

## Tumori središnjega živčanoga sustava

### *Tumours of the Central Nervous System*

Lijerka Markulin-Grgić, Fedor Šantek

Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Rebro

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10 000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** U članku su izneseni epidemiološki podaci primarnih i metastatskih oblika tumora koji zahvaćaju SŽS. Preko nešto etioloških pojmova, te dijagnostike i kliničke slike dolazi se do programa liječenja i prognostičkih mogućnosti. Pri opisu postupaka liječenja polazi se od razvoja kemoterapije do novih strategija i angiogeneze kao mogućeg terapijskog cilja.

**Ključne riječi:** primarni i sekundarni tumori središnjega živčanoga sustava, kliničke slike, liječenje

**Summary:** In the article are presented epidemiological data of primary and metastatic types of tumours occurring in the central nervous system. Through some etiological notions diagnostics and clinical features, the program of treatment and prognostic possibilities can be reached. In the description of treatment procedures the starting point is the development of chemotherapy leading to new strategies and angiogenesis as a possible therapeutic goal.

**Key words:** primary and secondary tumours of the central nervous system, clinical features, treatment

### *Epidemiologija primarnih tumora središnjega živčanoga sustava u svijetu i u Republici Hrvatskoj*

Primarni tumori središnjega živčanoga sustava (SŽS), tj. primarni intrakranijalni i intraspinalni tumori čine do 10% svih primarnih zloćudnih tumora u čovjeka (1). Njihova ukupna incidencija u svijetu prema svim postojećima registrima skupljenim od Međunarodne agencije za istraživanje raka u Lyonu (IARC) iz 1997. godine iznosi 5,87 za muški spol, odnosno 4,21 za žene promatrano na 100.000 stanovnika i standardizirano prema dobi na svjetsko pučanstvo (2).

U dječjoj dobi tumori SŽS najčešći su solidni tumori i čine 18% svih zloćudnih bolesti djece. U toj su dobi u više od polovice slučajeva smješteni infratentorijalno, na bazi mozga, hemisferama maloga mozga te između cerebeluma i ponsa (3, 4). U dobi do 15. godine života drugi su po redu uzrok smrtnosti od malignih bolesti, a u dobi od 15. do 34. godine života po smrtnosti su na trećem mjestu od malignih tumora (5).

U Republici Hrvatskoj udio primarnih tumora SŽS-a u odnosu na druge primarne tumore, prema izvješću nacionalnoga Registra za rak iz 1990. godine iznosi 3,0% za muški i 3,0% za ženski spol (6). Broj novootkrivenih slučajeva prijavljenih IARC-u od hrvatskoga registra u periodu od 1988. do 1991. za muškarce iznosi 905 (incidencija 8,48), a za žene 769 slučajeva (incidencija 6,28) (2). Obje incidencije su na

100.000 stanovnika standardizirano prema dobi na svjetsko pučanstvo. Ovime Republika Hrvatska zauzima visoko 6. mjesto u svijetu po incidenciji tumora SŽS-a u muškaraca i 4. mjesto po njihovoj incidenciji u žena.

### *Učestalost i značenje metastatskih tumora u SŽS-u*

Učestalost metastaza u SŽS-u sve je veća. Razlozi leže u tri osnovne činjenice: u egzaktnej i ranijoj dijagnozi zahvaljujući kompjutoriziranoj tomografiji i magnetskoj rezonanciji mozga, boljim terapijskim metodama koje rezultiraju duljom kontrolom primarnih tumora i time duljim preživljenjem bolesnika te rastućoj incidenciji raka pluća (5).

Metastaze u SŽS-u, javljaju se u oko 25% do 35% svih bolesnika koji imaju rak (7). U SAD-u su 1992. godine epidemiološke procjene zahvaćenosti SŽS-a metastazama malignih tumora oko 13,5%, što je značilo da je čak 152.600 bolesnika imalo metastaze u SŽS-u. Za pojedine primarne tumore procjene učestalosti metastaziranja u SŽS: rak pluća 26,3%, rak dojke 15,8%, kolorektalni karcinom 4,5%, urogenitalni tumori 12,8%, melanom 37%, rak prostate 5,3%, karcinom pankreasa 4%, leukoze 6%, limfomi 3,8%, hepatocelularni karcinom 4%, maligni tumori ženskoga reproduktivnoga sustava 1,5% (prema 6). Navedene učestalosti su procjene bazirane na kliničkim podacima, dok serije podataka rađene na bazi autopsija u pravilu daju još više postotke (rak pluća 48% slučajeva, rak dojke 20% itd.).

Iako se u oko 80% svih bolesnika moždane metastaze prezentiraju nakon otkrivanja, a često i liječenja primarnoga tumora, nerijetko je moguća i njihova pojava prije detekcije samoga primarnoga tumora, ili katkad istodobno s njime. Posebno je kratak slobodni interval između prezentacije primarnoga malignoma i njegovih metastaza u SŽS-u kod karcinoma bronha, malignoga melanoma i renalnih karcinoma. Ovo je važno jer je često potrebno tretirati metastaze u SŽS-u u bolesnika u kojih nije moguće nikakvima dostupnima metodama otkriti primarno sjelo zloćudnog tumora.

## *Etiopatogeneza tumora SŽS-a*

Pitanje etiologije tumora SŽS-a otvoreno je istraživanjima. Kao mogući etiološki čimbenici navode se već godinama na prvome mjestu genetski čimbenici, zatim kemijski agensi, virusi i trauma.

Poznati su nadalje slučajevi onkogeneze u SŽS-u uzrokovane ionizantnim zračenjem, kemoterapijom i imunosupresijom (5).

Danas je općenito prihvaćena spoznaja da je molekularna osnovica onkogeneze karakterizirana sekvencijalnom akvizicijom genskih alteracija koje nastaju zbog aktivacije protoonkogeni i inaktivacije tumorskog supresorskog gena (8). Na bazi spoznaja o molekularnoj osnovici onkogeneze tumora SŽS-a u tijeku je i revizija njihove postojeće patološke klasifikacije (9, 10).

## *Patologija primarnih tumora SŽS-a*

Tumori SŽS-a prema podrijetlu dijele se na neuroektodermalne, mezodermalne i epitelne. Neuroektodermalni tumori potječu od medularnoga epitela iz medularne brazde ili cijevi, od koje potječu i svi neuronski i veći dio potpornih elemenata živčanoga tkiva. Tumori mezodermalnoga podrijetla potječu od moždanih opna i krvnih žila, dok tumori epitelnoga podrijetla nastaju iz epitelnih elemenata koji su zbog embrionalnih poremećaja doprili u SŽS.

Najveća ali ujedno i najheterogenija grupa primarnih tumora SŽS-a su neuroektodermalni tumori. Dijele se na gliome, neuralne tumore, tumore moždanih apendiksa, tumore živčanih ovojnica i epitelijalne tumore (3, 4, 5). Neuroektodermalni tumori se po klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) opisuju stupnjevima malignosti od I. do IV. (9).

U grupu glioma koji čine 40-50% svih tumora SŽS-a ubrajaju se astrocitomi, oligodendrogliomi, ependimom i piloidni gliomi. To su zreli, homoiotipični tumori neuroektodermalnoga podrijetla, a klasificiraju se po WHO kao gradus I. Uz ove homoiotipične oblike pojavljuju se i prijelazni oblici koje po klasifikaciji WHO nazivamo gradusom II i III, ili prema zagrebačkoj trostupanjskoj klasifikaciji po Grčeviću nazivima astrocytoma transitionale, oligodendroglioma transitionale itd. (11). Gliome SŽS-a gradusa malignosti IV nazivamo glioblastomima. Važno je pri tome naglasiti da se tumori SŽS-a uvijek klasificiraju

prema najnezrelijim stanicama, vodeći naravno računa o njihovim tkivnim i morfološkim karakteristikama. Glioblastomi tako čine 50-55% svih glioma, pa su ovi najmaligniji tumori gliomske grupe ujedno i najčešći. Karakterizira ih infiltrativan rast te često dopiru do bazalnih ganglija a kroz korpus kalozum mogu se proširiti i u drugu hemisferu. Za glioblastome je karakteristična prisutnost raznolikih staničnih forma, velik broj mitozata te multinuklearne i gigantske stanice (3, 11).

Zbog slabo poznatih razloga tumori SŽS-a rijetko metastaziraju sustavno te smrt uzrokuju u najvećem broju slučajeva svojim lokalnim rastom. Iako i maligni astrocitomi mogu dati detektibilne depozite duž puta cerebrospinalnoga likvora, tumori SŽS-a s ovim biološkim svojstvom ponajprije su meduloblastomi, germinomi SŽS-a, ependimomi, neki rijetki tumori primjerice maligni rabdoidni tumori, juvenilni astrocitomi niskoga gradusa malignosti te supratentorijalni primitivni neuroektodermalni tumori (PNET) (12).

Meduloblastomi čine oko 6% svih intrakranijalnih tumora i u grupi neuroektodermalnih tumora poseban su heterotipični oblik. Najčešće se pojavljuju u djece do 10. godine života, više u dječaka, a najčešće polazište je vermisa maloga mozga. Šire se u hemisfere maloga mozga i IV. moždanu komoru (4). Učestalost diseminacije putem cerebrospinalnoga likvora procjenjuje se na 20-50%, a postoje slučajevi diseminacije i izvan SŽS (posebice u kosti) u oko 10% ovih bolesnika (12). Iako postoje morfološke sličnosti sa PNET tumorima, meduloblastomi u pravilu imaju bolju prognozu. Ependimomi potječu iz stanica ependima koji oblaže moždane komore i kanal kralježnične moždine. Mogu imati povoljniju prognozu, a klasificiraju se po WHO u tri stupnja (9, 11, 13).

U grupi mezodermalnih i epitelnih tumora SŽS-a nalazimo tumore moždanih opna (meningeoma endotheliale, fibromatosum, angioblasticum), tumore krvnih žila (haemangioma cavernosum i capillare), tumore retikuloendotelinoga sustava (primarni maligni limfomi SŽS-a), tumore hipofize (adenomi, karcinomi, kraniofaringeomi), kao i teratoidne tumore (teratomi, epidermoidni tumori, dermoidne ciste) (3, 4).

Primarni tumori SŽS-a u oko 80% slučajeva su kranio-cerebralni a u 15-20% slučajeva vertebrospinalni. Tumori živaca su rijetki i učestalost im je oko 1% (14).

## *Dijagnostički postupci*

Rana dijagnoza veoma je važna budući da tumori SŽS-a zbog svoje lokalizacije s vremenom mogu izazvati sve veća oštećenja moždanog tkiva. Benigni oblici tumora mogu s vremenom maligno alterirati, a već maligni oblici mogu doseći takve dimenzije, odnosno infiltrirati vitalne strukture da ih nije moguće radikalno liječiti.

U slučaju sumnje na tumor u SŽS-u potrebno je u prvom redu izvršiti detaljan neurološki pregled bolesnika. Kod uzimanja anamneze ili heteroanamnestičkih podataka važno je obratiti pozornost na trajanje pojedinih simptoma i njihovu dinamiku. Prema potrebi indicira se

EEG, okulistički pregled (visus, fundus, vidno polje po Goldmanu) te eventualne druge invazivnije neurološke dijagnostičke metode (primjerice lumbalna punkcija). Nakon inicijalne neurološke obrade potrebno je učiniti neuroradiološku obradu.

Neuroradiološke metode izbora za detekciju tumora mozga danas su kompjutorizirana tomografija (CT) s kontrastnim sredstvom ili bez njega, te magnetska rezonancija (MR). MR mozga metoda je izbora u dijagnostici lezija moždanoga debela i kralježnične moždine. U dijagnostici spinalnih lezija rabe se i invazivnije metode (mijelografija i CT mijelografija). U slučaju potrebe za dopunskom obradom, a ponajprije kada se razmatra neurokirurški zahvat kao terapijska opcija, indicira se cerebralna angiografija, kako bi se prikazala cerebralna cirkulacija i otkrila patološka cirkulacija u području ležišta tumora.

Važna prednost MR-a u odnosu na CT je u mogućnosti finije diferencijalne dijagnostike između recidiva tumora i reaktivne glioze i nekroze, koje se pojavljuju kao posljedice liječenja operacijom i zračenjem, kao i mogućnost detekcije određenih manjih malignih tumora koji se ne mogu otkriti CT-om zbog gustoće svog tkiva o čemu ovisi apsorpcija zraka.

Iz navedenoga proizlazi da je MR znatno informativnija dijagnostička metoda. Dopunsku vrijednost pretrazi daje uporaba kontrastnog sredstva (Gandolinium - DPTA), posebice u području kralježnične moždine (15). Potrebno je pripomenuti i da se bolesnik prilikom kontrolnih pregleda MR-om ne izlaže učinku ionizirajućeg zračenja, kao što je slučaj kod snimanja CT-a.

U većini slučajeva metastaze u SŽS-u su multiple već kod postavljanja dijagnoze. U kliničkom materijalu Onkološke klinike KBC-a Zagreb, od 201 bolesnika, liječenog i sustavno praćenog između 1978. - 1987. godine učestalost solitarnih metastaza u mozgu iznosila je 25%, no u današnjem kliničkom radu ova je učestalost viša zbog poboljšanja neuroradiološke dijagnostike (7). U bolesnika u kojih se utvrdi postojanje solitarne metastaze, posebice primjenom MR mozga, dolazi u obzir neurokirurško liječenje bolesnika. Odluka se donosi ovisno o općem stanju bolesnika, neurološkom statusu, ukupnom tijeku osnovne bolesti, duljini slobodnog intervala i biološki primarnog tumora.

## *Klinička slika tumora SŽS-a*

Tumori SŽS-a očituju se raznolikim simptomima koji se mogu podijeliti na simptome što nastaju zbog smještaja samoga tumora (lokalni simptomi) i na simptome koji se pojavljuju zbog povišenja intrakranijalnoga tlaka (opći simptomi).

Od općih simptoma najčešći su glavobolja, mučnina i povraćanje, što često može stvarati diferencijalnodijagnostičke probleme, a posebice ako istodobno nisu nazočni i lokalni simptomi. Opći simptomi mogu biti popraćeni nalazom zastojne papile što se dijagnosticira

prilikom pregleda očne pozadine. Povišeni intrakranijalni tlak može biti i uzrokom epileptičkih napadaja i psihičkih smetnji u bolesnika.

Lokalni simptomi pojavljaju se bilo zbog infiltrativnoga rasta samoga tumora, bilo zbog kompresije tumorom, odnosno zbog smetnja u cirkulaciji ili promjena u okolini tumora (toksički efekt, edem, ishemija). Zbog navedenih razloga javljaju se neurološki deficiti zahvaćene regije, na primjer ispadi funkcija pojedinih kranijalnih živaca, pojave hemipareze, hemiplegije, oštećenja osjeta, hemianopsija, psihičke smetnje, različite vrste epileptičkih napadaja. Tumori lokalizirani u stražnjoj lubanjskoj jami najčešće dovode do simptoma ataksije, nistagmusa, dismetrije, mišićne hipotonije, adijadahokineze.

U kralježničnoj moždini postojanje tumora uzrokuje pojavu fokalnih i udaljenih efekata. Fokalni učinci upućuju na poziciju samoga tumora, dok distalni učinci reflektiraju zahvaćenost motornih i senzoričkih traktusa unutar leđne moždine. U većini slučajeva sama klinička prezentacija spinalnoga tumora ne govori da li se radi o intraduralno ili ekstraduralno smještenom tumoru. U slučaju sporijega razvitka neuroloških deficita vjerojatnije se radi o intramedularnom smještaju tumora, jer je za intramedularne tumore vjerojatnija sporija biologija bolesti.

## *Liječenje tumora SŽS-a*

Primarni terapijski pristup u tumora SŽS-a u pravilu je neurokirurški. Rijetke su iznimke od ovoga stava, primjerice primarni limfomi i germinomi SŽS-a, gdje je uloga kirurškog zahvata dijagnostička i gdje se neurokirurški pristup preporuča na razini stereotaksijske ili otvorene biopsije. Iako kirurgija sama kod mnogih tumora SŽS-a ne može dovesti do izlječenja, u principu se smatra da redukcijski kirurški zahvat treba učiniti kada god je to moguće. Kirurškim zahvatom može se postići potpuno izlječenje bolesnika ako se radi o benignim tumorima smještenim u regijama gdje je moguće izvršiti radikalni kirurški zahvat uz prihvatljiv rizik od kasnijega neurološkoga deficita. Kada radikalni kirurški zahvat nije moguć, preporuča se ipak izvršiti redukciju tumora, ne samo u citoreduktivne svrhe, što olakšava kasniju radioterapiju i kemoterapiju, nego i radi smanjenja kompresije koja stvara simptome u bolesnika. Neurokirurški zahvat svakako je bitan i zbog postavljanja točne patohistološke dijagnoze. Ako opće stanje bolesnika ne dopušta kirurški zahvat, a postoji uvjerljiv neuroradiološki nalaz, potrebno je učiniti barem stereotaksijsko uzimanje uzorka tumora, jer je morfološka dijagnoza osnova terapijskoga postupka i prognoze u tumora SŽS-a.

Kako samo rijetki bolesnici mogu biti izliječeni samim kirurškim zahvatom, gotovo svi bolesnici upućuju se na postoperativnu iradijaciju. Iz mnoštva retrospektivnih i prospektivnih studija jasno je utvrđeno da iradijacija produle preživljenje bolesnika s tumorima SŽS-a (5, 16, 17, 18).

Dugo vremena SŽS je bio smatran relativno rezistentnim na djelovanje ionizirajućega zračenja te je spoznaja da

se radi o vulnerabilnome tkivu otkrivena kasnije nego u slučaju drugih tkiva. Precizno poznavanje odnosa vremena, doze i volumena dopustilo je da se pronađu režimi frakcioniranja koji dopuštaju uporabu radikalne radioterapije uz izbjegavanje njezinih neprihvatljivih posljedica.

Uobičajeno trajanje radikalne radioterapije u liječenju tumora SŽS-a je od 3 do 5 tjedana, dok su uobičajene tumorske doze koje se apliciraju na cijeli mozak oko 3750 cGy u 16 frakcija u 3 tjedna ili 5000 cGy u 25 frakcija tijekom 5 tjedana klasičnim frakcioniranjem po 200 cGy na dan. Na manje volumene mozga moguće je aplicirati i više tumorske doze. Uspoređivanjem različitih režima frakcioniranja radioterapije dolazi se do pojma radiobiološki ekvivalentnih doza, pa je pitanje ukupnoga učinka aplicirane radioterapije funkcija volumena, doze i vremena (19).

Kod tumora kod kojih je izražena sklonost širenju putem cerebrospinalnoga likvora terapija može trajati i do 8 tjedana kada je ciljni volumen za zračenje cijeli SŽS, a ne samo tumorsko ležište.

Kod palijativnoga liječenja tumora SŽS-a radioterapijom uobičajeno trajanje zračenja mozga iznosi 2 tjedna, dok su kod zračenja tumora u kralježničnoj moždini mogući i kraći režimi frakcioniranja.

Optimalni period za počinjanje postoperativne radioterapije u tumora SŽS-a u pravilu je 2-3 tjedna nakon izvršenoga neurokirurškoga zahvata.

Radioterapija se primjenjuje kao samostalan postupak u bolesnika u kojih kirurški zahvat zbog bilo kojeg razloga nije indiciran. Postoperativno se pak ozračuju svi primarni tumori SŽS-a koji pokazuju znakove malignosti i koji nisu mogli biti radikalno odstranjeni (20).

Suvremeni razvitak radioterapijskih uređaja uvodi krajem 90-ih godina u kliničku uporabu u neuroonkologiji stereotaksijsku radioterapiju. Specijalni kolimatori s multiplim listićima montirani na linearni akcelerator omogućuju trodimenzionalno planiranje radioterapije u SŽS-u i konformalnu radioterapiju. Sličan efekat postiže se uz uporabu uređaja "gamma-knife", a ovima tehnikama moguće je aplicirati visoke doze zračenja (primjerice 2500 cGy) jednokratno ili u nekoliko frakcija na vrlo male volumene unutar mozga.

Na ovaj način minimalizira se nepotrebno ozračivanje zdravoga moždanog tkiva unutar SŽS-a i omogućuje visok postotak odgovora.

Za multiple moždane metastaze, uz prethodni uvjet ocjene performance-statusa bolesnika, metoda izbora liječenja u pravilu je radioterapija uz potpurnu terapiju steroidima. Radioterapija u ovih bolesnika nažalost je palijativna, a kod lošeg općeg stanja bolesnik se može liječiti i antiedematoznom terapijom steroidima uz dobru medicinsku njegu s jednakim uspjehom. Dobro se podnose dvotjedni režimi zračenja cijeloga mozga u ukupnoj tumorskoj dozi (TD) od 3000 cGy u 10 frakcija.

U antiedematoznoj terapiji lijek izbora danas je dexamethason u dozama koje se obično kreću u rasponu od 8 do 16 mg na dan, a mogu prema potrebi sezati i do 50 mg dnevno. Kada i velike doze dexametasona ne

uspiju sniziti povećani intrakranijalni tlak, treba razmišljati o upotrebi hipertonične otopine manitola (Manit, PLIVA), ako to dopušta kardiovaskularno stanje bolesnika. Svrha apliciranja manitola je postizanje visokih serumskih koncentracija koje ne prolaze kroz intaktnu krvno-moždanu barijeru, no uzrokuju generaliziranu dehidraciju posebno naglašenu upravo u mozgu inducirano osmotskom diurezom (21, 22).

Nužna nuspojava zračenja mozga je alopecija koja se obično pojavi 2 tjedna nakon početka zračenja i može biti psihički problem za bolesnika, što zahtijeva adekvatnu potporu liječnika. Pri tome je važno naglasiti da do ponovnoga rasta kose dolazi u principu 2 do 4 mjeseca nakon završetka terapije.

## *Prognoza bolesti*

Prognoza u bolesnika s tumorima SŽS-a potpuno je ovisna o patohistološkome nalazu tumora te o stupnju malignosti neoplazme. Benigni tumori SŽS-a imaju u pravilu dobru prognozu ako nisu smješteni na lokalizacijama na kojima samim svojim kompresivnim efektom ugrožavaju vitalne strukture SŽS-a i naravno ako se adekvatno liječe.

## *Razvoj kemoterapije tumora SŽS-a*

Šira klinička uporaba antineoplastičkih lijekova u liječenju primarnih tumora SŽS-a započela je 1970-tih godina i to najprije u bolesnika s recidivom tumora, a kasnije i kao adjuvantna metoda. S vremenom se adjuvantna kemoterapija u pravilu počela indicirati u istim slučajevima u kojima se indicirala i radioterapija, pri čemu su glavni kriteriji u većine autora bili patohistološki nalaz i postojanje rezidualnoga tumora u SŽS-u (23, 24, 25).

Ono što kemoterapiju tumora SŽS-a čini specifičnom a odnosi se na primarne, jednako kao i na metastatske tumore, u ovom području jest postojanje krvno-moždane barijere i pitanje njene propusnosti za pojedine antineoplastične agense, o čemu je u literaturi bilo i određenih kontraverzi (5). Krvno-moždana barijera isključuje neionizirane, hidrofilne molekule promjera većeg od 5 - 7 Å i molekularne težine veće od 180 daltona. Kad lijek jednom prođe kroz kapilare krvno-moždane barijere, on se dalje distribuira po zakonomita difuzije. Zbog tortuoznosti intercelularnih prostora brzina difuzije u mozgu iznosi svega oko 40% brzine difuzije u slobodnoj vodi, dok je brzina difuzije u stanici 25% brzine u vodi. Smatra se da gornja granica molekularne težine agensa koji može prodrijeti kroz krvno-moždanu barijeru iznosi 450 daltona (19).

Budući da gliomi čine 40-50% svih primarnih tumora SŽS-a, a rezultati kirurškoga i radioterapijskoga liječenja ne zadovoljavaju usprkos napretku na tom području u zadnjih 30 godina, prvi citostatici u liječenju tumora SŽS-a pojavili su se upravo kod recidiva malignih glioma.

Derivatima nitrozoureje (BCNU, CCNU i MeCCNU), prema prvima izvješćima o primjeni, postizao se odgovor u 20-51% bolesnika u prosječnome trajanju od 4 do 9 mjeseci. Primjenom BCNU-a postizao se najveći postotak odgovora s najduljim prosječnim trajanjem. Prokarbazin je također davao visok postotak odgovora no s prosječnim trajanjem od svega 5 mjeseci.

Kako su u liječenju drugih tumora postignuti bolji rezultati primjenom polikemoterapije, počela se ova primjenjivati i kod recidiva malignih glioma.

Uskoro su se antineoplastički agensi počeli primjenjivati kao dodatak standardnoj primarnoj terapiji ovih tumora, to jest operaciji i zračenju.

Uloga adjuvantne kemoterapije u terapiji tumora SŽS-a, jednako kao uporaba kemoterapije kod recidiva bolesti predmet je intenzivnoga proučavanja već više od 25 godina.

Već godinama se citostatici adjuvantno široko primjenjuju u primarnom liječenju malignih glioma. Provedene su već i brojne kontrolirane studije koje su pokazale učinak adjuvantno primijenjenih citostatika na dužinu preživljenja (26).

U tablici 1. prikazani su rezultati prospektivnih studija adjuvantne kemoterapije malignih glioma. Walker je u svojoj skupini bolesnika imao prosječno preživljenje od 14 tjedana ako su bolesnici bili liječeni samo kirurškim zahvatom, 18.5 tjedana ako su se liječili operacijom i BCNU-om, 36 tjedana ako su se liječili operacijom i radioterapijom, a 34,5 tjedana ako su bili liječeni operacijom, radioterapijom i BCNU-om. Međutim, potrebno je istaknuti da je najviši postotak 18-mjesečnog preživljenja (19%) bio u grupi bolesnika koji su tretirani operacijom, iradijacijom i adjuvantno BCNU-om (27).

Američka grupa za liječenje tumora mozga imala je podjednake rezultate. Prosječno preživljenje bolesnika koji su bili samo operirani bilo je 17 tjedana, ako su nakon operacije primali BCNU 25 tjedana, ako su operirani i potom zračeni 37 tjedana, a ako su nakon operacije i zračenja primali još BCNU, 40 tjedana. Dakle, postoperativnom primjenom iradijacijske terapije i BCNU-a postiže se najduže prosječno preživljenje (28).

Shapiro je 1980. pokazao da teniposid (VM-26) produljuje medijan preživljenja bolesnika s malignim gliomom ako se doda u adjuvantnoj shemi BCNU-u nakon provedene operacije i zračenja.

Kao što je već u uvodu rečeno, tumori središnjega živčanog sustava su najčešći solidni tumori dječje dobi. Među njima je jedan od najvažnijih meduloblastom.

U svijetu su provedene mnogobrojne randomizirane studije u koje su ušla djeca oboljela od meduloblastoma, malignih ependimoma, kao i ona s inoperabilnim tumorima mezencefalona. Kemoterapija se provodila adjuvantno, uglavnom BCNU-om ili CCNU-om samima ili u kombinaciji s vinkristinom, prokarbazinom i pronisonom, ili PCV shemom (prokarbazin, CCNU, vinkristin). Postignuti rezultati govore u prilog primjene adjuvantne kemoterapije u djece oboljele od navedenih malignih tumora SŽS-a.

## Standardna kemoterapija u liječenju tumora SŽS-a

Na vrhu liste citostatika koji se danas upotrebljavaju u liječenju tumora SŽS-a su ponajprije derivati nitrozoureje, to jest derivati kloro-etil-nitrozourea grupe (CENU) koji ne sadržavaju šećerne komponente (CCNU, BCNU, ACNU). Radi se o grupi spojeva kojih je zajednička topljivost u lipidima, molekularna težina manja od 250 daltona i alkilacija kao način djelovanja. Od citostatika iz ove grupe u širokoj upotrebi danas su još bis-klornitrozourea (BCNU) ili karmustin, cis-klornitrozourea (CCNU) ili lomustin i metil-cis-klornitrozourea (MeCCNU). U istraživačkome radu često se upotrebljava i četvrti predstavnik ove grupe ACNU ili nimustin (3 amino-metil-kloretil-nitrozourea-hidroklorid).

Za BCNU (karmustin) karakteristično je da ima nešto bolju tumorocidnu aktivnost od ostalih članova ove skupine. Od toksičnih nuspojava najizraženija je mijelotoksičnost. Učinak na koštano srž je kumulativan i zahvaća eritrocite, leukocite i trombocite. Za oporavak koštane srži potrebna su najmanje 4 tjedna, te se stoga derivati nitrozoureje primjenjuju u intervalu od 5 do 6 tjedana. Ostale nuspojave lijekova iz ove skupine su pulmonalna fibroza koja može biti fatalna (osobito kod primjene karmustina), zatim optički neuroretinitis i ginekomastija. Postoji evidencija kumulativne toksičnosti ovih preparata, što ograničava dozu i broj ciklusa u terapiji.

CCNU (lomustine) slične je kemijske strukture kao BCNU no ima ciklo-heksilnu skupinu na mjestu jedne od kloroetilnih skupina molekule BCNU. Ova saturirana alkilirajuća skupa čini CCNU mnogo liposolubilniji od BCNU-a. Postoje i podaci iz nekih predkliničkih i kliničkih studija da je CCNU efikasniji od BCNU-a (23). Danas se rabi ponajprije u liječenju primarnih i metastatskih tumora mozga. Prednost mu je u mogućnosti peroralne aplikacije.

MeCCNU (semustine) razlikuje se u kemijskoj strukturi od CCNU-a po tome što je na poziciji 4 ciklo-heksanski prsten metiliran, čime se prevenira 4-hidroksilacija koja se odigrava sa CCNU-om kod prvoga prolaska kroz jetru. MeCCNU je čak liposolubilniji od CCNU-a. U kliničkim studijama MeCCNU je općenito jednako ili manje aktivan od drugih antitumorskih derivata nitrozoureje.

Fotemustin je alkilirajući agens iz skupine derivata nitrozourea koji sadržava fosforno-alaninsku noseću grupu na nitrozourea spoju. Pokazalo se da je aktivan u pretkliničkoj leukemiji i u eksperimentalnim modelima solidnih tumora. U I. fazi kliničkih ispitivanja toksičnost koji limitira dozu je hematološka toksičnost koja je odgođena, kumulativna i ovisna o dozi.

U II. fazi studija gdje su istraživane cerebralne metastaze malignoga melanoma fotemustin primijenjen intravenski dao je objektivni odgovor od 24% (24).

Prokarbazin (Natulan) počeo se davati u kemoterapiji tumora središnjega živčanoga sustava odmah nakon derivata nitrozoureje. To je derivat metilhidrazina i nominalno je inhibitor monoamino oksidaze. Iako nije topiv u lipidima u originalnom obliku (HCl sol) brzo oksidira u

Tablica 1. Rezultati adjuvantne kemoterapije u liječenju malignih glioma, kombinacije monokemoterapije i polikemoterapije sa standardnima primarnima oblicima liječenja (operacijom i zračenjem).

Vrsta studije i lijek	Broj bolesnika	Medijan preživljenja bolesnika (tjedni)	Preživljenje	Komentar	Autor
<b>Prospektivna postoperativna randomizirana</b>			18 mjeseci	* signifikantna je razlika prema kontroli	Walker, 1978. (27)
a) kontrol. skupina kirurška terapija	31	14			
b) BCNU	51	18.5	0%		
c) RT	68	36*	4%		
d) RT + BCNU	72	34.5*	4%		
			19%		
<b>Postoperativna randomizirana</b>					
a) RT	20	35		** signifikantna je razlika medijana preživljenja	Eagan 1979.
b) RT + DAG (dianhidrogalaktilol)	22	67**			
<b>Postoperativna randomizirana</b>					
a) operacija	53	17		*značajna razlika medijana preživljenja	Američka grupa za liječenje tumora mozga Bethesda 1982. (27, 28, 29)
b) operacija + BCNU	51	25*			
c) operacija + iradijacija (5000-6000 rd)	58	37*			
operacija + iradijacija + BCNU	62	40*			
<b>Operacija + radioterapija</b>					
a) BCNU	11	14		*značajna razlika medijana preživljenja	Shapiro 1980. (28)
b) BCNU + Teniposide (VM 26)	10	22*			
<b>Postoperativna randomizirana</b>			10 godina	Rezultati jednaki u obje grupe, kemoterapija nije poboljšala rezultate	Evans 1996.
a) RT	14		36%		
b) RT + CCNU+VCR+ pronizon	22		36%		
<b>Postoperativna postiradijacijska</b>			5 godina	Preživljenje bolje od standarda postop radikalne op. +RT+CT (50-70%)	Needle 1997.
(AB - kombinacija)	19				
A) Karboplatina + VCR			74%		
A) Ifosfamid + Etoposid					
<b>Postoperativna postiradijacijska</b>			5 godina	Preživljenje odgovara preživljenju bez kemoterapije	Robertsson 1998. (28)
a) CCNU+VCR+ Prednison	16		50%		
b) Karboplatina + VCR	16		50%		

lipofilne azo-intermedijarne spojeve koji prolaze kroz krvno-moždanu barijeru. Prokarbazin je također atipični alkilirajući agens. Prednost kod kliničke primjene mu je također peroralna aplikacija. Upotrebljava se najčešće u kombinaciji s drugim citostaticima u terapiji tumora SZS-a no

aktivan je i u monoterapiji, malignih limfoma. Glavne su mu nuspojave izazivanje gastrointestinalnih tegoba i mijelotoksičnosti koja se očituje 2-5 tjedana nakon aplikacije. Pancitopenija, koja ovisi o apliciranoj dozi, najčešći je limitirajući faktor kod primjene, a zbog inhibicije

monoaminooksidaze postoje moguće negativne interakcije s drugima lijekovima uključivši etanol, simpatomimetike i antidepressive. Kod primjene može doći i do pojave alergijskoga osipa koji međutim najčešće ne treba biti uzrokom prekida terapije.

Vinkristin je prirodni biljni alkaloid izoliran iz biljke *Vinca rosea*. To je citotoksičan lijek koji djeluje na mitotsku fazu staničnog ciklusa. Veže se za tubulin što dovodi do poremećaja mikrotubula diobenog vretena. Često dovodi do periferne neuropatije, miješane senzitivno-motoričke (parestezija u prstima ruku i nogu, mišićna slabost, gubitak dubokih tetivnih refleksa, oslabljena propriocepcija, gubitak osjeta dodira). Moguća neuropatija autonomnih živaca dovodi do vazovagalnih ataka opstipacije i paralitičnog ileusa. Vinkristin ima umjeren anti-tumorski učinak kod tumora SŽS-a, a primjenjuje se najviše u liječenju neuroektodermalnih tumora.

Epipodofilotoksin (VM 26) semisintetski je podofilotoksični derivat koji ima visok stupanj topljivosti u lipidima i nisku molekularnu težinu. Posjeduje kemijske karakteristike potrebne za prolaz kroz krvno-moždanu barijeru. Ima citostatsko djelovanje *in vivo* i *in vitro*. Sprečava stanicu da uđe u mitozu i razara stanicu koja se sprema u mitozu. Daje se bolesnicima koji ne podnose preparate nitrosourea ili kod kojih je došlo do progresije nakon terapije preparatima nitrosourea. Komplikacije su anemija i blaga leukopenija. Važno je da ne pokazuje unakrsne rezistencije s nitrosourea preparatima.

Preparati nitrosourea dobro se podnose u kombinacijama s Prokarbazinom i Vincristinom. S obzirom na jednostavnost apliciranja ovakve kombinirane terapije postoji mogućnost njezine ambulantne primjene. Ciklusi se ponavljaju svakih 6 tjedana, što je veliko olakšanje za bolesnike (29-33).

Cisplatin (Cisplatin, PLIVA) (cis-diamin-dikloro-platina) spada u grupu alkilirajućih agenasa. Nakon intravenske administracije brzo se širi u tkiva. Toksičnost je uglavnom hematološka u vidu leukopenije i trombocitopenije, no ove pojave rijetko limitiraju dozu. Gastrointestinalne smetnje u obliku povraćanja su česte i mogu trajati 24-96 sati. Potrebna je agresivna antiemetična terapija. Česte su anoreksija i dijareja. Alopecija i osip su rijetki. Nefrotoksičnost je ovisna o dozi i relativno rijetka ako se provodi adekvatna hidracija i diureza. Budući da je renalna toksičnost kumulativna, pažljiva procjena funkcije bubrega bitna je prije svake doze. Periferne senzorne neuropatije su česte i mogu limitirati dozu (34).

Karboplatina (Carboplatin, PLIVA) također pripada u grupu alkilirajućih agenasa. Nakon intravenske administracije brzo nestaje iz krvotoka. Prateća hidracija nije potrebna. Trombocitopenija limitira dozu i najizraženija je 2-3 tjedna nakon aplikacije. Neutropenija je česta, no ne limitira dozu. Mučnina i povraćanje su također česti, no manje izraženi nego kod cisplatine i lakše se mogu prevenirati antiemeticima. Pojavljuju se 6-12 sati nakon administracije i traju 24 sata (35, 36).

Ifosfamid također je alkilirajući agens koji se slično kao i ciklofosfamid mora aktivirati hepatičnim mikrosomskim

enzimima. Kloroacetaldehidni metaboliti ifosfamida vjerojatno su odgovorni za većinu neurotoksičnih nuspojava. Radi prevencije hemoragijskog cistitisa potrebno je aplicirati uroprotektor (Mesna).

Mijelosupresija je najjače izražena toksičnost koja limitira dozu. Leukopenija je najjače izražena 7-10 dana nakon terapije. Česta su povraćanje i nauzea koji se mogu spriječiti davanjem antiemetika. Pojavljuju se somnolencija, anoreksija, konstipacija. Alopecija je česta.

Uloga Interferona je kontroverzna. Individualno alfa i beta interferoni daju 20% odgovora kod recidivirajućih malignih glioma s medijanom trajanja preživljenja od 20 tjedana.

## *Nove strategije razvitka u liječenju primarnih tumora središnjega živčanoga sustava*

### Poboljšanje učinkovitosti radioterapije

Postoji nesumnjiva korist od iradijacijske terapije u tumora središnjega živčanoga sustava, pa je jedan od ključnih smjerova za poboljšanje učinkovitosti liječenja u ovome području razvitak učinkovitije radioterapije. Konformalna radioterapija, koja je u razvoju, ima cilj omogućiti zračenja većim dozama uz manje ekspaniranje zdravog okolnog tkiva toksičnim učincima zračenja. Opaženo je da je bolja prognoza u bolesnika s malignim gliomima liječenima radioterapijom u kojih postoje mutacije tumorskoga supresorskog gena p53 (35). Ovo se također slaže s opažanjima da se apoptoza inducirana iradijacijom pojavljuje samo u staničnim linijama glioblastoma multiforme koje nose upravo p53 mutacije. Smatra se da nakon zračenja visokim dozama stanice glioblastoma podliježu p53-neovisnoj apoptozi. Ovaj mehanizam izostanka kontrole staničnoga rasta nakon primjene postoperativne radioterapije navodi se kao uzrok intrinzičnoj radiorezistenciji u neuroektodermalnih tumora a isto tako kao uzrok niskom terapijskom indeksu uslijed citotoksičnosti na normalno moždano tkivo (35).

U novije doba ponovno se u literaturi navode podaci o stereotaktičkoj implantaciji radioaktivnog joda <sup>125</sup>I u primarnom liječenju malignih glioma. Iako su rezultati još uvijek kontradiktorni postiže se izrazito poboljšanje preživljenja u grupi bolesnika s lošom prognozom. (anaplastični astrocitom i glioblastom) (34).

### Poboljšanje razumijevanja molekularne patofiziologije tumorske invazije u SŽS i razvitak novih terapija na molekularnoj osnovici

**Čimbenici regulacije rasta i diferencijacije tumora SŽS kao potencijalna terapijska meta.** Danas je poznato da su mnogi proteini koje izlučuju stanice (citokini) ujedno i faktori rasta koji utječu na njihovu proliferaciju, kao i da njihove funkcije ovise o mikrookolišu u kojemu se u

datome trenutku oni nalaze. Rast i diferencijacija regulirani su autokrinim ili parakrinim petljama citokina koji se vežu za specifične receptore. Takve petlje mogu poslužiti kao meta, primjerice kod zaustavljanja rasta nakon protusmjernje ekspresije protein kinaze C u ljudskih glioblastomskih stanica (37).

Faktori rasta koji su od najvećega interesa u tumora SŽS su iz trombocita izvedeni faktor rasta (PDGF), epitelijalni faktor rasta (EGF) te bazični faktor rasta fibroblasta (bFGF). Njihovi receptori pripadaju skupini transmembranskih tirozin-specifičnih protein kinaza.

Stanične linije glije kao i svih iz nje izvedenih tumora izlučuju PDGF te ekspimiraju receptore za PDGF što sugerira autokrinu stimulaciju rasta. Ekspresija receptora za EGF povezana je sa lošom prognozom u glioma, pa je već pokušana uporaba monoklonskih protutijela protiv EGF receptora u kliničkome istraživanju u fazi I / II na žalost bez terapijskoga učinka no uz dobro podnošenje od strane bolesnika (38). Dobro dokumentirani faktori diferencijacije za neurone su također neutrofini (NGF u neuroblastoma, TrkC u meduloblastoma, FGF1 kao ključni faktor u diferencijaciji i preživljenju neurona itd). Protutijela ili neki drugi lijekovi čije djelovanje bi bilo usmjereno prema ovim receptorima svakako bi mogli biti jedan od pravaca razvitka učinkovitijih antineoplastičnih agensa u suvremenoj neuroonkologiji.

**Mehanizmi invazije tumora u SŽS kao mogući ciljevi za gensku terapiju u neuroektodermalnih tumora.** Molekule koja upravljaju adhezijom stanica i transdukcijom prva su linija supresije jednom započete tumorske invazije. Primjerice E-kadhedrini su dio velike obitelji transmembranskih proteina koji se vežu za beta-katenin i dalje na aktin citoskeleta. Jedan od kadhedrina sa eksprecijom u SŽS-u je N-kadhedin, jedna od važnih komponenti stanične membrane. U eksperimentalnih životinja u kojih je povišena razina ekspresije E-kadhedrina, transficirani onkogeni virusi pokazali su manji motilitet i manju invazivnost (39). N-CAM kao transmembranski glikoprotein sa 5 imunoglobulinskih domena u svome ekstracelularnome dijelu također je ekspimiran u neuroektodermalnih tumora, sa velikom raznolikošću svojih izoformi. Opaženo je da je konverzija njegovoga visokosijaliniziranoga u nisko-sijalinizirani oblik kritični događaj u konverziji neuroblastoma u benigni ganglioneurinom, a da u meningeoma visoko-sijalinizirani oblik značajno korelira sa višim stupnjem agresivnosti ponašanja (39). Ovakva otkrića važna su za objašnjenje raznolikosti u biološkome ponašanju ovih tumora SŽS-a te su mogući putokaz za ciljeve buduće terapije koja bi trebala djelovati na molekularnoj razini. Budući da postoje eksperimentalni dokazi osjetljivosti transmembranskih glikoproteina ove skupine na morfo-genetsku regulaciju (NCAM-B, NCAM-C, L1CAM itd.) s humanim osteogeničnim proteinom (hOP-1) iz skupine faktora rasta TGF-beta, ovo predstavlja jedan od mogućih pravaca razvitka genske terapije u neuroektodermalnih tumora (39).

Pored učinaka na međustanične reakcije, mogući pravac razvitka antineoplastičnih agensa u SŽS-u biti će baziran i na razini reakcija stanica tumora i matriksa koji ih

okružuje. Tako je primjerice opisana inhibicija invazije gliomskih stanica uporabom monoklonskih protutijela protiv CD44 ili transfekcijom CD44-specifičnim protusmjernim oligonukleotidom (40).

Čimbenici motiliteta i njihovi receptori također imaju važnu ulogu u mikrosustavu invazije tumora SŽS-a. Efektori koji uvjetuju odgovor na faktore motiliteta uključuju aktinske filamente i mikrotubule, a inhibitori mikrotubulika (MTI) poremećuju ravnotežu izgradnje i razgradnje tubulina. Lijekovi poput kolhicina, primjerice vinka-alkaloidi, uzrokuju razgradnju kompleksa mikrotubula, a Taxol pak dovodi do stvaranja nefunkcionalnih kompleksa mikrotubula. Estramustin interferira pak sa stabilizirajućom funkcijom proteina pridruženih mikrotubulima. Zajednički mehanizam djelovanja ovih različitih antineoplastičnih agensa je u biti anti-invazivnost, što je opaženo i kod gliomskih stanica (40). Glija-specifični elementi citoskeleta (GFAP) progresivno se gube kako raste gradus malignosti astrocitičnih tumora. Stoga se protusmjerna GFAP-transfekcija također pojavljuje kao mogući mehanizam djelovanja genske terapije na invazivnost i rast glioma u skorijoj budućnosti.

Na invazivnost glioma može se utjecati mehanizmom sličnim djelovanju hidralaza u epitelijalnih karcinoma, djelovanjem na litičke enzime serin-proteinaze i metalo-proteinaze. Pozitivna korelacija ekspresije katepsina B sa gradusom malignosti glioma kao i njegova prisutnost u područjima odvijanja same invazije kod glioma visokoga gradusa govori za njegovu važnu ulogu u invazivnosti i angiogenezi. Shodno tome razmatra se uporaba više antineoplastičnih agensa koji bi međudjelovali sa metaloproteinazama.

**Invazija tumora u SŽS i angiogeneza kao mogući terapijski cilj.** Tumorska angiogeneza odlikuje se svojstvom invazije što je bitno za invazivnost samoga tumora. Kod tumora SŽS-a angiogeneza je pokazatelj agresivnosti i može biti potencijalni dobar terapijski cilj. Novi agensi koji se razvijaju sa ciljem djelovanja na angiogenezu imaju citostatičnu a ne citotoksičnu aktivnost.

Angiogeneza kod tumorskoga rasta terapijska je meta više kliničkih ispitivanja faze I. Tri su glavne strategije za anti-invazivna i anti-angiogenična djelovanja: 1. inhibicija stvaranja stimulirajućih čimbenika od strane tumorskih stanica, 2. blokada invazivne aktivnosti i 3. interakcija sa signalom koji upravlja proliferativnom ili invazivnom naredbom. Primjerice karboksiamido-triazol (CAI) interferira sa metabolizmom izmjene kalcijuma na membrani stanica koji je važan za inhibiciju migracije tumorskih stanica, te na taj način inhibira proliferaciju i tumorsku invaziju povezanu sa neovaskularizacijom. AGM-1470 je sintetski analog fumagilina, angio-inhibirajućega produkta sekrecije *Aspergillus fumigatis*-a, koji vjerojatno djeluje na razini blokade staničnoga ciklusa, a koji inhibira bFGF-stimuliranu proliferaciju i migraciju stanica endotela. Talidomid kao poznati teratogeni agens ima snažan anti-angiogenetski učinak (41). Anti-invazivni učinak djelovanjem na inhibiranje protein-kinaze C imaju i safin-gol (faza I kliničko ispitivanje provedeno), UCN-01, te tamoksifen u visokim dozama, što je u tijeku istraživanja i



kod recidivirajućih malignih glioma kao i kod karcinoma prostate (42). Fragmenti ekstracelularnoga matriksa koji imaju direktni angio-regulatorni efekat uključuju endostatin (kolagen) i angiostatin (plazminogen). Angioinhibitori koji se ispituju za potencijalno djelovanja u tumoru SŽS su primjerice trombospodin i av-beta3 integrin.

Detaljno razumijevanje patofiziologije procesa invazivnosti u glioma, kao i njegove povezanosti sa endotelijalnom migracijom i njenom invazivnošću koje karakteriziraju proces neo-angiogeneze, svakako su važni pravci za istraživanja novih, učinkovitijih agensa i metoda liječenja u ovome području onkologije.

## Literatura

- FRAUMENI JF, HOOVER RN, DEVESA SS, KLINLEN LJ. Epidemiology of Cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1997: 150-81.
- PARKIN DM, WHELAN SL, FERLAY J, RAYMOND L, YOUNG J, ed. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII, IARC Scientific Publications No 143. Lyon: IARC, 1997.
- ZULCH KJ. Brain tumours. Their biology and their pathology. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag, 1965.
- RUSELL DS, RUBINSTEIN LJ. Pathology of the tumours in the nervous system. London: Edward Arnold, 1992.
- LEVIN VA, LEIBEL S, GUTIN PH. Neoplasms of the Central Nervous System Section 2, In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott - Raven 1997: 2022-82.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo-sluzba za epidemiologiju: Incidencija raka u Hrvatskoj 1990. Zagreb 1995; bilten br. 15.
- AGUZZI A. Oncogenesis in the Nervous System, In: Mikkelsen T, Bjerkvig R, Laerum OD, Rosenblum M, eds. Brain tumor invasion. New York: Wiley-Liss, 1998: 29-59.
- BIGNER SH, MCLENDON RE, AL-DOSARI N, RASHEED A: Brain Tumors, In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The Genetic Basis of Human Cancer. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1998: 661-70.
- KLEIHUES P, et al. WHO grading system for brain tumours. J Neurosurg Sci 1992; 82: 15-9.
- KLEIHUES P, et al. Pathology of the Central Nervous System Neoplasms. Lyon: IARC 1997.
- GRČEVIĆ N. Istraživanja neuroektodermalnih tumora. Zagreb, Savjet za naučni rad SRH, 1965.
- MURAKAMI M, JAY V, AL-SHAIL E, RUTKA JT. Brain tumors that disseminate along cerebrospinal fluid pathways and beyond, In: Mikkelsen T, Bjerkvig R, Laerum OD, Rosenblum M, eds: Brain tumor invasion. New York: Wiley-Liss 1998: 111-32.
- ŠANTEK F. Biološko ponašanje, histološke osobine i postoperativna radioterapija i kemoterapija ependimoma. Zagreb: Medicinski fakultet, 1997. Magistarski rad.
- LEVIN VA, GUTIN PH, LEIBEL S. Neoplasms of the Central Nervous System, In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles and Practice of Oncology, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co 1993.
- JENA A, RATH GK, RAVICHANDRA R, SAHI UP, KHUSU S. Effect of radiation therapy in human normal brain (white matter) visualised by MR imaging. Magn Reson Imaging 1991;9(6):959-61.
- KARLSON UL, LEIBEL SA, Brain, In: Perez CA, Brady LW: Principles and practice of radiation oncology, 2nd ed. New York: JB Lippincott Co 1992: 515-52.
- SUTTON ML. Adult Central Nervous System. In: Pointon RCP, ed: The radiotherapy of malignant disease, 2nd ed, Berlin, Springer Verlag, 1991.
- HRUSTEK N, MARKULIN-GRGIĆ L, ŠANTEK F. Radioterapija i kemoterapija meduloblastoma, Neurol Croat 1995; 3 (2): 23-34.
- MARKULIN-GRGIĆ L, ŠANTEK F. Effects of radiotherapy

- and chemotherapy on malignant and semimalignant gliomas. In: Rao RS, Deo MG, Sanghvi LD, Mittra I, ed. Proceedings of the XVI International Cancer Congress in New Delhi. Bologna: Monduzzi Editore 1994: 873-6.
20. WOLDEN SL, WARA WM, LARSON DA, et al. Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 943.
  21. RATAIN MJ. Pharmacology of Cancer Chemotherapy, In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott - Raven 1997: 409-11.
  22. JACQUILLAT C, KHAYAT D, BANZET P, et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustin in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer* 1990; 66:1873-5.
  23. MARKULIN-GRGIĆ L. Kemoterapija primarnih i metastatskih tumora središnjega živčanoga sustava, U: Spavent Š, Kolarić K, Dekaris D, Grgić M, ur. Kemoterapija malignih solidnih tumora. Zagreb: Medicinska akademija Zbora liječnika Hrvatske 1982 305-18.
  24. MARKULIN-GRGIĆ L, ŠANTEK F, KRAJINA Z, JADRO-ŠANTEI D. The influence of radiotherapy and chemotherapy on cerebral metastases, *Neurologija* 1995; 39(1): 9-18.
  25. WRIGHT D, DELANEY TF, BUCKNER JC. Treatment of Metastatic Cancer to the Brain, In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1997: 2170-85.
  26. ŠANTEK F, MARKULIN-GRGIĆ L, PODOLSKI P, BUDIŠIĆ Z, RAKUŠIĆ Z.: Radiotherapy and chemotherapy of cerebral metastases, U: Rao RS, Deo MG, Sanghvi LD, Mittra I: Proceedings of the XVI International Cancer Congress in New Delhi. Bologna: Monduzzi Editore 1994: 885-8.
  27. WALKER MD, ALEXANDER E JR, HUNT WE, MacCARTY CS, MAHALEY MS JR, MEALEY J JR, NORELL HA, OWENS G, RANSOHOFF J, WILSON CB, GEHAN EA, STRIKE TA. "Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial." *J Neurosurg*, 49(3);333-43 1978 Sep
  28. WALKER MD, GREEN SB, BYAR DP, ALEXANDER E JR, BATZDORF U, BROOKS WH, HUNT WE, MACCARTY CS, MAHALEY MS JR, MEALEY J JR, OWENS G, RANSOHOFF J 2D, ROBERTSSON JT, SHAPIRO WR, SMITH KR JR, WILSON CB, STRIKE TA. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303(23);1323-9.
  29. LEVIN VA, WILSON CB. Nitrosourea chemotherapy for primary malignant gliomas. *Cancer Treatment report*. 1976; 60 (6):719-24.
  30. SOLERO, CL, MONFARDINI S, BRAMBILLA C, VAGHI A, et al., "Controlled study with BCNU vs. CCNU as adjuvant chemotherapy following surgery plus radiotherapy for glioblastoma multiforme." *Cancer Clin Trials* 1979;2(1):43-8.
  31. CARTER S. Wasserman TH. The nitrosoureas thoughts for the future. *Cancer treatment report* 1976; 60: 389-408.
  32. NEWTON HB, BROMBERG J, JUNCK L, PAGE MA, GREENBERG HS. "Comparison between BCNU and procarbazine chemotherapy for treatment of gliomas." *Journal Neurooncol* 1993; 15(3):257-63.
  33. De ANGELIS. LM BURGER PC. Green SB. Cairncross JG. Malignant glioma who benefits from adjuvant chemotherapy. *Annals of Neurol* 1998; 44(4):691-5.
  34. BURTON E. PRADOS M. New chemotherapy options for the treatment of malignant gliomas (Review). *Current opinion in Oncology* 1999;11(3):157-61.
  35. BORBE R. RIEGER J. WELLER M. Failure of Taxol - based combination chemotherapy for malignant glioma cannot be overcome by G2/M checkpoint abrogators or altering the p53 status. *Cancer Chemotherapy and pharmacology* 1999; 44(3):217-27.
  36. AGUINO VM. FORT DW. KAMEN BA. Carbaplatin for the treatment of children with newly diagnosed optic chiasm gliomas: a phase II study. *Journal of neuro - oncology* 1999; 11(3) 255-9.
  37. AHMAD S, MINETA T, MARTUZA RL, GLAZER RI. Anti-sense expression of protein kinase C-alpha inhibits the growth and tumorigenicity of human glioblastoma cells. *Neurosurgery* 1998; 35:904-9.
  38. STRAGLIOTTO G, VEGA F, STASIECKI P, GROPP P, POISSON M, DELATTRE JY. Multiple infusions of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (EMD 55900) in patients with recurrent malignant gliomas. *Eur J Cancer* 1998; 32A:636-40.
  39. MERZAK A, McCREA S, KOOHECKPOUR S, PILKINGTON GJ. Control of the human glioma cell growth, migration and invasion *in vitro* by transforming growth factor beta1. *Br J Cancer* 1995; 70:199-203.
  40. RUTKA JT, HUBBARD SL, FUKUYAMA K, MATSUZAWA K, DIRKS PB, BECKER LE. Effects of antisense glial fibrillary acidic protein complementary DNA on the growth, invasion and adhesion of human astrocytoma cells. *Cancer Res* 1995; 54:3267-72.
  41. D'AMATO RJ, LOUGHANAN MS, FLYNN E, FOLKMAN J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994;91:4082-5.
  42. COULDWELL WT, HINTON DR, SURNOCK AA, DEGIORGIO CM, WEINER LP, APUZZO MLJ, MASRI L, LAW RE, EWISS MH. treatment of recurrent malignant gliomas with chronic high dose tamoxifen. *Clin Cancer Res* 1996: 2619-22.