

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Josipa Bilandžić

**VRIJEME ČEKANJA NA KIRURŠKO I ONKOLOŠKO LIJEČENJE U
PACIJENATA S TUMORIMA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Gordan Džamonja, dr. med.

Split, srpanj 2017.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Josipa Bilandžić

**VRIJEME ČEKANJA NA KIRURŠKO I ONKOLOŠKO LIJEČENJE U
PACIJENATA S TUMORIMA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA U
KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2016./2017.

Mentor:

Doc. dr. sc. Gordan Džamonja, dr. med.

Split, srpanj 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Općenito o tumorima središnjeg živčanog sustava	2
1.2. Epidemiološke karakteristike	6
1.3. Etiologija	6
1.4. Klinička prezentacija	7
1.5. Dijagnoza	7
1.6. Liječenje	8
1.7. Prognoza tumora SŽS-a	8
1.8. Značaj ranog početka liječenja u bolesnika s malignom bolesti	9
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	11
3. METODE I MATERIJALI	13
3.1. Ustroj i protokol istraživanja	14
3.2. Subjekti istraživanja	14
3.3. Način prikupljanja podataka.....	14
3.4. Statistička analiza	15
4. REZULTATI	16
5. RASPRAVA	24
6. ZAKLJUČCI	31
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	33
8. SAŽETAK.....	38
9. SUMMARY.....	41
10. ŽIVOTOPIS.....	44

Pri pisanju svog diplomskog rada naišla sam na srdačnost i spremnost za pomoć od strane brojnih nastavnika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i drugih djelatnika KBC-a Split.

Stoga ovom prilikom im se želim od srca zahvaliti za sve ono čime su olakšali izradu mog rada. To su redom: moj mentor docent dr.sc. Gordan Džamonja, profesor prim. dr.sc. Ante Tonkić, tajnica odjela za neurologiju gospođa Luca Domazet, moji roditelji, braća i prijatelji.

Unaprijed hvala i poštovanim članovima povjerenstva.

1. UVOD

1.1. Općenito o tumorima središnjeg živčanog sustava

Središnji živčani sustav (*systema nervosum centrale*) sastoji se od mozga (*encephalon*) i kraljezničke moždine (*medulla spinalis*). Mozak se morfološki dijeli na veliki mozak (*cerebrum*), mali mozak (*cerebellum*) i moždano deblo (*truncus cerebri*) (1). Anatomsko-funkcionalni ustroj živčanog sustava čovjeka je iznimno kompleksan te unatoč brojnim znanstvenim istraživanjima koja se o njemu provode i dosadašnjim spoznajama o tome kako pojedini dijelovi funkcioniraju, riječ je i dalje o nedovoljno istraženom području koje predstavlja veliku enigmu. Ako tomu pridodamo činjenicu da je mozak središnja struktura koja upravlja svim svjesnim i nesvjesnim aktivnostima ne čudi što su bolesti živčanog sustava, a posebno tumori ove regije, od posebnog interesa liječnika i znanstvenika, ali isto tako i laika-potencijalnih pacijenata.

Tumori središnjeg živčanog sustava (SŽS) jedinstvena su, heterogena skupina dobroćudnih i zloćudnih novotvorina koje nastaju u svim životnim dobima i zahvaćaju različite dijelove perifernog i središnjeg živčanog sustava (2). U oba spola čine oko 2% svih tumora u odrasloj populaciji i time ne ulaze u deset najčešćih sijela, za razliku u djece gdje su, uz leukemije i tumore kostiju, najčešći, s udjelom oko 20% svih malignih bolesti u djece (3;4). Ono što tumore SŽS-a čini specifičnim je činjenica da su oni svi zloćudni po lokalizaciji, bez obzira na svoj zloćudni potencijal. Naime bilo koji ekspanzivni proces unutar koštanog oklopa u kojem je smješten mozak može uzrokovati pojedinačni neurološki ispad, kvantitativni poremećaj svijesti ili pak smrt (2). Prema tome, iako tumori mozga nisu najčešće novotvorine u odrasloj populaciji, posljedice im mogu biti jako ozbiljne pa otuda i proizlazi njihova važnost (5).

Najčešće se klasificiraju prema TNM-klasifikaciji te Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) na osnovi histološke slike (vrsta stanica, stanična atipija, mitotička aktivnost, proliferacija krvnih žila, stanična nekroza u tumoru). Prema toj klasifikaciji tumori se dijele na I. i II. stupnja koji su niske malignosti, III. stupanj koji se kvalificira kao anaplastični stadij i IV. stupanj koji označuje invazivni maligni tumor. Riječ je o nadasve kompleksnoj skupini novotvorina jer se pri svakoj novoj reviziji klasifikacije, prema SZO, pridodaju novi entiteti (6). Klasifikacija tumora SŽS-a iz 2016. godine predstavlja veliki iskorak u odnosu na klasifikaciju iz 2007. godine (Tablica 1). Prema njoj se uz patohistološke koriste i molekularno/genetski dijagnostički parametri za definiranje različitih tumorskih entiteta. Oznaka Not otherwise specified (NOS) je pridodana tumorima kod kojih nedostaje ili još nema dodatnih molekularnih mogućnosti testiranja pa nisu specifičnije

klasificirani, odnosno nisu klasificirani u određene skupine koje su precizirane molekularnim i drugim genetskim metodama. Klasifikacija kao takva ponajprije donosi novosti u definiranju difuznih glioma, meduloblastoma i drugih embrionalnih tumora te pridodaje nove entitete definirane histološki i molekularno (npr. difuzni astrocitom gradus II i anaplastični astrocitom gradus III sada su podijeljeni s obzirom na to je li izocitrat dehidrogenaza (IDH) divljeg ili mutiranog oblika). Nova klasifikacija predstavlja temelj za poboljšanje kreiranja terapije pacijenata te nudi precizniju kategorizaciju za epidemiološke svrhe koje će dovesti do poboljšanja kvalitete života pacijenata. Također bi trebala olakšati buduće kliničke i eksperimentalne studije (7).

Tablica 1. Prikaz klasifikacije tumora mozga prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji iz 2016. Godine

Difuzni astrocitomi i olidendroglijalni tumori	
Difuzni astrocitom, IDH-mutant	II
Anaplastični astrocitom, IDH-mutant	III
Glioblastom, IDH-divlji tip	IV
Glioblastom, IDH-mutant	IV
Difuzni gliom središnje linije, H3K27M-mutant	IV
Oligodendrogliom, IDH-mutant i 1p/19q-kodirani	II
Anaplastični oligodendrogliom, IDH-mutant i 1p/19q-kodirani	III
Drugi astrocitni tumori	
Pilocitni astrocitom	I
Subependimalni astrocitom gigantskih stanica	II
Pleomorfni ksantoastrocitom	II
Anaplastični pleomorfni ksantoastrocitom	III
Ependimalni tumori	
Subependimom	I
Miksopapilarni ependimom	I
Ependimom	I
Ependimom, <i>RELA</i> pozitivan	II, III
Anaplastični ependimom	III
Drugi gliomi	
Angiocentrični gliom	I
Kordoidni gliom treće klijetke	II
Tumori koroidnog pleksusa	
Papilom koroidnog pleksusa	I
Atipični papilom koroidnog pleksusa	II
Karcinom koroidnog pleksusa	III
Neuronalni ili miješani neuro-glijalni tumori	
Disembrioplastični neuroepitelni tumor	I
Gangliocitom	I
Gangliogliom	I
Anaplastični gangliogliom	III
Displastični gangliogliom malog mozga	I
(Lhermitte- Duclos)	
Dezmoplastični infantilni astrocitom i gangliom	I
Papilarni glioneuronalni tumor	I
Glioneuronalni tumor koji stvara rozete	I

Centralni neurocitom	II
Ekstraventrikularni neurocitom	II
Cerebelarni liponeurocitom	II
Tumori pinelnog parenhima	
Pineocitom	I
Pinealni parenhimalni tumor srednjeg stupnja diferenciranosti	I, II, III
Pineoblastom	IV
Papilarni tumor pinealnog parenhima	II, III
Embrionalni tumori	
Meduloblastom (svi podtipovi)	IV
Embrionalni tumori s višeslojnim rozetama C19MC alterirani	IV
Meduloepiteliom	IV
Tumori zametnih stanica SŽS-a, NOS	IV
Atipični terato/rabdoidni tumor	IV
Embrionalni tumori s rabdoidnim izgledom	IV
Tumori kranijalnih i perifernih živaca	
Schwannom	I
Neurofibrom	I
Perineurinom	I
Maligni tumor perifernih živaca (MPNST)	I, II, III
Meningeomi	
Meningeom	I
Atipični meningeom	II
Anaplastični (maligni) meningeom	III
Mezenhimalni, nemezenhimalni tumori	
Solidni fibrozni tumor/hemangiopericitom	I, II, III
Hemangioblastom	I
Tumori selarne regije	
Kraniofaringeom	I
Tumor granularnih stanica	I
Pituicitom	I
Onkocitom vretenastih stanica	I

Tumori SŽS-a se topografski mogu klasificirati na tumore velikog mozga, malog mozga, produžene moždine, kralježničke moždine i moždanih ovojnica. Osim toga mogu se podijeliti na intrakranijske (85%) i intraspinalne (15%). Tumori se sa obzirom na dob bolesnika mogu podijeliti na tumore dječje i odrasle dobi (8).

1.2. Epidemiološke karakteristike

Tumori mozga mogu biti primarni i sekundarni, tj. metastatski koji su znatno češći (9). Primarni nastaju iz neuroektodermalnog (živčanog tkiva) ili iz moždanih ovojnica (mezodermalni) (9). Oko 75% moždanih tumora je benigne naravi, a ostatak čine maligni tumori. Incidencija moždanih tumora je 8 oboljelih na 100.000 stanovnika, a srednja je životna dob pri postavljanju dijagnoze 55 godina (2, 12). Pojavnost tumora središnjeg živčanog sustava stagnira u muškaraca, dok je u žena u porastu, ali unatoč navedenom dijagnoza ovih tumora se nešto češće postavlja kod muškog spola u odnosu na ženski (2, 10). Izuzetak su meningeomi i neurinomi (10).

1.3. Etiologija

Uzroci tumora SŽS-a su nepoznati. Vjerojatno kao i kod drugih neoplazmi nastaju kao posljedica interakcija naslijeđenih abnormalnosti, genetskih mutacija (delecije tumorsupresorskih gena u Li-Fraumenijeveu i Gorlinovu sindromu), štetnih okolišnih faktora i hormonalnog utjecaja (11). Ipak se samo u 5% slučajeva uočava jasna nasljedna sklonost (npr. familijarna sklonost astrocitoma u Turcotovu sindromu), a u 95% slučajeva riječ je o sporadičnim tumorima. Zračenje, kemijski spojevi poput policikličkih ugljikovodika, polivinil klorida i gume, kao i derivati nitrozoureje samo su neki od štetnih čimbenika koji povećaju rizik nastanka tumora SŽS-a.

1.4. Klinička prezentacija

Simptomi moždanog tumora nastaju zbog destruktivnog djelovanja tumora, njegova rasta i zbog razvoja perifokalnog edema. Glavobolja je inicijalni simptom u trećine bolesnika sa tumorom mozga, a u 70% tumora mozga pojavljuje se tijekom trajanja bolesti. Povraćanje s mučninom ili bez mučnine nastaje zbog porasta intrakranijskog tlaka. Promjena kognitivnog funkcioniranja nastaje u oko 20% bolesnika. Pojavljuju se poremećaji ponašanja, pamćenja te koncentracije, a rjeđe se prezentira poremećajem govora i praksije. Epileptični napadaji se kao prvi simptom moždanog tumora pojavljuju u trećine bolesnika, a u 50-70% bolesnika pojavljuju se u kasnijem tijeku bolesti. Žarišni neurološki simptomi ovise o lokalizaciji tumorskog procesa (12).

1.5. Dijagnoza

Osim detaljne anamneze i neurološkog statusa, u bolesnika s moždanim tumorima heteroanamnestički podatci mogu biti vrlo važni jer tumori mozga često izazivaju promjene u bolesnikovu mentalnom statusu. U bolesnika koji već imaju potvrđenu zloćudnu bolest u drugoj regiji, pozitivan neuroradioloških nalaz najčešći je znak postojanja moždanih presadnica (2). Neuroradiološka dijagnostika provodi se pomoću kompjutorizirane tomografije (CT) s kontrastom ili magnetske rezonancije mozga (MR), uz napomenu da MR ima apsolutnu prednost u prikazivanju parenhima živčanog tkiva, omogućuje uočavanje manjih lezija i preciznije prikazuje granice tumora i okolnog edema. Klasični se MR zasniva na rezonanciji vodika (najčešće u vodi), no u novije se vrijeme primjenjuje i MR-spektroskopija (primjerice rezonancija u laktatu). Ovom se metodom često služimo u slučaju dvojbe o progresiji bolesti. Isto tako nakon završenog liječenja na osnovi metaboličke aktivnosti snimljenog tkiva možemo zaključiti je li riječ o nekrotičnom tkivu ili o recidivu tumora (2). U bolesnika s operabilnim tumorima te tipičnom neuroradiološkom slikom određene vrste tumora prije radikalnog kirurškog zahvata najčešće nije potrebno postavljanje patohistološke dijagnoze biopsijom (2). Stereotaksijska biopsija je dijagnostička metoda prilikom koje se kroz mali otvor na lubanji, pod kontrolom CT-a, MR-a ili ultrazvuka, dolazi do uzorka tkiva tumora te se tako može postaviti definitivna patohistološka dijagnoza tumora. Citološka analiza likvora nužna je u tumora za koje znamo da imaju sklonost diseminaciji

ovim putem (tumori germinativnih stanica, primitivni neuroektodermalni tumori, meduloblastomi, endimomi i limfomi SŽS-a) (2).

1.6. Liječenje

Liječenje tumora mozga uključuje tri osnovna modaliteta: kirurški zahvat, radioterapiju i kemoterapiju, te adekvatno potporno liječenje (2). Ako je moguća potpuna resekcija tumora ne provode se druge vrste liječenja (radioterapija i kemoterapija), no za tumore koji se ne mogu ukloniti u potpunosti potrebno je nadopuniti liječenje radijacijskom terapijom i kemoterapijom (12). Radioterapija je indicirana u većine bolesnika s primarnim tumorima SŽS-a, najčešće nakon kirurškog zahvata, a u inoperabilnih bolesnika provodi se primarna radioterapija. Sa njom se najčešće počinje 3-4 tjedna nakon kirurškog zahvata. Provodi se fracionirana iradijacija mozga vanjskim snopovima zračenja na linearnom akceleratoru (EBRT, *external-beam radiotherapy*). Kod tumora koji imaju sklonost širenju u moždane ovojnice, dolazi u obzir iradijacija čitavog središnjeg živčanog sustava s time da se najviše doze iradijacije usmjere na samo ležište tumora (tzv. *boost* liječenje). Stereotaksijska radiokirurgija (*gamma knife*) metoda je kojom se mogu jednokratno aplicirati visoke doze zračenja na tumor uz minimalno oštećenje okolnog parenhima, no nije prikladna za lezije veće od 3 do 4 cm (2). U bolesnika sa slabo diferenciranim tumorima ordiniranje kemoterapije, obično nakon kirurškog zahvata i radioterapije, produljuje preživljenje. U posljednje vrijeme s uspjehom se primjenjuje konkomitantna kemoradioterapija (temozolomidom). Povećanje preživljavanja bolesnika sa slabo diferenciranim gliomima postiže se i aplikacijom lokalne kemoterapije koja se postavi u područje primarnog tumora za vrijeme kirurškog zahvata. U bolesnika s tumorima niskog stupnja malignosti ordiniranje kemoterapije produljuje preživljenje bez znakova progresije bolesti, a bez učinka na ukupno preživljenje. Preduvjet učinkovitosti citostatika jest njihov prodor kroz krvno-moždanu barijeru. Najviše se rabe derivati nitrozoureje, temozolomid, vinkristin i prokarbazin (2).

1.7. Prognoza tumora SŽS-a

Prognoza bolesti ovisi o više čimbenika: dobi, vrsti tumora, histološkom stupnju tumora, duljini trajanja simptoma, prisutnosti sekundarne epilepsije, hipovaskularnosti tumora, načinu liječenja tj. učinjenog kirurškog zahvata, radioterapije i kemoterapije. Najvažniji čimbenici za preživljenje su histološki tip i stupanj tumora. Benigni tumori imaju u pravilu dobru prognozu, ukoliko ne vrše pritisak na vitalne strukture mozga. Prosječno

preživljenje kod osoba s astroцитomom niskog gradusa (low grade) je oko pet godina, dvije i pol godine kod oboljelih s anaplastičnim astroцитomom te oko godinu dana kod osoba s glioblastomom (12).

1.8. Značaj ranog početka liječenja u bolesnika s malignom bolesti

U većini zemalja Europske Unije se smatra da bi liječenje bolesnika s malignim bolestima, bilo koje lokalizacije, trebalo započeti unutar mjesec dana od postavljanja dijagnoze. Tako je primjerice Vlada Velike Britanije i Walesa postavila konkretne ciljeve kojima treba težiti prilikom liječenja pacijenta sa malignom bolesti, a oni su:

1. ne smije proći dulje od dva tjedna od dolaska pacijenta s mogućom dijagnozom tumora na hitni medicinski prijem do prvog specijalističkog pregleda;
2. ukoliko se dijagnoza potvrdi, terapija treba početi unutar trideset i jednog dana od dogovora liječnika i pacijenta o planu liječenja;
3. dopušteno vrijeme čekanja na terapiju u pacijenata s malignom bolešću od prvog javljanja na hitni medicinski prijem do početka liječenja su šezdeset i dva dana (13).

Nakon spoznaje da postoje države koje su na ovaj način definirale strategiju liječenja bolesnika s malignim bolestima odlučili smo provjeriti postoje li u našoj državi slični planovi i ciljevi. Pregledavajući dostupnu literaturu naišli smo na programe ranog otkrivanja bolesnika s malignim bolestima poput preventivnih programa ranog otkrivanja tumora debelog crijeva, tumora dojke i tumora vrata maternice. Međutim, nismo pronašli niti jedan pisani dokument koji bi strateški definirao ciljeve liječenja bolesnika sa zloćudnim bolestima u Republici Hrvatskoj. Tek je 2015. godine u sklopu predizborne kampanje za redovite parlamentarne izbore u Republici Hrvatskoj od strane tadašnjeg ministra zdravlja, dr. med. dent. spec. Siniše Varge, promoviran program pod nazivom "72 sata".

Osnovna ideja tog programa bila je započeti liječenje pacijenata oboljelih od malignih bolesti unutar 72 sata od postavljanja dijagnoze. Ministar Varga je naveo primjer da se takva praksa već provodi u Institutu za tumore KBC-a Sestre milosrdnice kod oboljelih od raka dojke i debelog crijeva. "To je projekt koji je proizašao iz "Programa plus" i vrlo pomnog praćenja statistike. Otkrilo se da ima prostora i mogućnosti da pacijenti oboljeli od maligne bolesti nakon njezina dijagnosticiranja u roku od 72 sata dobiju potrebnu terapiju-kemoterapiju, radioterapiju ili kiruško liječenje." - izjavio je bivši ministar zdravlja dr. med.

dent. spec. Siniša Varga tijekom konferencije o provedbi preventivnih progama, održane 11. travnja 2015. godine. U svibnju 2015. godine u naše bolnice se uvodi program "72 sata" (14). Pomoćnik tadašnjeg ministra Varge, prof. dr. sc. Dragan Korolija Marinić, je rekao da je od travnja do prosinca 2015. godine na ovakav način zbrinuto 2300 pacijenata u pet hrvatskih kliničkih bolničkih centara (15). Nakon zadnjih redovitih parlamentarnih izbora, početkom 2016. godine ministar zdravstva postaje doc. dr. sc. Dario Nakić. Njegovim dolaskom na funkciju dolazi do ukidanja programa "72 sata". "S tim i bez tog programa netko tko je obolio od maligne bolesti uvijek ima prioritet i počinje se liječiti, odnosno operirati, što prije ako to njegovo zdravstveno stanje dozvoljava. Tako se uvijek radilo u bolnicama, a radit će se i dalje jer je to normalno! Tomu je samo dodano ime što je služilo u predizbornoj kampanji da se stvori dojam kako je prije programa "72 sata" bilo neko dramatično stanje i da su maligni bolesnici dugo čekali liječenje, što nije istina. Ponavljam, to nije poseban program, to je normalno ponašanje i svi maligni bolesnici kod kojih je to moguće operirani su što prije, bilo to za tri ili pet dana, nije bitno, jer je važnije da su operirani kada su za zahvat kvalitetno pripremljeni." – odgovara ministar zdravstva (16). Osim bivšeg ministra Varge na Nakićevu odluku reagirale su i pojedine udruge oboljelih, koje su istaknule važnost što ranijeg početka liječenja pacijenata s malignom bolesti. Za primjer navodim izjavu Vesne Ramljak, predsjednice Udruge Europa Donna. "Od tog dana kad shvatite da imate malignu bolest, za svakog pacijenta je neobično važno da bude obrađen što prije. Ako je nemoguće u ta 72 sata napraviti operaciju, jer naravno, nije kod svih pacijenata to izvedivo, ali je jako važno da se u ta 72 sata u biti zna plan liječenja i sudbina takvog pacijenta koji se osjeća spokojan, koji se osjeća mirnije i bolje, ako zna da će biti operiran vrlo brzo", kazala je Ramljak i dodala da su mnoge žene oboljele od karcinoma dojke prošle kroz ovaj program te da su bile oduševljene njime. Tvrdi kako su se one operirane u roku od tri dana psihički osjećale puno bolje u odnosu na one koje su na liječenje morale duže čekati (15).

Razmišljajući o ovoj problematici moj mentor, doc. dr. sc. Gordan Džamonja, i ja odlučili smo provesti istraživanje u Kliničkom bolničkom centru Split (KBC Split), Klinika za neurologiju, kako bismo ustanovili koliko je zaista potrebno vremena od postavljanja dijagnoze do početka liječenja u pacijenata oboljelih od malignih bolesti središnjeg živčanog sustava.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Osnovni istraživački ciljevi ovog rada su:

1. Procijeniti je li stvarno moguće započeti terapiju u pacijenata s tumorima SŽS-a u KBC-u Split unutar 72 sata od postavljanja dijagnoze.
2. Približno odrediti koje je vrijeme zaista potrebno za početak terapije u KBC-u Split nakon što je pacijentima postavljena dijagnoza tumora SŽS-a.
3. Odgovoriti na pitanja što bi trebalo promijeniti u našem zdravstvenom sustavu kako bi se ubrzao početak liječenja pacijenata sa zloćudnim bolestima.
4. Ustanoviti kolika je pojavnost tumora SŽS-a u KBC-u Split u razdoblju od veljače 2016. do travnja 2017. godine, definirati vrstu pojedinog novootkrivenog tumora te ustanoviti dobnu i spolnu distribuciju tumora.

Prije prikupljanja podataka postavljene su sljedeće hipoteze na osnovu dosadašnjih saznanja iz literature o ovom istraživačkom problemu:

1. Na početak liječenja bolesnici s tumorima SŽS-a u KBC-u Split čekaju dulje od 72 sata nakon postavljanja dijagnoze.
2. Prosječno vrijeme čekanja na početak terapije u bolesnika s tumorima SŽS-a u KBC-u Split je slično onome u drugim zemljama Europske Unije.
3. Najčešći oblik liječenja je kirurško liječenje.
4. Muškarci češće oboljevaju od tumora SŽS-a.
5. Dijagnoza meningeoma se češće postavlja u ženskoj nego u muškoj populaciji.
6. Metastaze su češća vrsta tumora SŽS-a nego što su to primarni tumori.

3. METODE I MATERIJALI

3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje se provelo u Klinici za neurologiju u KBC-u Split. Prema načinu prikupljanja podataka istraživanje je opservacijsko, a prema vremenskoj orijentaciji prospektivno.

3.2. Subjekti istraživanja

Istraživanje je obuhvatilo sve pacijente hospitalizirane u Klinici za neurologiju KBC-a Split kojima je bio dijagnosticiran tumor SŽS-a u razdoblju od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017. godine. Kriterij prema kojem su bolesnici uključeni u studiju jest da im je slikovno-dijagnostičkim metodama (MSCT i/ili MR) bila postavljena dijagnoza novotvorine SŽS-a. Pacijenti su uključeni čak i u slučaju da je dijagnoza tumora postavljena, a kada nije bilo moguće prema radiološkim karakteristikama prikaza tumora razlučiti o kojoj vrsti tumora je riječ ili je taj podatak nedostajao.

Kriterij prema kojem su bolesnici isključeni iz studije jest postavljanje dijagnoze tumora SŽS-a izvan promatranog razdoblja, bez obzira ako je pacijent i bio hospitaliziran u navedenom razdoblju od 2016. do 2017. godine zbog komplikacija svoje osnovne bolesti ili nekog drugog razloga.

3.3. Način prikupljanja podataka

Podatci su prikupljeni pretraživanjem otpusnih pisama svih pacijenata s tumorima SŽS-a koji su u promatranom razdoblju (veljača 2016.-travanj 2017.) boravili u Klinici za neurologiju te smo također prikupili podatke o obliku i vremenu liječenja uvidom u medicinsku dokumentaciju u Klinici za onkologiju KBC-a Split. Kada pretraživanjem medicinske dokumentacije nismo pronašli sve podatke o liječenju pacijenata s tumorima SŽS-a, telefonski smo kontaktirali njih ili njihovu obitelj te saznali oblik odabrane terapije i datum njezinog početka. Kod svih pacijenata kojima je dijagnosticiran tumor SŽS-a prikupili smo sljedeće podatke:

1. opći podatci (ime i prezime, spol, dob, adresa stanovanja, telefonski broj);
2. datum prijema u bolnicu;
3. datum učinjene neuroradiološke obrade (MSCT, MR);
4. datum urađene biopsije kod onih kojima je učinjena;

5. predmnijevani tip tumora sukladno radiološkom nalazu;
6. oblik liječenja;
7. datum otpusta;
8. datum operacijskog postupka;
9. datum početka onkološkog liječenja;
10. datum smrti kod pacijenata koji su preminuli u bolnici.

3.4. Statistička analiza

Podatci prikupljeni tijekom ovog istraživanja uneseni su u prethodno konstruiranu bazu podataka u programu Microsoft Excel 2010. Uzorak se sastoji se od 73 ispitanika (n=73). U ovom diplomskom radu metodama kvantitativne i kvalitativne analize podataka su dokazane ili opovrgnute postavljene hipoteze.

Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli (npr. dob) testirana je Kolmogorov-Smirnov testom. S obzirom da je utvrđeno statističko značajno odstupanje distribucije od teorijski očekivane normalne raspodjele kao mjere centralne tendencije i raspršenja prikazani su medijan i interkvartilno raspršenje.

Statistička značajnost povezanosti dviju nominalnih binarnih varijabli, provjeravana je Fisherovim egzaktnim testom (npr. razlika u spolnoj distribuciji tumora).

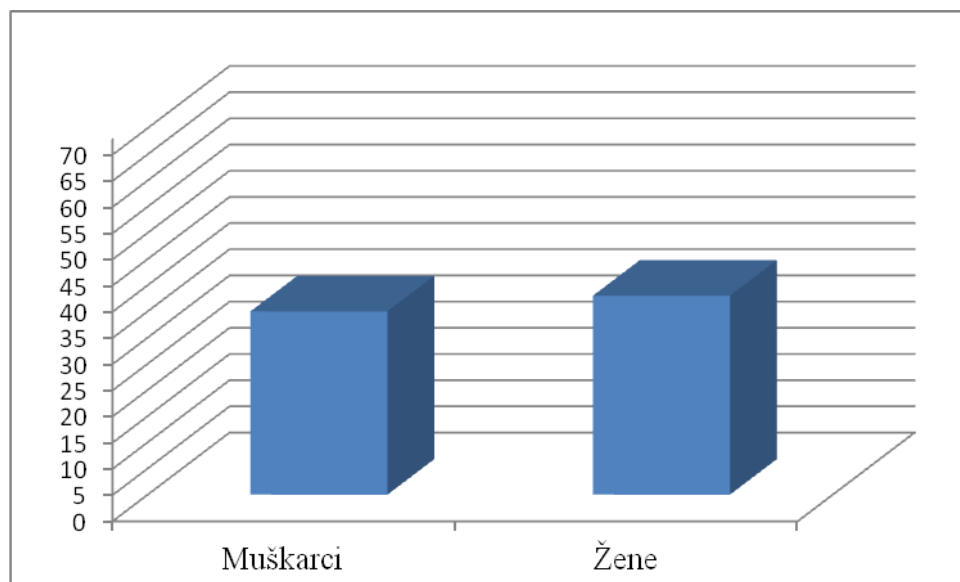
Kod analize razlika srednjih vrijednosti (medijana) na kontinuiranoj varijabli između tri nezavisne kategorije nominalne varijable upotrebljavan je Kruskal-Wallis test, kao post-hoc test korišten je Mann-Whitney U test (npr. razlika u vremenu čekanja terapije između radioterapije, kemoterapije i kemoradioterapije).

Kod analize razlika srednjih vrijednosti (medijana) na kontinuiranoj varijabli između dvije nezavisne kategorije nominalne varijable upotrebljavan je Mann-Whitney U test (npr. razlika u vremenu čekanja na operaciju i onkološku terapiju).

Rezultati su interpretirani na razini značajnosti $P < 0,05$. U svim slučajevima upotrebljavani su dvokračni (engl. two-tail) testovi statističke značajnosti.

4. REZULTATI

U razdoblju od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017. godine u Klinici za neurologiju KBC-a Split bilo je hospitalizirano 73 pacijenata s dijagnozom tumora SŽS-a. Od ukupnog broja pacijenata s tumorom SŽS-a (n=73), njih 35 (47,90%) su bili muškarci, a 38 (52,10%) žene (Slika 1).



Slika 1. Spolna distribucija tumora SŽS-a izračunata brojčano (n=73).

Prosječna dob pacijenata s tumorima SŽS-a (medijan) bila je 65 godina (interkvartilni raspon 58-73 godine).

Od ukupno 73 pacijenta koji su obuhvaćeni našim istraživanjem kod 51 (69,86%) pacijenta je bila postavljena dijagnoza primarnog tumora SŽS-a. Metastaze je imalo 22 (30,14%) pacijenata (Tablica 2).

Najčešća vrsta primarnih tumora SŽS-a dijagnosticirana u KBC-u Split u praćenom razdoblju bili su meningeomi. Oni su nađeni u 20 pacijenta (6 M i 14 Ž) ili 27,40%. Na drugom mjestu prema učestalosti u našoj studiji se nalazi multiformni glioblastom, najčešći maligni i ujedno najmaligniji tumor mozga sa 17 oboljelih (9 M i 8 Ž) ili 23,30%. Na trećem mjestu su ostali tumori iz skupine astrocitoma itd. (Tablica 2).

Tablica 2. Prikaz svih tumora SŽS-a dijagnosticiranih u KBC-u Split u razdoblju od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017. godine.

	n	%
Meningeom	20	27,40%
Multiformni glioblastom	17	23,30%
Gliom	5	6,80%
Anaplastični astroцитom	2	2,70%
Makroadenom hipofize	2	2,70%
Melanom	1	1,40%
Limfom	1	1,40%
Oligodendrogliom	1	1,40%
Koloidna cista 3. moždane komore	1	1,40%
Multipli kavernomi	1	1,40%
Metastaze	22	30,10%

Nismo ustanovili da postoji statistički značajna razlika u pojavnosti primarnih i sekundarnih tumora u odnosu na spol ($P=0,125$; $\chi^2=2,302$) (Tablica 3).

Tablica 3. Prikaz pojavnosti primarnih i metastatskih tumora prema spolu.

		Primarni tumori		Metastaze		P
		N	(%)	n	(%)	
Spol	Muški	21	41,2	14	63,6	0,125
	Ženski	30	58,8	8	36,4	

Kratice: P= statistička značajnost Fisherovog egzaktnog testa

Testirajući hipotezu br. 5 ovoga rada, nismo pronašli statistički značajnu razliku u pojavnosti meningeoma u odnosu na spol ($P=0,199$; $\chi^2=1,850$) (Tablica 4).

Tablica 4. Prikaz distribucije meningeoma obzirom na spol bolesnika u Klinici za neurologiju KBC-a Split u razdoblju od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017. godine.

		Meningeom				P
		Ne		Da		
		n	(%)	n	(%)	
Spol	Muški	28	52,8	6	30	0,199
	Ženski	25	47,2	14	70	

Kratice: P= statistička značajnost Fisherovog egzaktnog testa

Osim pojavnosti, istražili smo učestalost specifičnih oblika liječenja za različite vrste tumora SŽS-a.

Tako smo našli da je neurokirurški liječeno 35 (47,90%) bolesnika, od toga 18 muškaraca i 17 žena. Onkološki je liječeno 14 (19,18%, 10 M i 4 Ž) oboljelih; palijativnom radioterapijom liječeno je 6 pacijenata, kemoterapijom 5 te konkomitantnom kemoradioterapijom 3 pacijenta. Kirurškom radioterapijom (*gamma knife*) liječeno je 5 (6,85%) pacijenata, 2 muškarca i 3 žene. Simptomatski je bilo liječeno 16 (21,90%) pacijenta (Tablica 5).

Tablica 5. Prikaz primjenjenih načina liječenja kod pacijenta s tumorom SŽS-a u Klinici za neurologiju KBC-a Split u razdoblju od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017. godine.

	n	%
Konkomitantna kemoradioterapija	3	4,20%
Smrt	3	4,20%
Kemoterapija	5	6,80%
Gamma knife	5	6,80%
Palijativna radioterapija	6	8,20%
Simptomatska terapija	16	21,90%
Operacija	35	47,90%

Vrijeme čekanja na početak pojedinog oblika terapije u odnosu na datum postavljanja dijagnoze je prikazano u tablici broj 6. Dijagnoza se temeljila na nalazima neuroslikovnih dijagnostičkih pretraga (MSCT/MR).

Tablica 6. Prikaz vremenskog čekanja na terapiju (dani) u pacijenta s tumorom SŽS-a u Klinici za neurologiju KBC-a Split u razdoblju od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017.godine.

	Medijan	(IQR)
<i>Gamma knife</i>	8	(7-8)
Neurokirurški zahvat	14	(9-18)
Palijativna radioterapija	23	(15-29)
Kemoterapija	42	(37-67)
Konkomitantna kemoradioterapija	52	(42-48)
Kirurška+onkološka terapija	15,5	(9,8-27,5)

Kratice: IQR=interkvartilni raspon

Ustanovili smo da se na onkološku terapiju čekalo statistički značajno duže u odnosu na neurokirurški zahvat ($P < 0,001$; $Z = 4,154$; $U = 57,500$) (Tablica 7).

Tablica 7. Prikaz razlike u vremenu čekanja na kiruršku i onkološku terapiju (dani) kod pacijenta s tumorom SŽS-a u Klinici za neurologiju KBC-a Split u razdoblju od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017. godine.

	Medijan	(IQR)	P
Onkološka terapija	39,5	(27-60)	<0,001
Operacija	14	(9-18)	

Kratice: IQR=interkvartilni raspon; P=Mann-Whitney U test

Također smo našli da se statistički značajno kraće čekalo na palijativnu radioterapiju u odnosu na kemoterapiju ($P = 0,030$; $Z = -2,191$; $U = 3,000$).

Opće simptomatsko i potporno liječenje bilo je primijenjeno u 16 (21,92%, 4 M i 12 Ž) pacijenata, onda kada je to bio izbor samih pacijenata ili kada nije bilo medicinskih indikacija za nastavak specifičnog onkološkog ili kirurškog liječenja

Na kraju smo još usporedili postoji li statistički značajna razlika u broju liječenih muškaraca i žena. Broj neliječenih žena je bio veći u odnosu na muškarce. Međutim, nije utvrđena statistički značajna razlika između muškaraca i žena u liječenju tumora ($P = 0,051$; $\chi^2 = 4,081$) (Tablica 8).

Tablica 8. Prikaz razlike u liječenju muškaraca i žena s tumorom SŽS-a u Klinici za neurologiju KBC-a Split u razdoblju od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017.godine.

		Liječenje				P
		Ne		Da		
		n	(%)	n	(%)	
Spol	Muški	4	25	29	53,7	0,051
	Ženski	12	75	25	46,3	

Kratice: P= statistička značajnost Fisherovog egzaktnog testa

Zabilježena su 3 (4,10%) smrtna slučaja za vrijeme boravka u bolnici (2 M i 1 Ž). Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze do smrti bilo je 5 dana (Tablica 9).

Tablica 9. Prikaz vremena koje je proteklo od postavljanja dijagnoze do smrti (dani) kod pacijenta s tumorom SŽS-a u Klinici za neurologiju KBC-a Split u razdoblju od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017.godine.

	Medijan	(IQR)
Vrijeme od dijagnoze do smrti	5	(3-46)

Kratice: IQR=interkvartilni raspon

U 12 pacijenata (16,44%, 8 M i 4 Ž) za definitivnu potvrdu dijagnoze trebalo je uraditi stereotaksijsku biopsiju. Biopsijom je postavljena dijagnoza multiformnog glioblastoma kod 6 pacijenta, presadnice kod 2 pacijenta, a po jedan pacijent je imao patohistološki verificiran meningeom, anaplastični astroцитom, gliom i limfom.

Nakon pozitivnog nalaza biopsije 3 pacijenta su bila operirana, 3 su bila liječena kemoterapijom, 2 konkomitantnom kemoradioterapijom i 1 pacijent kirurškom radioterapijom, a za 3 bolesnika je bila savjetovana simptomatska terapija (sva tri su imala

dijagnozu multiformnog glioblastoma). Pacijenti kojima je urađena biopsija u prosjeku su na početak terapije čekali 24 dana.

5. RASPRAVA

Glavni cilj diplomskog rada bio je ustanoviti koliko vremena prođe od postavljanja dijagnoze do početka terapije u bolesnika s tumorom SŽS-a hospitaliziranih u Klinici za neurologiju KBC-a Split od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017. godine. Uz to prikazali smo još učestalost pojedinih vrsta tumora te dobnu i spolnu razdiobu tumora. Zbog velikog javno-zdravstvenog i medicinskog značaja ove tematike, kako zbog povećane pojavnosti, tako i specifičnosti lokalizacije cerebralnih tumora, svaka studija koja se tim bavi predstavlja vrijedan doprinos u kliničko–istraživačkom radu.

Tijekom promatranog razdoblja, najčešće su dijagnosticirani primarni tumori SŽS-a. U našoj studiji oni su bili dva puta češći od sekundarnih, što nije u skladu s dosadašnjim spoznajama iz literature, gdje se metastatski tumori smatraju i do deset puta učestalijim (17). Moguće objašnjenje takvih rezultata predstavlja činjenica da se značajan broj pacijenata odlučuje za nastavak liječenja u nekoj drugoj ustanovi nakon postavljanja dijagnoze primarnog tumora drugog sijela (npr. karcinoma pluća) pa se u slučaju razvoja metastaza u SŽS-u one evidentiraju u nekoj drugoj klinici. Najčešća dijagnoza, postavljena na temelju radiološkog prikaza, je bila meningeom (n=20). Na drugom mjestu po učestalosti u rezultatima našeg istraživanja nalazi se multiformni glioblastom (n=17). CBTRUS statističko izvješće o primarnim tumorima mozga i kraljezničke moždine u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) za razdoblje od 2009. do 2013. godine također navodi meningeome kao najčešće primarne novotvorine SŽS-a s incidencijom od 8,03/100.000 u usporedbi s incidencijom multiformnih glioblastoma koja iznosi 3,20/100.000 (18).

U razdoblju od 2009. do 2013. godine incidencija za primarne tumore SŽS-a u SAD-u iznosila je 22,36/100.000. Točan broj metastaza se ne zna, budući da se one ne prijavljuju zasebno (18). Usporedimo li ovaj podatak o incidenciji sa incidencijom navedenom u uvodnom dijelu ovog rada (8/100.000) i incidencijom u 2004. godini u SAD-u (18,1/100.000) uočavamo porast trenda oboljelih od tumora SŽS-a (19). Ovakvi rezultati se tumače produljenjem preživljenja nakon postavljanja dijagnoze kao i učestalijim otkrivanjem dobroćudnih tumora SŽS-a (19).

Prema statističkim izvješćima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) incidencija primarnih novotvorina SŽS-a u 2014. godini u Republici Hrvatskoj iznosila je 10,9/100.000. U istom vremenskom razdoblju u KBC-u Split iznosila je 11,0/100.000, što je u skladu s dosadašnjim trendovima u svjetskoj literaturi (11,5/100.000) (20, 21).

Skupina znanstvenika iz Ujedinjenog Kraljevstva (UK) pokušala je ustanoviti je li porast učestalosti ovih tumora stvaran ili je odraz pojave šire dostupnih neuroslikovnih dijagnostičkih metoda te njihove tehnološki veće mogućnosti razlučivanja patoloških promjena u mozgu (22). Zaključili su da unatoč zabilježenom porastu trenda u UK-u, a praćeno je razdoblje od 1975. do 2011. godine, jednoznačan odgovor nije moguće dati i da su potrebna daljnja promatranja i istraživanja (23).

Prosječna dob u kojoj je postavljena dijagnoza tumora SŽS-a u našem istraživanju bila je 65 godina. U Puerto Ricu ona iznosi 52,40 godine, u Gruziji 48,90 godina, a u SAD-u 79,22 godine (24, 25, 26). Smatra se da su prikazane nejednakosti u prosječnoj dobi u kojoj se dijagnosticira zloćudna neoplazma SŽS-a posljedica razlika u organizaciji zdravstvene zaštite, životnom standardu te prosječnoj duljini životnog vijeka. Važnost analiziranja dobi, u kojoj se dijagnoza tumora postavlja, leži u činjenici da ona predstavlja bitan čimbenik o kojem ovisi odgovor moždanih tumora na kemoterapiju (27).

Omjer oboljelih muškaraca i žena je iznosio 47,90% (M) prema 52,10% (Ž). Ovakvi rezultati odgovaraju spoznajama do kojih je došla skupina znanstvenika (Tuškan-Mohar) koji su istraživali regiju Gorskog kotara i Kvarnera u razdoblju od 1977. do 2000. godine. U njihovoj je studiji istaknuto da tumori SŽS-a nastaju s podjednakom učestalošću u oba spola (28). Međutim, pretražujući literaturu pronašli smo istraživanje Murray-a i suradnika koje sugerira da su tumori SŽS-a češći kod žena negoli kod muškaraca (58,0%:42,0%), ali i studiju Bhurgri-ja prema kojoj su muškarci oboljevali češće, tj. omjer oboljelih muškaraca i žena je iznosio 1,6:1 (10, 29). S obzirom na iznesene oprečne podatke iz stručne literature, statistički smo analizirali razliku u pobolu između spolova za primarne i sekundarne tumore te izdvojili i statistički analizirali razliku među spolovima u oboljelih od meningeoma. Nije utvrđena statistički značajna razlika između muškaraca i žena u dijagnozi primarnih i sekundarnih tumora. Meningeomi su bili podvrsta primarnih tumora koja se češće javljala u žena (Ž:M = 70,0%:30,0%), ali ni kod njih nije utvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti između spolova.

Sljedeće parametare koje smo proučavali u ovom istraživanju bili su vrijeme čekanja na početak liječenja nakon postavljanja dijagnoze maligne bolesti SŽS-a i vrsta preporučene terapije. Kirurški je liječeno 35 (47,95%) bolesnika, a onkološki 14 (19,18%); 6 bolesnika je liječeno palijativnom radioterapijom, 5 kemoterapijom i 3 konkomitantnom kemoradioterapijom. Kirurškom radioterapijom (*gamma knife*) je liječeno 5 (6,85%) pacijenta. Simptomatskim pristupom je liječeno 16 oboljelih. Kod 12 (16,44%) bolesnika je

urađena stereotaksijska biopsija radi definitivne patohistološke dijagnoze, a 3 (4,20%) pacijenta su preminula za vrijeme boravka u bolnici.

Slijedeći osnovni cilj ovog istraživanja izračunali smo koliko je vremena proteklo od postavljanja dijagnoze tumora SŽS-a, na temelju radiološkog prikaza (datum učinjenog MSCT/MR-a), do početka liječenja. Prosječno vrijeme čekanja na bilo koji oblik terapije iznosilo je 15,5 dana. Najkraće se čekalo na *gamma knife*, potom na neurokirurški zahvat, palijativnu radioterapiju i kemoterapiju te naposljetku najduže na konkomitantnu kemoradioterapiju. Pacijenti su na početak onkološke terapije čekali 39,5 dana, a na neurokirurški zahvat 14 dana te je ustanovljena statistički značajna razlika između ovih rezultata. Nađena je statistički značajna razlika i između kemoterapije i palijativne radioterapije.

Dobivene rezultate smo usporedili sa rezultatima sličnih istraživanja u drugim zemljama Europe.

Četverogodišnje (2009.-2014.) istraživanje pokazalo je da su londonske kliničke bolničke ustanove ostvarile strateške ciljeve o ranom započinjanju liječenja maligno oboljelih pacijenta koje je definirala Vlada UK-a. Studija je pronašla da je 85% pacijenata, koji su se javili na hitni medicinski prijem (HMP) sa sumnjom da boluju od maligne bolesti, dogovorilo vrstu terapije s liječnikom i započelo liječenje unutar šezdeset i dva dana. Bolesnici u kojih je dijagnosticirana maligna neoplazma bilo koje lokalizacije (96%) započeli su kiruršku terapiju unutar trideset i jednog dana (30).

National Health Service (NHS) u Walesu u vremenskom razdoblju od 2012. do 2014. godine, proučavajući istu problematiku, došao je do sljedećih rezultata: 98% novodijagnosticiranih bolesnika sa malignom bolesti nakon specijalističkog pregleda te 95% oboljelih nakon pregleda na hitnom medicinskom prijemu započelo je kirurško liječenje u predviđenom vremenskom intervalu (31). Pacijenti koji su odlučili odgoditi svoje liječenje i oni kod kojih su bile potrebne dodatne dijagnostičke pretrage za konačnu potvrdu dijagnoze dulje su čekali na početak terapije.

Škotska je prihvatila strateške ciljeve Vlade UK-a koji teže što ranijem postavljanju dijagnoze maligne bolesti i započinjanju liječenja u bolesnika sa zloćudnom bolesti. U škotskim kliničkim bolničkim ustanovama je tijekom 2013. i 2014. godine nakon specijalističkog pregleda 97,40% novodijagnosticiranih pacijenata sa malignom neoplazmom operirano unutar trideset i jednog dana. Pacijenti (93.80%) koji su obrađeni na hitnom

medicinskom prijemu započeli su terapiju unutar šezdeset i dva dana (32). Istraživači u ovoj zemlji su zaključili da kraće vrijeme čekanja na dijagnostičke pretrage i konačan patohistološki nalaz može dovesti do bržeg početka liječenja i nižeg rizika za moguće komplikacije tijekom dogovorene terapije.

U svibnju 2005. godine provedeno je istraživanje u južnoistočnoj Engleskoj o tome koliko se čeka na početak radioterapije u bolesnika sa malignom bolesti. Nađeno je da se na početak radioterapije čekalo od 42 do 65 dana. Nije nađena statistički značajna razlika između muških i ženskih pacijenata koji su liječeni na ovaj način. U 2001. godini prosječno vrijeme čekanja na radioterapiju u pacijenata s tumorima SŽS-a bilo je 35 dana (33).

U Portugalu, 2016. godine, objavljena je retrospektivna studija, koja je istraživala koliki je vremenski period od postavljanja dijagnoze do početka liječenja pacijenta sa dijagnozom tumora glave i vrata u razdoblju od siječnja do prosinca 2012. godine. Prosječno vrijeme čekanja na terapiju iznosilo je 40.5 dana. Najčešći izbor liječenja je bila operacija (45.09%), a zatim radioterapija (27.3%). Na početak liječenja se čekalo kraće kod bolesnika sa dijagnozom tumora nižeg stupnja zloćudnosti u odnosu na tumore višeg stupnja zloćudnosti (34).

Značaj ranog započinjanja terapije u bolesnika s malignim bolestima je prepoznat i u francuskom zdravstvenom sustavu. Na tu temu je u razdoblju od 2008.-2010. godine provedena studija čiji rezultati pokazuju koliko se dugo čekalo na početak terapije u hospitaliziranih pacijenata sa dijagnozom tumora glave i vrata. Prosječno vrijeme, koje je bilo potrebno za definitivnu potvrdu dijagnoze ovog tipa malignoma, iznosilo je 14 dana. Vrijeme koje je proteklo od trenutka postavljanja dijagnoze do početka kirurškog zahvata iznosilo je 35 dana. Na radioterapiju se čekalo 54.5 dana (35).

Studija koju su proveli Seidlitz i suradnici, u Dresdenu, obuhvatila je 369 pacijenata oboljelih od multififormnog glioblastoma. U razdoblju od 2001.-2014. godine prosječno vrijeme čekanja na neurokirurški zahvat kod ovih bolesnika bilo je 27 dana. Medijan vremena čekanja za radioterapiju iznosio je 45 dana (36).

Rezultati retrospektivne studije, provedene u jednoj državnoj i jednoj privatnoj klinici u Brazilu, pokazali su da bolesnici sa dijagnozom multififormnog glioblastoma na postoperacijsku radioterapiju čekaju i do 6 tjedana (37).

U Švedskoj je u periodu od 1992. do 2012. godine dijagnosticiran primarni tumor SŽS-a kod 5939 pacijenata. Oboljeli su na početak neurokirurškog zahvata čekali 20-ak dana. Prosječno vrijeme čekanja na radioterapiju ili konkomitantnu kemoradioterapiju iznosilo je 4-6 tjedana (38).

Nakon gore iznesenih spoznaja o duljini vremenskog perioda od postavljanja dijagnoze do početka liječenja pacijenata s malignim tumorom dolazimo do zaključka da rezultati našeg istraživanja zadovoljavaju kriterije većine zemalja Europske Unije. Iz našeg istraživanja vidljivo je da u KBC-u Split bilo potrebno duplo manje vremena za početak kirurške i onkološke terapije u odnosu na vrijeme čekanja u drugim europskim ustanovama, prethodno prikazanim. U našem istraživanju operacija (47,90%) je bila najčešće odabrana terapija slično kao i u ostalim studijama. Vrijeme čekanja na njen početak iznosilo je 14 dana te se tako uklopila u vremenske okvire čekanja na terapiju u drugim zemljama. Drugi najčešći izbor liječenja bila je palijativna radioterapija (8,20%), na njen početak se u prosjeku čekalo 23 dana te je tako i ona bila u vremenskim okvirima gore navedenih ciljeva Vlade UK, koji teže ranom postavljanju dijagnoze i započinjaju terapije.

Rezultati našeg istraživanja, provedenog u Klinici za neurologiju u KBC-u Split u razdoblju od veljače 2016. do travnja 2017. godine, nažalost nisu potvrdili hipotezu bivšeg ministra zdravlja Republike Hrvatske, dr. med. dent. spec. Siniše Varge, da je moguće, barem kad govorimo o tumorima SŽS-a, započeti terapiju unutar 72 sata od postavljanja dijagnoze. Prosječno vrijeme čekanja na bilo koji oblik terapije u našoj bolnici bilo je značajno dulje od 72 sata. Samo je dvoje pacijenata (1M i 1Ž) bilo operirano jedan dan nakon postavljanja dijagnoze na temelju radiološkog MR prikaza.

Budući da smo zabilježili 3 smrtna slučaja za vrijeme boravka u bolnici odlučili smo provjeriti koliki je uistinu mortalitet kod tumora SŽS-a u Republici Hrvatskoj i Splitsko-dalmatinskoj županiji. Specifični mortalitet za zloćudne novotvorine mozga i središnjeg živčanog sustava u registru o ukupnoj smrtnosti u 2014. iznosio je 0,83%, odnosno ukupno 417 osoba. Isti udio za Splitsko-dalmatinsku županiju za navedeno razdoblje bio je 0,99%, odnosno ukupno 46 osoba je umrlo pod ovom dijagnozom (20). Na globalnoj razini specifični mortalitet za zloćudne novotvorine SŽS-a iznosi 2,30% (21).

Ograničenje ove studije predstavlja u prvom redu postojanje mogućnosti za izvanbolničko postavljanje dijagnoze tumora SŽS-a. Naime, vjerujemo da je pojavnost tumora mozga i kralježničke moždine u populaciji koja gravitira KBC-u Split, kao vodećem

regionalnom centru, moguće i veća od one koju je prikazalo ovo istraživanje. Objašnjenje leži u činjenici što se za neke pacijente dijagnoza tumora SŽS-a postavila u drugim ustanovama u ovom području, drugim klinikama/zavodima/odjelima KBC-a Split ili na samom Hitnom neurološkom prijemu odakle su potom pacijenti upućivani u druge klinike/zavode/odjele KBC-a ili na kućno liječenje, a bez da su bili primljeni u neurološku kliniku. Drugi nedostatak je povezan s retrospektivnim pregledom povijesti bolesti i otpusnih pisama hospitaliziranih bolesnika jer ovisi o načinu vođenja medicinske dokumentacije od strane liječnika koji je zaprimio pacijenta na Hitnom neurološkom prijemu te ordinirajućeg liječnika koji je vodio bolesnika za vrijeme bolničkog liječenja, ali i o iskrenosti pacijenta ili pratnje koja daje podatke. Prisutni su i ostali ograničavajući čimbenici: kratko vremensko razdoblje prikupljanja podataka (14 mjeseci) te malen broj pacijenata (n=73).

Buduće studije koje bi se bavile ovom problematikom trebale bi objediniti veći broj pacijenata kroz duži vremenski period. Time bi njihovi rezultati bili statistički značajniji i vjerodostojnije bi prikazali vrijeme potrebno od postavljanja dijagnoze do početka liječenja. Mi smatramo da bi to bili hvale vrijedni podatci ne samo za naš Klinički bolnički centar ili našu županiju već i na nacionalnoj razini. Podatci o problematici prikazanoj u ovom radu, prikupljeni i obrađeni u četiri vodeća KBC-a u Republici Hrvatskoj, pokazali bi da li pratimo europsku praksu u liječenju maligno oboljelih pacijenata. Isto tako bi ukazali na moguće postojeće nedostatke unutar našeg zdravstva koje trebamo ispraviti te nam dali poticaj da pacijentima s malignom bolesti pružimo što bolju skrb u skladu sa europskim i svjetskim standardima.

Konačno, želimo istaknuti, da će naša studija sigurno pobuditi interes kod kolega koji imaju doticaja s oboljelima od zloćudnih neoplazmi te da će im naši rezultati pokazati da su njihov trud i rad primijećeni te da prema rezultatima ovog istraživanja ne zaostaju za praksom u drugim zemljama Europe. Trebalo bi još napomenuti kako bi bilo zaista lijepo kada bi naša Vlada poput Vlade Ujedinjenog Kraljevstva zakonski i pravno postavila strateške ciljeve unutar kojeg realnog vremena, s obzirom na opremljenost naših bolnica i kapacitet zaposlenika, pacijenti s malignom bolesti moraju biti medicinski detaljno obrađeni i započeti svoju terapiju na razini cijele Republike Hrvatske.

6. ZAKLJUČCI

Iz rezultata ove studije mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Prosječno vrijeme čekanja na kiruršku i onkološku terapiju, u promatranom razdoblju, iznosilo je 15,5 dana.
2. Najkraće se čekalo na radiokirurški zahvat (*gamma knife*), a najduže na konkomitantnu kemoradioterapiju.
3. Utvrđena je statistički značajna razlika između vremena čekanja na kiruršku i onkološku terapiju.
4. Najčešće primijenjena terapija bila je neurokirurški zahvat, a druga po redu palijativna radioterapija.
5. Usporedbom rezultata zaključili smo da prosječno vrijeme čekanja na terapiju u bolesnika s malignom bolesti SŽS-a ne odstupa od prakse u većini europskih zemalja.
6. Ustanovili smo da bolesnici sa tumorima SŽS-a u KBC-u Split nisu započeli terapiju unutar 72 sata od postavljanja dijagnoze.
7. U promatranom četrnaestmjesečnom razdoblju u Klinici za neurologiju KBC-a Split se češće postavljala dijagnoza primarnih u odnosu na metastatske tumore SŽS-a.
8. Najčešći primarni tumor bio je meningeom, a na drugom mjestu se nalazio multiformni glioblastom.
9. U promatranom uzorku nije pronađena statistička značajnost u razlici u ukupnom pobolu od tumora SŽS-a između spolova.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
2. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb 2013. Bilten br. Dostupno na:
http://hzjz.hr/wpcontent/uploads/2013/11/rak_2011.pdf.
4. Konja J. Pedijatrijska onkologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
5. Davis FG, McCarthy BJ, Berger MS. Centralized databases available for describing primary brain tumor incidence, survival, and treatment: Central Brain Tumor Registry of the United States; Surveillance, Epidemiology, and End Results; and National Cancer Data Base. *Neuro Oncol.* 1999;1:205-11.
6. Feiden S, Feiden W. WHOclassification of tumours of the CNS: revised edition of 2007 with critical comments on the typing und grading of common-type diffuse gliomas. *Pathologie.* 2008;29:411-21.
7. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleinheus P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summery [Internet]. Berlin; 2016 [obnovljeno 9. veljače 2016.; citirano 29. ožujka 2017.]. Dostupno na: <http://braintumor.org/wp-content/assets/WHO-Central-Nervous-System-Tumor-Classification.pdf>.
8. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
9. Demarin V, Trkanjec Z. Neurologija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
10. Bhurgri Y, Bhurgri H, Kayani N, Ahmad R, Usman A, Bhurgri A, i sur. Trends and morphology of central nervous system malignancies in Karachi. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12:2013-7.
11. Chahal HS, Stals K, Unterländer M, Balding DJ, Thomas MG, Kumar AV, i sur. AIP mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. *N Engl J Med.* 2011;364:43–50.
12. Binar V i sur. Neurologija za medicinare. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

13. Cancer research UK: Brain, other CNS and intracranial tumours incidence statistics [Internet]. London; 2014 [obnovljeno 6. srpnja 2015.; citirano 6. travnja 2017.]. Dostupno na: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/cancer-questions/waiting-times-for-tests-and-treatment-after-cancer-diagnosis>.
14. Počinje program "72 sata od dijagnoze do terapije" [Internet]. Zagreb; 2015 [obnovljeno 13. travnja 2015.; citirano 4. travnja 2017.]. Dostupno na: <http://vijesti.hrt.hr/279941/u-72-sata-od-postavljanja-dijagnoze-do-terapije>.
15. Korak unazad? Ministar zdravlja ukida program '72 sata' namijenjen oboljelima od raka [Internet]. Zagreb; 2016 [obnovljeno 13. veljače 2016.; citirano 4. travnja 2017.]. Dostupno na: <http://dnevnik.hr/vijesti/hrvatska/ministar-dario-nakic-ukida-program-72-sata---426440.html>.
16. Nakić: Oboljeli od tumora i dalje neće čekati preglede [Internet]. Zagreb; 2016 [obnovljeno 14. veljače 2016.; citirano 4. travnja 2017.]. Dostupno na: <http://www.vecernji.hr/hrvatska/nacic-oboljeli-od-tumora-i-dalje-nece-cekati-preglede-1060206>.
17. Shweikeh F, Bukavina L, Saeed K, Sarkis R, Suneja A, Sweiss F, i sur. Brain Metastasis in Bone and Soft Tissue Cancers: A Review of Incidence, Interventions, and Outcomes. *Sarcoma*. 2014.
18. Ostrom QT, Gittleman H, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro Oncol*. 2016;18(5):1–75.
19. Poter KR, McCarthy BJ, Freels S, Kim Y, Davis FG. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro Oncol*. 2010;12(6):520-7.
20. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak, Izvješća (2014) [Internet]. Zagreb; 2016 [citirano 22. svibnja 2017.]. Dostupno na: <http://hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-zlocudne-bolesti-s-registrom-za-rak/>.
21. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012. Fact Sheets by Population [Internet]. Lyon [citirano 22. svibnja 2017.]. Dostupno na: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
22. Arora RS, Alston RD, Eden TO, Estlin EJ, Moran A, Geraci M, i sur. Are reported increases in incidence of primary CNS tumours real? An analysis of longitudinal trends in England, 1979-2003. *Eur J Cancer*. 2010;46:1607-16.

23. Cancer research UK: Brain, other CNS and intracranial tumours incidence statistics [Internet]. London; 2014 [obnovljeno 6. srpnja 2015.; citirano 6. lipnja 2017]. Dostupno na: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/brain/incidence/uk-brain-and-central-nervous-system-cancer-incidence-statistics>.
24. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro Oncol.* 1999;1:14-25.
25. Gigineishvili D, Gigineishvili T, Tsiskaridze A, Shakarishvili R. Incidence rates of the primary brain tumours in Georgia—a population based study. *BMC Neurol.* 2014;14:29.
26. Murray G, Jiménez L, Báez F, Colón-Castillo LE, Brau RH. Descriptive profile of surgically-confirmed adult central nervous system tumors in Puerto Rico. *P R Health Sci J.* 2009;28:317-28.
27. Grant R, Liang BC, Page MA, et al. Age influences chemotherapy response in astrocytomas. *Neurology.* 1995;45:929-33.
28. Tuskan-Mohar L, Materljan E, Jurjević A, Weiner-Crnja M, Willheim K, Antončić I, et al. Epidemiology of primary central nervous system tumors in the Coast and Gorski Kotar County, Croatia, 1977-2000. *Tumori.* 2004;90:550-5.
29. Urgent two-week referral [Internet]. London; 2017 [obnovljeno 8. veljače 2017.; citirano 18. lipnja 2017.]. Dostupno na: <http://www.londoncancer.org/media/48492/2wk-referral-patient-leaflet.pdf>.
30. Operational Standards for the Cancer Waiting Times Commitments [Internet]. London; 2009 [obnovljeno 30. srpnja 2017.; citirano 18. lipnja 2017.]. Dostupno na: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_103431.pdf.
31. Cancer waiting times [Internet]. Wales; 2009 [citirano 18. lipnja 2017.]. Dostupno na: <https://statswales.wales.gov.uk/Catalogue/Health-and-Social-Care/NHS-Hospital-Waiting-Times/Cancer-Waiting-Times>.
32. Cancer Waiting Times in NHSScotland [Internet]. Scotland; 2017 [citirano 27. lipnja 2017.]. Dostupno na: <http://www.isdscotland.org/Health-Topics/WaitinTimes/Publications/index.asp>.

33. Robinson D, Massey T, Davies E, Jack RH, Sehgal A, H Møller H. Waiting times for radiotherapy: variation over time and between cancer networks in southeast England. *Br J Cancer*. 2005;92(7):1201-8.
34. Castro AF, Febra J, Coelho AM, Rocha M, Lopes S, Gouveia H, Joaquim A, Monteiro F, Mota T, Araujo A. Waiting time to diagnosis and treatment of the head and neck cancer in four institutions in Portugal. *Ann Oncol*. 2016;27(6):988P.
35. Guizard AV, Dejardin O, Launay L, Bara S, Lapôtre-Ledoux B, Babin E, Launoy G, Ligier K. What are the real waiting times for therapeutic management of head and neck cancer: a study in the general population in the north-west of France. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(11):3951-8.
36. Seidlitz A, Siepmann T, Löck S, Juratli T, Baumann M, Krause M. Impact of waiting time after surgery and overall time of postoperative radiochemotherapy on treatment outcome in glioblastoma multiforme. *Radiat Oncol*. 2015;10:172.
37. Loureiro LV, Pontes Lde B, Callegaro-Filho D, Koch Lde O, Weltman E, Victor Eda S, Santos AJ, Borges LR, Segreto RA, Malheiros SM. Waiting time to radiotherapy as a prognostic factor for glioblastoma patients in a scenario of medical disparities. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(2):104-10.
38. Asklund T, Malmström A, Bergqvist M, Björ O, Henriksson R. Brain tumors in Sweden: data from a population-based registry 1999-2012. *Acta Oncol*. 2015;54(3):377-84.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Osnovni cilj rada je bio odrediti vrijeme čekanja na kirurško i onkološko liječenje u bolesnika s dijagnozom tumora središnjeg živčanog sustava koji su bili hospitalizirani u Klinici za neurologiju KBC-a Split u vremenskom razdoblju od veljače 2016. do travnja 2017. godine.

Ispitanci i postupci: Ovo opservacijsko prospektivno istraživanje je provedeno u Klinici za neurologiju KBC-a Split. Obuhvaćena su 73 pacijenata kojima je postavljena dijagnoza tumora SŽS-a u razdoblju od 21. veljače 2016. do 10. travnja 2017. godine. Pretraživanjem povijesti bolesti bolesnika hospitaliziranih u ovom vremenskom periodu u Klinici za neurologiju KBC-a Split, prikupljeni su demografski i klinički podatci o pacijentima. Tijekom istraživanja smo također prikupili podatke o vrsti i vremenu liječenja uvidom u medicinsku dokumentaciju u Klinici za onkologiju KBC-a Split. U slučaju nepotpune medicinske dokumentacije, telefonski smo od pacijenta ili njihove obitelji saznali kojim oblikom terapije su liječeni i kada su je započeli.

Rezultati: Od ukupnog broja oboljelih bilo je 35 muškaraca i 38 žena. Prosječna dob u kojoj se postavljala dijagnoza iznosi 65 godina (min-maks: 24–81 godina). Primarnih tumora je bilo 51, a metastatskih je bilo 22. Najčešća vrsta primarnih tumora SŽS-a u praćenom razdoblju su bili meningeomi, koji su nađeni u 20 pacijenta. Meningeom je češće dijagnosticiran kod žena, ali razlika u odnosu na muškarce nije bila statistički značajna ($P=0,199$; $\chi^2=1,850$). Na drugom mjestu prema učestalosti u našoj studiji se nalazi multififormni glioblastom sa 17 oboljelih. Na trećem mjestu su ostali tumori iz skupine astrocitoma. Osim pojavnosti tumora SŽS-a dijagnosticiranih u Klinici za neurologiju, u istraživanju smo proučavali i specifične oblike liječenja za pojedinu vrstu tumora. Kirurški je liječeno 35, a onkološki je liječeno 14 pacijenata. Kirurškom radioterapijom (gamma knife) liječeno je 5 pacijenata. Prosječno vrijeme čekanja na terapiju bilo je 15,5 dana. Najkraće se čekalo na kiruršku radioterapiju, zatim na operaciju, radioterapiju, kemoterapiju te naposljetku najduže na konkomitantnu kemoradioterapiju. Utvrđena je statistički značajna razlika u vremenu čekanja na onkološku terapiju u odnosu na operaciju ($P<0,001$; $Z=-4,154$; $U=57,500$). Simptomatski je liječeno 16 bolesnika. Nije utvrđena statistički značajna razlika između muškaraca i žena u liječenju tumora ($P=0,051$; $\chi^2=4,081$). Zabilježena su 3 smrtna slučaja za vrijeme boravka u bolnici. Smrt je nastupila u prosjeku 5 dana nakon postavljanja dijagnoze. Kod 12 pacijenata urađena je stereotaksijska biopsija kao definitivna potvrda dijagnoze tumora SŽS-a. Nakon urađene biopsije specifično liječenje je nastavilo 9 bolesnika, te su na terapiju čekali 24 dana.

Zaključci: U navedenom vremenskom razdoblju na kiruršku i onkološku terapiju se u prosjeku čekalo 15,5 dana te je utvrđena statistički značajna razlika između ova dva oblika liječenja, u korist kirurškog liječenja. Najčešće primjenjivana terapija bio je neurokirurški zahvat. Istraživanje je pokazalo da su primarni tumori češći od sekundarnih. Među ženama je bilo više oboljelih, ali statistički neznačajno prema oboljelim muškarcima. Najčešće dijagnosticiran primarni tumor bio je meningeom, a drugi po učestalosti multiformni glioblastom.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: The waiting time for surgical and oncological treatment in patients with diagnosis of central nervous system tumor at Department of neurology, University hospital of Split.

Objectives: The purpose of the study was to determine the waiting time for surgical and oncological treatment in patients with central nervous system tumor diagnosis, who were hospitalized at the Department of Neurology, University hospital of Split, in the period from February 2016 to April 2017.

Patients and methods: This observational prospective study was conducted at the Dept. of Neurology, University hospital of Split. Data about the patients were collected by examining inpatients medical records. The study was continued by collecting data on the type and duration of treatment at Oncology Department, University hospital of Split. In the case of incomplete medical records, additional data were obtained directly from the patients or their families.

Results: Out of the total number of patients, there were 35 males and 38 women. The median age of the diagnosis was 65 years (min-max: 24 - 81 years). There were 51 primary tumors, and 22 metastatic ones. The most common type of primary CNS tumor diagnosed at University hospital of Split, in the follow-up period, was meningioma. They were found in 20 patients. Meningiomas have been diagnosed more frequently in women, but the difference comparing to men was not statistically significant ($P=0,199$; $\chi^2=1,850$). Meningiomas were followed by glioblastoma multiforme, which has been diagnosed in 17 patients. Except of the number and types of CNS tumors diagnosed in the Dept. of Neurology, we have also studied the type of therapy for each patient. Surgical treatment was performed at 35, oncological at 14 patients, and 16 patients were treated symptomatically. Gamma knife procedure was applied for 5 patients. All patients waited for treatment on average for 15.5 days. The shortest waiting time was for the surgical radiotherapy (gamma knife), then follows brain surgery, radiotherapy, chemotherapy and finally concomitant chemoradiotherapy (52 days). Patients treated with oncology procedures waited a statistically significant longer than patients for brain surgery ($p<0,001$; $Z=-4,154$; $U=57,500$). There was no statistically significant difference between men and women in the treatment of tumors ($P=0,051$; $\chi^2=4,081$). Three deaths were recorded during hospital stay. Death occurred on average 5 days after diagnosis. At 12 patients, stereotactic biopsy was performed as a definitive confirmation of the tumor type. Nine patients were treated after obtained biopsy results.

Conclusions: In the aforementioned period, patients with brain tumors waited on average 15.5 days for surgical and/or oncological treatment. Statistically significant difference was found between these two forms of treatment. The most common choice of treatment was surgery. Research has shown that primary tumors were more common than the secondary ones. The most commonly diagnosed primary tumor was meningioma, followed by glioblastoma multiforme.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

IME I PREZIME: Josipa Bilandžić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 19.01.1993., Split, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Republike Hrvatske

ADRESA: Maljkovo 27, 21233 Hrvace, Republika Hrvatska

KONTAKT: +385917291269

E-ADRESA: josipa.bilandzic0000@gmail.com

SPOL: žensko

OBRAZOVANJE:

1999.-2002. : Osnovna škola „Strožanac“, Split

2003.-2007. : Područna škola „Potravlje“, Potravlje

2007.-2011. : Franjevačka klasična gimnazija sa pravom javnosti u Sinju, jezično usmjerenje, Sinj

2011.-2017. : Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

OSOBNJE VJEŠTINE I OSPOSOBLJENOST:

→strani jezici:

-engleski jezik (C1)

-njemački jezik (B1)

→ dobro služenje računalom i Microsoft Office programom

→vozačka dozvola B kategorije