



Praca pogładowa/Review paper

Aspekty leczenia pacjentów w starszym wieku z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego.

Aspects of treatment of elderly patients with diagnosis of glioblastoma multiforme.

Arkadiusz Galuba¹

¹ Oddział Radioterapii Onkologicznej I z Izbą Przyjęć, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforme*, GBM) należy do najbardziej złośliwych nowotworów pierwotnych mózgu. Charakterystyczną cechą GBM jest jego naciekający wzrost, zdolność komórek do szerzenia się wzdłuż dróg nerwowych istoty białej oraz możliwość inwazji przeciwnej półkuli mózgu. Agresywna natura glejaka wielopostaciowego sprawia, że u nieleczonych pacjentów przeżycia wynoszą jedynie 3 - 6 miesięcy od rozpoznania choroby. Po 65 roku życia odnotowuje się gwałtowny wzrost przypadków glejaka wielopostaciowego. Obecnie na świecie około połowa pacjentów z tym nowotworem ma więcej niż 65 lat. Biorąc pod uwagę starzenie się społeczeństwa oblicza się, że coraz bardziej rosnąć będzie liczba nowo stwierdzanych przypadków GBM u pacjentów w podeszłym wieku, a problem odpowiedniego podejścia terapeutycznego do tej szczególnej grupy chorych będzie coraz istotniejszy. Przez wiele lat klinicyści odnosili się z niechęcią do wdrażania u osób starszych metod leczenia z powodzeniem stosowanych u młodych pacjentów. Tak więc poprzez samo kierowanie się wiekiem terapia starszych chorych z GBM była często suboptymalna. Tymczasem zmiana w podejściu do leczenia pacjentów w starszym wieku udowodniła, że najważniejszym czynnikiem brany pod uwagę przed rozpoczęciem leczenia powinien być stan ogólny chorego oceniony według powszechnie uznawanych skal (np. skali sprawności Karnofsky'ego). Wiele badań klinicznych potwierdziło, że zastosowanie technik operacyjnych, metod radioterapii i chemioterapii z temozolomidem przynosi również istotny zysk starszym pacjentom (wydłuża przeżycia całkowite, poprawia jakość życia), w tym nawet chorym po 80 roku życia.

Adres do korespondencji

Adam Deja

Oddział Radioterapii Onkologicznej I z Izbą Przyjęć

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 618850878; Fax. +48 618850935,

e-mail: arkadiusz.galuba@wco.pl

Abstrakt

Glioblastoma multiforme (GBM) is one of the most malignant primary brain tumour. There is a rapid increase in the number of glioblastoma multiforme cases found in patients older than 65 years old. Currently about half of patients with this cancer are more than 65 years old. Taking into account the aging of the population it is calculated that the number of newly diagnosed GBM cases in older patients will grow more and more and the problem of an appropriate therapeutic approach to this specific group of patients will become more and more important. For many years clinicians were reluctant to implement in older patients methods of treatment successfully used in young patients. Thus by taking into consideration only the age the therapy of older patients with GBM was often suboptimal. Meanwhile, a change in the approach to the treatment of elders proved that the most important factor taken into account before starting treatment should be the general condition of the patient assessed according to commonly accepted scales (eg Karnofsky score). Many clinical trials have confirmed that the use of surgical techniques, radiotherapy methods and chemotherapy with temozolomide brings significant benefits to older patients (prolongs overall survival, improves quality of life), including those over 80 years old.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, starość, radioterapia, chirurgia, temozolomid

Key words: glioblastoma multiforme, elderly, radiotherapy, surgery, temozolomide.

Wstęp

Za początek starości zwykle uznaje się 60-65 rok życia. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) szacuje, że na przestrzeni 2000-2050 roku populacja ludzi powyżej 60 lat podwoi się. Podeszły wiek jest równocześnie najsilniejszym czynnikiem rozwoju glejaka wielopostaciowego powstającego *de novo*.

Glejak wielopostaciowy należy do najbardziej złośliwych nowotworów pierwotnych mózgu (IV stopień wg WHO) i stanowi wśród nich około 80% rozpoznań [1-2]. Zmodyfikowana w 2016 roku klasyfikacja WHO [3], uwzględniając charakterystykę molekularną guzów mózgu, podzieliła ten nowotwór na dwa podtypy w zależności od stanu genu *IDH*, kodującego dehydrogenazę izocytrynianową (*isocitrate dehydrogenase, IDH*). Mutacja genu *IDH* jest powszechnie spotykana w glejakach o niższym stopniu złośliwości. Stwierdza się ją także w glejakach wysokiego stopnia złośliwości. Udowodniono, że obecność tej mutacji wiąże się z korzystniejszym rokowaniem dla pacjentów niezależnie od rodzaju stosowanego leczenia. 90% przypadków GBM to glejak wielopostaciowy z genem *IDH* typu dzikiego (GBM, *IDH wild-type*), czyli bez mutacji. Podtyp ten zbliżony jest do pierwotnego GBM (lub *de novo*), określanego w ten sposób we wcześniejszej nomenklaturze. Charakteryzuje się występowaniem w wieku starszym (po 60 roku życia) oraz gorszym rokowaniem mimo agresywnego leczenia (mediana czasu przeżycia po operacji i chemioradioterapii- 15 miesięcy). Druga postać to GBM, *IDH mutant*, czyli z obecną mutacją genu *IDH*. Stwierdzany jest w 10 % przypadków rozpoznań glejaka wielopostaciowego i koreluje z terminem wtórnego glejaka wielopostaciowego. Typowe dla GBM *IDH mutant* jest występowanie w młodszym wieku (mediana wieku zachorowania- 44 lata) oraz istotnie lepsze rokowanie (mediana czasu przeżycia po operacji i chemio radioterapii- ok. 31 miesięcy). Pomimo zbliżonego obrazu histologicznego obu postaci GBM występują między nimi bardzo istotne różnice w ekspresji genów i profilach molekularnych, świadczące o odmiennej patogenezie obu podtypów. Dla postaci GBM typowej dla osób w starszym wieku, czyli GBM, *IDH wild-type* charakterystyczne są m.in. amplifikacja receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor, EGFR*), delecja genu supresorowego *PTEN* czy mutacja genu *CDKN2A* [4-5].

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [6] zachorowania na guzy pierwotne mózgu stanowią 2% zachorowalności na nowotwory złośliwe w Polsce. Liczba zachorowań na nowotwory pierwotne mózgu wynosiła w 2010 roku ponad 2700 przypadków, z czego około 1380 stanowili mężczyźni, a 1350- kobiety. W ciągu ostatnich trzech dekad liczba zachorowań wzrosła około dwukrotnie. Przeżycia 5-letnie w ciągu

pierwszej dekady XXI wieku pozostały na tym samym poziomie i wynosiły u mężczyzn- 22,5% natomiast u kobiet- 28,1% . Szacuje się, że złośliwe pierwotne guzy mózgu stanowią 3% zgonów nowotworowych. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów nie odnoszą się szczegółowo do rozpoznania glejaka wielopostaciowego. W skali świata rocznie odnotowuje się 180 000 nowych przypadków GBM, co stanowi około 1,5% wszystkich nowotworów. Zapadalność na glejaka wielopostaciowego wzrasta wraz z wiekiem. Szacuje się, że mediana wieku zachorowania na GBM wynosi 64 lata. Największą liczbę przypadków chorych na ten nowotwór obserwuje się w przedziale między 65 a 84 rokiem życia. Ponad 80% zgonów z powodu GBM dotyczy pacjentów po 50 roku życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu rośnie począwszy od 60 roku życia osiągając maksimum w ósmej – dziewiątej dekadzie życia. Wraz z wzrastającym wiekiem pogarsza się rokowanie dla chorych z GBM. Ocenia się, że prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy wynosi 9,2% dla pacjentów ≥ 75 lat w porównaniu z 40,7% dla pacjentów między 55 a 64 rokiem życia [7]. Fakt ten nie daje nam jednak podstawy do zaniechania optymalnego leczenia w grupie chorych w podeszłym wieku. Liczne badania kliniczne dowiodły, że najistotniejszą rolę dla dalszego rokowania odgrywa stopień sprawności pacjenta przed rozpoczęciem leczenia (oceniony np. według skali sprawności Karnofsky'ego) [8-9]. Sam wiek chorego może być jedynie wskazówką do modyfikowania intensywności zaplanowanej terapii. W opracowaniu tym przedstawiono niektóre prace odnoszące się do wyboru najkorzystniejszej metody leczenia chorych w podeszłym wieku.

Rola chirurgii

Znaczenie zabiegu neurochirurgicznego w bezpiecznym marginesie zdrowej tkanki jest niepodważalne w odniesieniu do przeżyć całkowitych, ryzyka wznowy miejscowej oraz jakości życia pacjentów. Operacja (poza sytuacjami, kiedy wykonano jedynie biopsję stereotaktyczną) jest niemal zawsze pierwszym etapem leczenia onkologicznego chorych z GBM. Zależność między rozległością resekcji guza a dalszym rokowaniem pacjentów została potwierdzona w badaniach klinicznych. W badaniu przeprowadzonym na grupie 416 chorych przez Lacroix i wsp. stwierdzono istotny statystycznie zysk, gdy zakres resekcji wynosił 98% i więcej objętości guza (mediana czasu przeżyć całkowitych, *overall survival*, OS- 13 miesięcy) w porównaniu z jedynie 8,8 mies., kiedy wyresekowano mniej niż 98% masy guza. Prospektywne, randomizowane badanie Vuorinen'a i wsp. wykazało również zasadność szerokiego zabiegu neurochirurgicznego w grupie pacjentów w wieku starszym (powyżej 65 r.ż). W badaniu tym udowodniono, że przeprowadzenie maksymalnej resekcji guza w porównaniu z wykonaniem jedynie biopsji stereotaktycznej istotnie wydłuża przeżycia całkowite (mediana OS: 171 dni po kraniotomii versus 85 dni po biopsji). W metaanalizie przeprowadzonej przez Almenawer'a i wsp. przestudiowano 34 badania kliniczne pod kątem zakresu operacji u pacjentów powyżej 60 roku życia. Wykazano wyższość całkowitej resekcji guza nad biopsją (mediana OS- 14 miesięcy kontra 5,7 miesięcy). Odnotowano również korzyść całkowitej resekcji nad subtotałną resekcją guza (średnia różnica w OS- 3,88 miesiąca). Podobnie jak w przypadku młodych pacjentów maksymalna resekcja chirurgiczna w bezpiecznych granicach wydłuża przeżycia całkowite, opóźnia czas do progresji oraz poprawia funkcjonowanie pacjentów w starszym wieku i dobrym stanie ogólnym.

Rola radioterapii

Znaczenie radioterapii jako uzupełnienia po przebytych zabiegach neurochirurgicznych jest ugruntowane. W badaniu pod kierownictwem Keime-Guibert porównano radioterapię uzupełniającą wobec jedynie pooperacyjnego leczenia wspomagającego (*best supportive care*). Badaniem objęto grupę 85 chorych powyżej 70 roku życia. Grupa 39 pacjentów została poddana pooperacyjnej radioterapii na łożę po usuniętym guzie mózgu do dawki całkowitej 50,4 Gy (dawka frakcyjna- 1,8 Gy), u pozostałych chorych stosowano jedynie leczenie wspomagające. Ze względu na ewidentny zysk z radioterapii badanie zostało zakończone przedwcześnie. Mediana czasów przeżycia całkowitego dla ramienia z uzupełniającą radioterapią wyniosła 29,1 tygodni w porównaniu z 16,9 tygodnia w ramieniu bez radioterapii. Dodatkowo stwierdzono, że napromienianie nie pogarsza jakości życia ani funkcji poznawczych chorych. W badaniu przeprowadzonym przez Roa i wsp. porównano standardowy schemat radioterapii (60Gy/ 30 frakcji) z radioterapią hipofrakcjonowaną (40 Gy/ 15 frakcji). Grupą badaną było 100 chorych w wieku 60 lat i więcej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie

różnic w przeżyciach całkowitych (5,1 miesiący dla podgrupy poddanej standardowej radioterapii versus 5,6 miesiący dla podgrupy z hipofrakcjonowaną, skróconą radioterapią) ani jakości życia czy tolerancji leczenia. W badaniu przeprowadzonym pod patronatem Międzynarodowej Agencji Energii Atomowej (*International Atomic Energy Agency, IAEA*) porównano ze sobą dwa schematy radioterapii skróconej- 40Gy/15 frakcji oraz 25Gy/5 frakcji. Zarówno w jednej i drugiej podgrupie obowiązywały te same zasady konturowania – jako obszar CTV (*Clinical Target Volume*) wyznaczono łożę pooperacyjną z marginesem 2cm. Również i w tym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do mediany OS (7,9 miesiący dla schematu 25Gy/5 fr. versus 6,4 miesiący dla schematu 40Gy/15fr.), przeżyć wolnych od progresji (*progression-free survival, PFS*) (4,2 mies. vs 4,2 mies.) oraz jakości życia pacjentów. Tak więc krótsze schematy radioterapii wydają się być odpowiednią opcją dla pacjentów w gorszym stanie ogólnym czy bardzo podeszłym wieku. Zasadność stosowania schematów radioterapii 25 Gy/ 5 frakcji u pacjentów w starszym wieku i gorszej kondycji potwierdzono również w pracy pod kierownictwem Guedes de Castro . Warto zaznaczyć, że w myśl wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej (*American Society for Radiation Oncology, ASTRO*) z roku 2016 dla pacjentów poniżej 70 roku życia i dobrym stanie ogólnym zaleca się standardową radioterapię (np. 60Gy/30 frakcji) z jednoczasową i uzupełniającą terapię temozolomidem. Dla pacjentów w starszym wieku (≥ 70 lat) i dobrej kondycji właściwą opcję stanowią skrócone, hipofrakcjonowane schematy radioterapii (40Gy/15 frakcji).

Rola chemioterapii i chemioradioterapii

Wprowadzenie do praktyki klinicznej temozolomidu (TMZ) znacząco zmieniło sposób leczenia glejaków o wysokim stopniu zaawansowania. Temozolomid jest doustnym prolekiem, imidazotetrazynową pochodną dakarbazyny o działaniu alkilującym. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i łatwo przenika przez barierę krew-mózg. Lek charakteryzuje się również stosunkowo niskim stopniem toksyczności i jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Wpływ temozolomidu na DNA komórek żywych przejawia się dołączeniem do DNA grup alkilowych (w tym metylowych) i dotyczy najczęściej guaniny. Tego typu defekt może ostatecznie doprowadzić do śmierci komórki. Niektóre komórki są jednak w stanie naprawić to uszkodzenie poprzez ekspresję białka naprawczego – metylotransferazy O6 metyloguaniny, MGMT (kodowanej przez gen *MGMT* zlokalizowany na chromosomie 10q26) i w ten sposób obniżyć skuteczność terapii temozolomidem. Jednak u ponad 40% chorych z GBM obserwuje się epigenetyczną zmianę genu *MGMT* pod postacią metylacji promotora tego genu, która prowadzi do jego wyciszenia, a więc utraty ekspresji białka MGMT i obniżenia aktywności procesów naprawczych uszkodzonego DNA. Znaczenie metylacji promotora genu *MGMT* jako korzystnego czynnika prognostycznego oraz predykcyjnego u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym zostało potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych.

W przełomowej pracy Stupp'a i wsp. z 2005 roku wykazano, że zastosowanie w skojarzeniu i uzupełniająco temozolomidu ze standardową radioterapią (60Gy/ 30 frakcji) wobec samodzielnej radioterapii (również 60Gy/ 30 frakcji) przynosi znaczący zysk w zakresie mediany czasu przeżyć całkowitych (14,6 mies. vs 12,1 mies.) i przeżyć dwuletnich (26,5% vs 10,4%). Potwierdzono również, że metylacja promotora genu *MGMT* jest niezależnym korzystnym czynnikiem rokowniczym- stwierdzono, że przeżycia dwuletnie w grupie osób z obecną metylacją i poddanych leczeniu skojarzonemu sięgają 46% . Do badania tego kwalifikowano jednak tylko chorych poniżej 70 roku życia stąd wpływ terapii temozolomidem na pacjentów w starszym wieku pozostawał niejasny. W badaniu Malmstrom'a i wsp. („Nordic trial”) grupa 291 chorych w wieku powyżej 60 lat podzielona została na trzy ramiona- leczeni temozolomidem w monoterapii (200 mg/m² przez 5dni co 28 dni do 6 cykli), leczeni samodzielną hipofrakcjonowaną radioterapią (34Gy/ 10 frakcji) oraz leczeni samodzielną radioterapią standardową (60Gy/30 frakcji). Zarówno hipofrakcjonowana radioterapia jak i terapia temozolomidem wykazały się podobną skutecznością. Mediana przeżyć całkowitych dla monoterapii TMZ, hipofrakcjonowanej radioterapii i standardowej radioterapii wynosiły odpowiednio: 8,3 vs 7,5 vs 6 miesiący. W podgrupie pacjentów powyżej 70 roku życia zaznaczyła się jeszcze bardziej przewaga monoterapii temozolomidem dla mediany przeżyć całkowitych: 9,0 vs 7,0 vs 5,2 miesiący (TMZ vs hiporT vs stand.RT). Potwierdzono, że stwierdzenie metylacji promotora genu *MGMT* było korzystnym czynnikiem prognostycznym (mediana OS u pacjentów z metylacją: 9,7 vs 6,8 mies). W retrospektywnym badaniu Minniti i wsp. porównali standardową radioterapię (60Gy/30 frakcji) z hipofrakcjonowaną RT (40Gy/15 frakcji)

u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Obie podgrupy otrzymywały jednocześnie, a następnie uzupełniająco temozolomid. Mediana czasów przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji nie różniła się istotnie w obu ramionach (wyniosła odpowiednio 12 i 5,6 mies. dla standardowej RT + TMZ oraz 12,5 i 6,7 miesiąca dla hipofrakcjonowanej RT + TMZ). Zaobserwowano jednak istotnie wyższą częstość powikłań ze strony OUN w stopniu 2. i 3. wg RTOG, pogorszenie stanu ogólnego wg skali Karnofsky'ego oraz częstszą konieczność przedłużonej steroidoterapii po zakończonym leczeniu w ramieniu poddanemu standardowej radioterapii. Stąd też autorzy wywnioskowali, że skrócone schematy radioterapii + TMZ są sensownym rozwiązaniem w dla pacjentów w podeszłym wieku, gorszym stanie ogólnym czy z innymi obciążeniami. W kolejnym badaniu przeprowadzonym przez Perry'ego i wsp. porównano na grupie 562 pacjentów powyżej 65 roku życia skojarzenie skróconej hipofrakcjonowanej radioterapii (40Gy/15 frakcji) z temozolomidem (jednocześnie oraz adiuwantowo) wobec samodzielnej hipofrakcjonowanej radioterapii (również 40Gy/15 frakcji). Do każdego z ramion przydzielono po 281 chorych. Mediana czasu OS była dłuższa w grupie otrzymującej RT z TMZ: 9,3 mies. vs 7,6 mies. Dłuższa dla tego ramienia była także mediana czasu wolnego od progresji (5,3 mies. vs 3,9 mies.). Wśród 165 pacjentów ze stwierdzoną metylacją promotora genu *MGMT* mediana OS wyniosła 13,5 miesiąca w grupie RT + TMZ oraz 7,7 miesiąca w grupie z samodzielną RT. Wśród 189 osób bez metylacji promotora genu *MGMT* mediana OS wyniosła 10 miesięcy w grupie RT + TMZ oraz 7,9 miesiąca w grupie z samodzielną RT. Tak więc dodanie temozolomidu do skróconego schematu radioterapii u osób starszych z rozpoznaniem GBM wydłuża przeżycia całkowite w porównaniu z zastosowaniem samodzielnej radioterapii.

Obecnie podejmowane są również badania oceniające skuteczność terapii skojarzonej u osób w podeszłym wieku, np. z dołączenia do chemioradioterapii bewacyzumabu- przeciwciała monoklonalnego wiążącego się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor, VEGF*) [23-25].

W metaanalizie Zarnett'a i wsp. przestudiowano prace opublikowane od 2005 roku, odnoszące się do przeżyć pacjentów w starszym wieku, poddanych terapii temozolomidem lub napromienianiu. Na podstawie otrzymanych wniosków postawiono następujące rekomendacje:

- zarówno monoterapia temozolomidem jak i samodzielna hipofrakcjonowana skrócona radioterapia może być zastosowana u pacjentów w starszym wieku z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego, którzy nie są odpowiednimi kandydatami do skojarzonej chemioradioterapii (siła zalecenia- 1A).
- pacjenci w starszym wieku ze stwierdzoną metylacją promotora genu *MGMT* prawdopodobnie otrzymają większe korzyści z monoterapii temozolomidem w porównaniu z samodzielną radioterapią (siła zalecenia- 1B).
- nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać stosowanie monoterapii temozolomidem lub samodzielną radioterapię u pacjentów bez metylacji promotora genu *MGMT*. Leczenie powinno być zindywidualizowane dla pacjenta (siła zalecenia- 1B).

Podsumowanie

Wybranie właściwej ścieżki leczenia onkologicznego pacjentów w wieku starszym z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego może być dużym wyzwaniem. Ogólnie rzecz ujmując wytyczne postępowania powinny być takie same jak dla chorych w młodszym wieku. Istotą jest poprawne rozpoznanie przed rozpoczęciem terapii rzeczywistego stanu ogólnego pacjenta, stopnia jego sprawności i zdolności do samodzielnego radzenia sobie w codziennych czynnościach. Należy dążyć u wszystkich pacjentów w dobrym stanie ogólnym do przeprowadzenia maksymalnej resekcji guza w bezpiecznym zakresie zdrowej tkanki. Takie postępowanie umożliwi równocześnie wykonanie pełnego badania histopatologicznego – w tym oceny molekularnej. Na podstawie wniosków płynących z przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych można uznać, że skojarzenie radioterapii z chemioterapią poprawia czasy przeżyć całkowitych nawet u pacjentów powyżej 75 roku życia. Dla pacjentów ≥ 65 lat stwierdzono również spadek ryzyka zgonu o 55% po poddaniu ich uprzednio chemioradioterapii z TMZ. Tak więc u chorych w starszym wieku i dobrym stanie ogólnym jako leczenie uzupełniające po zabiegu neurochirurgicznym powinna być zastosowana radioterapia z jednoczesnym a następnie adiuwantowym podawaniem temozolomidu, zarówno przy stwierdzeniu metylacji promotora genu *MGMT*, jak i w sytuacji, kiedy status metylacji pozostaje nieznanym. Hipofrakcjonowane, skrócone schematy radioterapii są preferowane w zaawansowanym podeszłym wieku, szczególnie przy braku metylacji

promotora genu *MGMT*. Monoterapia temozolomidem może być rozważana u chorych w gorszym stanie ogólnym przy stwierdzeniu obecności metylacji promotora genu *MGMT*. Na zakończenie należy stwierdzić, że niewątpliwie konieczne jest prowadzenie dalszych randomizowanych badań klinicznych, aby opracować rzetelne i niebudzące wątpliwości wytyczne postępowania dla tej szczególnej grupy pacjentów.

Konflikt interesu/ Conflict of interest

Nie występuje / None

Finansowanie/ Financial suport

Praca była finansowana napisana w ramach grantu Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu nr 16/2017(159)

Etyka/ Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych

Bibliografia

- [1] Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K. (red.) Onkologia kliniczna. Via Medica, Gdańsk 2015.
- [2] Krzakowski M., Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013.
- [3] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- [4] Cohen AL, Colman H. Glioma biology and molecular markers. *Cancer Treat Res.* 2015;163:15-30. doi: 10.1007/978-3-319-12048-5_2.
- [5] Brennan, C.W., Verhaak, R.G., McKenna, et al. The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. *Cell.* October 10, 2013. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.034.
- [6] Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://www.onkologia.org.pl/mozg-c71/> dostęp: kwiecień 2018
- [7] Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro Oncol.* 2013;15(Suppl 2):II1–II56.
- [8] Gately L, Collins A, Murphy M, Dowling A. Age alone is not a predictor for survival in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2016;129(3):479–485
- [9] Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 2003;97(3):657–62.
- [10] Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190-8.
- [11] Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, Jaaskelainen J: Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta Neurochir (Wien)* 145: 5–10, 2003
- [12] Almenawer SA, Badhiwala JH, Alhazzani W, et al. Biopsy versus partial versus gross total resection in older patients with high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology.* 2015; 17(6):868-881. doi:10.1093/neuonc/nou349
- [13] Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al.; Association of French-Speaking Neuro-Oncologists: Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 356: 1527–1535, 2007
- [14] Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al.: Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 22: 1583–1588, 2004
- [15] Roa W, Kepka L, Kumar N, et al.: International atomic energy agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin*

- Oncol* 33: 4145–4150, 2015
- [16] Guedes de Castro D, Matiello J, Roa W, et al.: Survival Outcomes With Short-Course Radiation Therapy in Elderly Patients With Glioblastoma: Data From a Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jul 15;98(4):931-938. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.037
- [17] Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, et al.: Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American society for radiation oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 6: 217–225, 2016
- [18] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 352: 987–996, 2005
- [19] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 352:997-1003, 2005
- [20] Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al.; Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG): Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 916–926, 2012
- [21] Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, et al.: Standard (60 Gy) or short-course (40 Gy) irradiation plus concomitant and adjuvant temozolomide for elderly patients with glioblastoma: a propensity-matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91: 109–115, 2015
- [22] Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al.; Trial Investigators: Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 376: 1027–1037, 2017
- [23] Matsuda KI, Sakurada K, Nemoto K, et al.: Treatment outcomes of hypofractionated radiotherapy combined with temozolomide followed by bevacizumab salvage therapy in glioblastoma patients aged > 75 years. *Int J Clin Oncol*. 2018 May 23. doi: 10.1007/s10147-018-1298-z.
- [24] Wirsching HG, Tabatabai G, Roelcke U, et al.: Bevacizumab plus hypofractionated radiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with glioblastoma: the randomized, open-label, phase II ARTE trial. *Ann Oncol*. 2018 Jun 1;29(6):1423-1430. doi: 10.1093/annonc/mdy120.
- [25] Badruddoja MA, Pazzi M, Sanan A, et al.: Phase II study of bi-weekly temozolomide plus bevacizumab for adult patients with recurrent glioblastoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Oct;80(4):715-721. doi: 10.1007/s00280-017-3405-7.
- [26] Zarnett OJ, Sahgal A, Gosio J, et al.: Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systematic evidence-based analysis. *JAMA Neurol* 72: 589–596, 2015