo mėnesio, kai liga progresavo ir buvo rezistentiška kompleksiniam gydymui. Atsižvelgdami į literatūros duomenis ir mūsų ligoniui taikytą kompleksinį gydymą, manome, kad ilgalaikį išgyvenamumą šio ligonio atveju lėmė: jaunas ligonio amžius nustačius ligą (46 m.), auglio dydis (< 6 cm) ir lokalizacija, sėkmingas auglio pašalinimas chirurginiu būdu ir geras atsakas į radioterapinį bei chemoterapinį gydymą.

Nepaisant klinikiniuose tyrimuose įrodytos kombinuoto gydymo reikšmės, glioblastoma sergančių ligonių išgyvenamumas vis dar išlieka apie 1 metus nuo diagnozės nustatymo. Daugiau nei 5 metus išgyvena itin nedaug ligonių, todėl ateityje neišvengiamai bus ieškoma efektyvesnių vaistų ir modernesnių gydymo metodų. Vienas naujesnių gydymo metodų, bandomų pritaikyti gliomoms gydyti, yra genų terapija. Dėl didelio virionų stabilumo ir Herpes Simplex viruso neurotropizmo, genų terapijoje, be kitų virusų (adenovirusų, retrovirusų), naudojamas ir Herpes Simplex 1 tipo virusas (HSV1). Auglio ląstelėms transdukcijos būdu įvedamas HSV1 viruso timidilatkinazės (tk) savižudybės genas, kartu skiriant ganciklovirą (GCV) į veną. Greitai besidauginančios naviko ląstelės pradeda ekspresuoti HSV timidilatkinazę (tk), kuri, metabolizuojant GCV, yra daug kartų aktyvesnė už žmogaus ląstelių ekspresuojamą timidilatkinazę. Tk fosforilina GCV, paversdama jį toksiniais nukleotidais, kurie inkorporuojami į vėžinių ląstelių DNR. Šie, inkorporuoti nukleotidai, vykstant DNR replikacijai, veikia kaip baigties signalas. Tai sukelia vėžinių ląstelių žūtį ir stabdo auglio augimą. Tk pagaminti toksiniai metabolitai per tarpląstelines jungtis pasklinda į aplinkines auglio ląsteles, kurios galimai nebuvo paveiktos transdukcijos proceso, taip ląstelių apoptozė vyksta ir transdukcinio proceso neapimtose vėžinėse ląstelėse. Aplinkinis sveikas nervinis audinys nepaveikiamas, kadangi neuronai nebesidalina ir DNR replikacija juose nebevyksta [19, 20]. Šį gydymo metodą bandoma taikyti kartu su chirurginiu ir chemospinduliniu gydymu. Kai kurie autoriai teigia, kad, prie kompleksinio gydymo pridėjus šią genų terapiją, 81 % ligonių prailgėja bendras išgyvenamumas [20], tačiau šis gydymo metodas kol kas nėra plačiai taikomas. Galbūt jis bus plačiai taikomas ateityje, kai bus atlikta daugiau klinikinių tyrimų.

Prieš metus pasirodė duomenų apie naują eksperimentinį gydymo metodą, kurį pritaikius glioblastomoms gydyti labai padidėja išgyvenamumo trukmė ir prailginamas remisijos laikas. Aaron M. Rulsh su kolegomis 2012 m. pristatė Prahoje 2004–2005 m. atlikto klinikinio tyrimo rezultatus, kai glioblastomoms gydyti buvo taikyta elektrinių laukų terapija (angl. *Tumor-treating fields therapy*) ir 4 iš 20 tyrime dalyvavusių ligonių, sergančių glioblastoma, išgyveno daugiau nei 7 metus ir jų atveju liga kol kas neprogresuoja. Šios terapijos principas – auglys paveikiamas mažo intensyvumo, vidutinio dažnio elektriniais laukais, kurie turi antimitotinį poveikį metafazėje ir anafazėje. Dėl to slopinamas ląstelių atsiskyrimas joms dalijantis. Tai lemia ląstelių apoptozę, taip slopinamas auglio augimas [3, 9]. Tyrime dalyvavo dvi grupės ligonių – vieniems ši terapija taikyta naujai nustačius glioblastomos diagnozę kartu su TMZ, praėjus 4 savaitėms po radioterapinio gydymo, kitiems – po nesėkmingo gydymo TMZ ir radioterapija, kai liga progresavo. Gydymo trukmė laukų terapija truko 1–1,5 metų. Po šios terapijos MRT sumažėdavo kontrastą kaupianti auglio dalis, perifokalinė edema, mažėjo vidurio struktūrų dislokacija, o 4 ligoniams, netgi praėjus 7 metams nuo diagnozės nustatymo, radiologiniuose vaizduose ligos progresavimo vis dar nekonstatuota, ligonių būklė gera, nors ir netaikomas joks gydymas [3]. Šis gydymo metodas galėtų būti ypač vertingas, gydant glioblastomas, siekiant prailginti išgyvenamumą, remisijos trukmę, ir galėtų būti taikomas ateityje kaip vienas iš standartinių gydymo metodų tiek naujai nustačius glioblastomos diagnozę, tiek esant ligos recidyvui.

Nepaisant šiuo metu pasaulyje taikomo kompleksinio gydymo, glioblastoma ir toliau išlieka iššūkiu neuroonkologams. Liga neišvengiamai progresuoja, infiltruoja gretimas, funkciškai svarbias smegenų sritis, trikdydama kalbos, jutimo funkciją ir kasdieninį ligonio gyvenimą. Atvejai, kai ligoniai išgyvena 5 metus ar ilgiau nuo diagnozės nustatymo, yra reti, todėl neturi likti nepastebėti. Būtina atkreipti dėmesį į šiais atvejais taikytą gydymą, ligonio amžių, prognostinius veiksnius, kurie galėtų padėti geriau suprasti šios klastingos ligos etiologiją ir eigą, ilgo išgyvenamumo priežastis, galėtų pagelbėti ieškant naujų ir efektyvesnių gydymo metodų. Nepaisant įvairių gydymo režimų įvairiais chemopreparatų deriniais, radioterapija, bendra ligos prognozė išlieka bloga, todėl ateityje būtina ieškoti naujų gydymo metodų, galinčių pagerinti ligos prognozę, prailginti išgyvenamumą.

Gauta:
2013 12 09

Priimta spaudai:
2014 01 14

Literatūra

1. Oken MM, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–55.
2. Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from Gruppo Italiano

- Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006; 95(9): 1155–60.
3. Rulseh, et al. Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields. *World Journal of Surgical Oncology* 2012; 10: 220.
 4. Balmaceda C, Peereboom D, Pannullo S, et al. Multi-institutional phase II study of temozolomide administered twice daily in the treatment of recurrent high-grade gliomas. *Cancer* 2008; 112(5): 1139–46.
 5. Chang SM. Temozolomide in the treatment of recurrent malignant glioma. *Cancer* 2004; 100(3): 605–11.
 6. Weller M, et al. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma – are we there yet? *Neuro-oncology* 2013; 15(1): 4–27.
 7. Ma X, et al. Survival analysis of 205 patients with glioblastoma multiforme: clinical characteristics, treatment and prognosis in China. *Journal of Clinical Neuroscience* 2009; 16: 1595–8.
 8. Bruce JN. Glioblastoma multiforme. 2006. <<http://www.emedicine.com/MED/topic2692.htm>>.
 9. Kirson ED, Gurvich Z, Schneiderman R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res* 2004; 64: 3288–95.
 10. Chamberlain MC, Johnston SK. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2010; 96(2): 259–69.
 11. Yuile P, et al. Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables. *Journal of Clinical Neuroscience* 2006; 13: 747–51.
 12. Narayana A, et al. Antiangiogenic therapy using bevacizumab in recurrent high-grade glioma: impact on local control and patient survival. *J Neurosurg* 2009; 110: 173–80.
 13. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 740–5.
 14. Stupp R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459–66.
 15. Stupp R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–96.
 16. Desjardins A, Reardon DA, Coan A, et al. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer* 2012; 118(5): 1302–12.
 17. Hulshof MCCM, et al. Prognostic factors in glioblastoma multiforme: 10 years experience of a single institution. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 283–90.
 18. Dietmar K, et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 2007; 130: 2596–606.
 19. Smitt PS, et al. Treatment of relapsed malignant glioma with an adenoviral vector containing the herpes simplex thymidine kinase gene followed by ganciclovir. *Molecular Therapy* 2003; 7(6): 851–8.
 20. Immonen A, et al. AdvHSV-tk gene therapy with intravenous ganciclovir improves survival in human malignant glioma: a randomised, controlled study. *Molecular Therapy* 2004; 10(5): 967–72.
 21. Hegi ME, et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4189–99.
 22. Rivera AL, et al. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. *Neuro-Oncology* 2010; 12(2): 116–21.
 23. Hartmann C, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 707–18.
 24. Yan H, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360: 765–73.

J. Strimaitytė, R. Kvaščevičius, J. Strimaitienė, S. Ročka

EFFECTIVE COMPLEX TREATMENT OF GLIOBLASTOMA: A CASE REPORT

Summary

Prognosis of glioblastoma multiforme (GBM) remains poor despite of aggressive treatment. Median survival after the diagnosis remains approximately 1 year and only a few survive more than five years. Surgical treatment is often complicated because of tumour invasion to the eloquent brain while radiotherapy and chemotherapy not always provide desirable effect of treatment.

The case of patient with GBM who survived almost 5 years is presented. Clinical diagnosis was made in 2008 according to clinical symptoms and MRI. Pathological analysis confirmed GBM. The patient was treated with surgery followed by radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide in Republican Vilnius University Hospital, Institute of Oncology Vilnius University, Vilnius University Hospital “Santariškių klinikos” from 2008 to 2013. The treatment consist of three episodes of surgery, together with radiochemotherapy. We observed very good response to radiotherapy and chemotherapy – remission for 2.5 years was achieved. Unfortunately this was followed by tumor relapse and the patient was lost after 4 years and 10 months.

Keywords: glioblastoma multiforme, prognostic factors, long-term survival, radiotherapy plus concomitant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, Temozolomide.