



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika

Toma Misiulytė, VI kursas, 12 gr.

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Kognityvinių funkcijų sutrikimai, sergant glioblastoma
Impairment of Cognitive Functions in Glioblastoma

Darbo vadovas:

Doc. Dr. Giedrė Bulotienė

Katedros ar klinikos vadovas:

Prof. med. dr. Sigita Lesinskienė

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: toma.misiulyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1.	SANTRUMPOS	4
2.	SANTRAUKA	4
3.	SUMMARY	5
4.	ĮVADAS	6
5.	METODIKA.....	8
6.	KLINIKINIO ATVEJO PRISTATYMAS.....	9
7.	LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
7.1	Paplitimas.....	10
7.2	Klasifikacija.....	11
7.3	Rizikos ir apsauginiai veiksniai	12
7.4	Pasireiškimas	13
7.5	Gydymas	14
7.5.1	Chirurgija	14
7.5.2	Radioterapija	15
7.5.3	Farmakoterapija	16
7.5.4	Recidyvo gydymas	17
7.6	Prognozė.....	18
7.7	Kognityvinės funkcijos sergant glioblastoma	18
7.7.1	Kognityvinių funkcijų vertinimas	19
7.7.2	Kognityvinės funkcijos glioblastomos kontekste.....	19
7.8	Gyvenimo kokybė sergant glioblastoma	22
7.9	Įveikimas	23
7.10	Žmonių sergančių glioblastoma poreikiai ir įveikos strategijos	24
7.11	Palaikymo poreikis ir jo šaltiniai	25
8.	REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	27
8.1	Paciento kognityvinių funkcijų įvertinimo analizė	27
8.1.1	Paciento vizualinių erdvinių gebėjimų/vykdomųjų funkcijų įvertinimo analizė	28
8.1.2	Paciento gebėjimo įvardinti įvertinimo analizė	30
8.1.3	Paciento dėmesio įvertinimo analizė.....	31
8.1.4	Paciento kalbinių gebėjimų įvertinimo analizė.....	32

8.1.5 Paciento gebėjimų abstrahuoti įvertinimo analizė	33
8.1.6 Paciento atminties įvertinimo analizė	34
8.1.7 Paciento gebėjimo orientuotis įvertinimo analizė	35
8.2 Paciento subjektyvaus gyvenimo kokybės ir kognityvinių funkcijų įvertinimo analizė.....	36
8.3 Paciento subjektyvaus funkcionavimo, simptomų ir kitų rodiklių įvertinimo analizė.....	37
9. IŠVADOS.....	40
10. REKOMENDACIJOS	41
11. LITERATŪROS SĄRAŠAS	42
12. PRIEDAI	46

1. SANTRUMPOS

MoCA - *Montreal Cognitive Assessment* (Monrealio kognityvinio įvertinimo testas)

EORTC - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacija)

QLQ-C30 - *Quality of Life Questionnaire Core 30* (Gyvenimo kokybės klausimynas 30)

QLQ-BN20 - *Brain Tumor Module 20* (Smegenų navikų klausimynas 20)

MMSE - *Mini-Mental State Examination* (Trumpasis protinės būklės klausimynas)

MRT - Magnetinio rezonanso tomografija

IKS - Intrakranijinis spaudimas

PSO - Pasaulio sveikatos organizacija

HAD - *Hospital Anxiety and Distress Scale* (Depresijos ir nerimo sutrikimų vertinimo instrumentas)

TCGA - *The Cancer Genome Atlas* (Vėžio genomų atlas)

ESTRO - *European Society for Radiotherapy and Oncology* (Europos radioterapijos ir onkologijos draugija)

EANO - *European Association of Neuro-Oncology* (Europos neuroonkologijos asociacija)

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network* (Nacionalinis išsamios vėžio priežiūros tinklas)

TMZ - Temozolomidas

KPS - *Karnofsky Performance Status* (Karnofsky funkcinis statusas)

CBTRUS - *Central Brain Tumor Registry of the United States* (JAV Centrinis smegenų navikų registras)

MGMT - O6-metilguanin-DNR metiltransferazė

5-ALA - 5-aminolevulino rūgštis

2. SANTRAUKA

Glioblastoma – vienas iš agresyviausių ir dažniausiai pasitaikančių pirminių piktybinių galvos smegenų navikų. Nepaisant patobulėjusio gydymo, pacientų gyvenimo trukmė išlieka ribota, todėl ypač svarbu siekti gyvenimo kokybės. Kognityvinis funkcionavimas lemia paciento gebėjimus būti savarankišku, priimti sprendimus, palaikyti kokybiškus socialinius ryšius bei prisitaikyti prie ligos. Deja, Lietuvoje trūksta išsamių tyrimų, nagrinėjančių glioblastomos sukeltus kognityvinių funkcijų pokyčius ir jų sąsajas su ligos eiga, gydymu.

Darbo tikslas – įvertinti konkretaus glioblastoma sergančio paciento kognityvinių funkcijų dinamiką gydymo metu ir sąsajas su subjektyviai suvokiama gyvenimo kokybe. Uždaviniai apima

mokslinės literatūros analizę apie glioblastomą, kognityvinių funkcijų įvertinimą bei jų dinamikos fiksavimą gydymo metu, kognityvinių sutrikimų sąsajas su gyvenimo kokybe ir rekomendacijų pacientams bei jų artimiesiems pateikimą. Taikytas ilgalaikis paciento kognityvinių funkcijų ir gyvenimo kokybės stebėjimas, derinant objektyvius ir subjektyvius vertinimo metodus. Kognityvinių funkcijų pokyčiams įvertinti naudoti Monrealio kognityvinis testas ir Gyvenimo kokybės klausimynai. Tyrimą papildė pusiau struktūruoti interviu su paciento globėja, leidžiantys išsamiau įvertinti kognityvinių funkcijų pokyčius ir jų poveikį kasdieniam paciento gyvenimui.

Ilgalaikis stebėjimas parodė, kad glioblastoma sergančio paciento kognityvinės funkcijos gydymo metu keitėsi dinamiškai. Po chirurginės intervencijos ir chemospindulinės terapijos fiksuotas ryškus, bet laikinas kognityvinių gebėjimų pablogėjimas, ypač abstrahavimo ir vizualinių erdviųjų gebėjimų srityse. Tęsiant gydymą temozolomidu, kognityvinės funkcijos laikinai pagerėjo, tačiau netrukus pradėjo stiprėti nuovargis ir kiti simptomai. Po 12–13 mėnesių nuo diagnozės nustatymo įvykęs ligos recidyvas lėmė reikšmingą kognityvinį nuosmukį, ypač ilgalaikės atminties ir abstrahavimo gebėjimų reikalaujančiose užduotyse. Paciento subjektyvus fizinis, emocinis ir kognityvinis funkcionavimas taip pat palaipsniui blogėjo. Paciento globėja stebėjo atskirų kognityvinių funkcijų sutrikimų apraiškas, kurie nebuvo fiksuoti objektyvaus įvertinimo metu. Šie duomenys rodo, kad kognityviniai pokyčiai yra glaudžiai susiję su gydymo etapais bei ligos progresavimu. Nuosekli jų stebėsena, taikant įvairius įvertinimo metodus, leidžia tiksliau fiksuoti kognityvinius pokyčius bei užtikrinti individualią kompleksinę pagalbą žmogaus kokybiškam gyvenimui palaikyti.

Raktažodžiai: kognityvinės funkcijos, glioblastoma, gyvenimo kokybė, smegenų navikai, kognityvinė disfunkcija

3. SUMMARY

Glioblastoma is one of the most aggressive and prevalent primary malignant brain tumors. Despite advancements in treatment, patient survival remains limited, making the pursuit of quality of life a critical concern. Cognitive functioning plays a key role in determining a patient's ability to maintain independence, make decisions, sustain meaningful social relationships, and adapt to the progression of the disease. However, in Lithuania, there is a lack of comprehensive studies examining glioblastoma-induced cognitive function changes and their relationship with disease progression and treatment.

The aim of this study is to assess the cognitive function dynamics of a glioblastoma patient during treatment and their association with subjectively perceived quality of life. The research objectives include an analysis of scientific literature on glioblastoma, evaluation of cognitive function

and its changes throughout treatment, investigation of the relationship between cognitive impairment and quality of life, and the development of recommendations for patients and their caregivers. A long-term observational study was conducted, integrating both objective and subjective assessment methods. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Quality of Life Questionnaires were employed to evaluate cognitive function changes, while semi-structured interviews with the patient's primary caregiver provided additional insights into cognitive function alterations and their impact on daily life.

Longitudinal observations revealed that the cognitive functions of the glioblastoma patient fluctuated dynamically throughout treatment. A significant but temporary decline in cognitive abilities, particularly in abstraction and visuospatial skills, was recorded after surgical intervention and chemoradiotherapy. During temozolomide treatment, cognitive function showed temporary improvement, although fatigue and other symptoms gradually intensified. Approximately 12–13 months post-diagnosis, tumor recurrence led to a pronounced cognitive decline, especially in long-term memory and abstraction abilities. Subjective assessments of physical, emotional, and cognitive functioning also deteriorated over time. Additionally, the patient's caregiver observed specific cognitive impairments that were not captured through objective testing. These findings highlight the strong link between cognitive changes, treatment phases, and disease progression. Continuous monitoring using a combination of assessment methods is essential for accurately detecting cognitive alterations and ensuring individualized, comprehensive support to maintain the patient's quality of life.

Keywords: cognitive functions, glioblastoma, quality of life, brain tumours, cognitive dysfunction.

4. ĮVADAS

Glioblastoma – tai vienas iš agresyviausių ir dažniausiai pasitaikančių pirminių piktybinių galvos smegenų navikų (1,2). Nors gydymo metodai tobulėja, pacientų gyvenimo trukmė išlieka ribota, todėl vis aktualesnis tampa ne tik išgyvenamumo, bet ir gyvenimo kokybės klausimas (3,4). Vienas iš esminių gyvenimo kokybės aspektų yra kognityvinės funkcijos, lemiančios paciento gebėjimą savarankiškai funkcionuoti, priimti sprendimus, palaikyti socialinius ryšius bei prisitaikyti prie ligos progresavimo (5). Klinikinėje praktikoje dažniausiai dėmesys sutelkiamas į naviko gydymą, o ne į su juo susijusių neurokognityvinių sutrikimų korekciją. Kognityvinių funkcijų pokyčiai glioblastomos eigoje dažnai lieka antriniu arba vėluojančiu aspektu gydymo procese, nors šie sutrikimai tiesiogiai paveikia paciento savarankiškumą bei jo socialinę ir emocinę gerovę nuo pat diagnozės patvirtinimo (6,7).

Lietuvoje trūksta išsamių tyrimų, nagrinėjančių glioblastomos sukeltus progresuojančius kognityvinių funkcijų pokyčius ligos eigoje ir jų sąsajas su taikomu gydymu, todėl nėra sisteminio požiūrio į šių sutrikimų vertinimą bei valdymą klinikinėje praktikoje.

Kognityviniai sutrikimai ne tik apsunkina paciento adaptaciją prie ligos, bet ir sukelia reikšmingų emocinių bei socialinių sunkumų (8). Nepaisant to, psichosocialinė pagalba dažnai nėra integruota į gydymo procesą arba teikiama fragmentiškai, o pacientams ir jų artimiesiems trūksta aiškių, moksliškai pagrįstų rekomendacijų, kaip valdyti sunkumus, susijusius su kognityvinių funkcijų pokyčiais.

Šiame tyrime taikomas kombinuotas metodologinis požiūris, apjungiantis atvejo stebėjimą ir kokybinio tyrimo elementus. Atvejo stebėjimas leidžia detaliai analizuoti paciento kognityvinių funkcijų įvertinimus, pokyčius, jų poveikį kasdieniui veiklai, socialiniams ryšiams ir emocinei gerovei. Kadangi vien tik objektyvūs stebėjimo duomenys ne visada atskleidžia individualią paciento patirties visumą, tyrimas papildytas kokybiniu vertinimu, atliekant interviu su pagrindiniu paciento globėju. Globėjas, kasdien būnantis šalia paciento, gali pateikti vertingų pastebėjimų apie kognityvinių funkcijų sutrikimų apraiškas, veikiančias paciento savarankiškumą, gebėjimą atlikti kasdienes užduotis ir bendravimą su aplinkiniais. Šis metodų derinys leidžia sistemingai ir objektyviai fiksuoti kognityvinių sutrikimų dinamiką, įtraukiant paciento ir jo artimųjų subjektyvius vertinimus. Galima išsamiau įvertinti individualaus paciento kognityvinius sutrikimus, pokyčius bei jų poveikį kasdieniam gyvenimui, psichosocialinei gerovei.

Tikslas –įvertinti glioblastoma sergančio paciento kognityvines funkcijas, jų dinamiką bei sąsajas su jo gyvenimo kokybe gydymo eigoje.

Uždaviniai:

- 1) Išanalizuoti mokslinę literatūrą apie glioblastomą, ir jos įtaką kognityvinėms funkcijoms
- 2) Išsamiai įvertinti konkretaus glioblastoma sergančio paciento kognityvines funkcijas;
- 3) Fiksuoti konkretaus paciento, sergančio glioblastoma, kognityvinių funkcijų dinamiką gydymo etapuose;
- 4) Nustatyti glioblastoma sergančio paciento kognityvinių funkcijų pokyčių sąsajas su gaunamu gydymu ir ligos eiga.

5. METODIKA

Literatūros šaltinių atrankos kriterijai: literatūros apžvalgoje naudoti patikimi ir moksliskai pagrįsti šaltiniai, atrinkti remiantis jų aktualumu, citavimų skaičiumi ir aukštu žurnalo citavimo rodikliu (angl. *impact factor*). Darbe pateikiama informacija iš aukštą citavimo rodiklį turinčių medicininių žurnalų, tokių kaip *The New England Journal of Medicine*, *Nature Reviews Clinical Oncology*, *Neuro-Oncology*, *British Medical Journal* ir kt. Didžioji dalis šaltinių yra ne senesni nei 10 metų, o senesni šaltiniai darbe naudoti dėl juose pateikiamų medicininių teorijų reikšmingumo, vis dar cituojami naujausiuose straipsniuose. Publikacijų paieška vykdyta naudojant tarptautines duomenų bazines *Clinical Key*, *Pubmed (MEDLINE)* ir specializuotą informacijos paieškos sistemą *Google Scholar*. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų kombinacijos anglų kalba: „glioblastoma“, „glioma“, „high-grade glioma“, „prevalence“, „epidemiology“, „classification“, „risk factors“, „protective factors“, „clinical presentation“, „symptoms“, „cognitive impairment“, „cognitive decline“, „cognitive assessment“, „neurocognitive testing“, „MoCA“, „quality of life“, „treatment“, „surgery“, „radiotherapy“, „chemotherapy“, „recurrence“, „prognosis“, „coping“, „coping strategies“, „coping mechanisms“, „coping style“, „psychosocial support“, „caregiver burden“, „social support“, „caregiver stress“, „psychological distress“, „palliative care“, „support needs“, „psychosocial interventions“. Literatūros apžvalgoje remtasi 59 mokslinėmis publikacijomis, kurios buvo reikalingos analizei atlikti.

Šiame tyrime buvo taikomas ilgalaikis paciento kognityvinių funkcijų ir gyvenimo kokybės stebėjimas, apjungiant kiekybinį vertinimą ir kokybinius duomenis, surinktus pusiau struktūruotų interviu metu. Stebėjimas apėmė kiek daugiau nei 11 mėnesių laikotarpį (nuo 2023-12-01 iki 2024-11-16), per kurį buvo atlikti šeši paciento kognityvinių funkcijų ir gyvenimo kokybės įvertinimai, maždaug kas du mėnesius vykstant pas pacientą į namus.

Siekiant stebėti paciento kognityvines funkcijas ir jų sąsają su subjektyvia gyvenimo kokybe buvo pasitelktas Monrealio kognityvinis testas (MoCA), skirtas kognityvinių sutrikimų įvertinimui, ir Europos organizacijos mokslinių tyrimų ir vėžio gydymo (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC*) Gyvenimo kokybės klausimynas QLQ-C30, skirtas onkologinių pacientų gyvenimo kokybės vertinimui; su specifiniu smegenų navikų modulių QLQ-BN20, subjektyviai įvertinančiu kognityvinių funkcijų poveikumą, neurologinių ir kitų simptomų pasireiškimą.

Įvertinimas papildytas kokybiniais tyrimo elementais, atliekant du pusiau struktūruotus interviu su paciento globėja – žmona. Šiuo metodu buvo siekiama išsamiau įvertinti paciento kognityvinių funkcijų pokyčių apraiškas skirtingais ligos etapais. Klausimai buvo formuluojami taip, kad būtų gauta informacija apie paciento kognityvinių funkcijų ypatumus prieš chirurginę naviko rezekciją, stebėjimo eigoje ir paskutinio vertinimo metu. Pusiau struktūruotas interviu formatas

suteikė galimybę iš globėjos gauti detalesnius paciento kognityvinės būklės kaitos pastebėjimus, papildomos informacijos apie paciento kasdienio gyvenimo iššūkius, savarankiškumo mažėjimą bei kitus svarbius aspektus, kurie nebuvo fiksuoti objektyvaus vertinimo metu.

Ilgą laiką stebint atvejį, apjungiant objektyvius kognityvinių funkcijų įvertinimus ir kokybinio vertinimo elementus, buvo siekiama išsamiai įvertinti ir atskleisti konkretaus glioblastoma sergančio paciento kognityvinių funkcijų dinamiką gydymo eigoje, sąsajas su kasdieniais iššūkiais ir gyvenimo gerove.

6. KLINIKINIO ATVEJO PRISTATYMAS

77 m. vyras kreipėsi į gydymo įstaigą dėl progresuojančių neurologinių simptomų. Anamnezės surinkimo metu nustatyta, kad maždaug prieš mėnesį atsirado orientacijos erdvėje sutrikimo apraiškų-pacientas išvažiavo į priešpriešinę eismo juostą ir nepaisė žmonos pastabų, kad veiksmai buvo neteisingi. Artimųjų teigimu, vyras nebesugebėjo tinkamai apsirengti, sugrįžti namo per lietu ir tapo abejingas aplinkai. Kartu buvo pastebėtas galvos svaigimas, skausmas ir sumažėjęs domėjimasis įprastine veikla.

Objektyviai įvertinus būklę, nustatytas klampus mąstymas, lėtas užduočių atlikimo laikas. Pastebėta dalinė dezorientacija erdvėje, reikšmingi trumpalaikės atminties bei gebėjimo įsiminti sutrikimai. Atliktas kognityvinis įvertinimas: protinės būklės mini tyrimas (*Mini Mental. State Examination*) buvo įvertintas 24 balais (maksimalus testo įvertinimas yra 30 balų), laikrodžio piešimo testas - 3 balais (vertinama nuo 0 iki 4 balų). Raumenų jėgos sumažėjimo arba silpnumo nebuvo užfiksuota. Rombergo testas teigiamas (Rombergo pozoje pacientas svyravo).

Siekiant tikslesnio ištirimo, buvo atlikta galvos kompiuterinė tomografija. Tyrimas atskleidė, dešinės pusės momeninėje-pakaušinėje smegenų skiltyse esantį 51 mm ilgio ir 35 mm pločio nehomogeninį naviką, peraugantį dešinio šoninio skilvelio užpakalinį ragą, su plačia perifokaline edema. Vidurio linijos struktūros buvo dislokuotos į kairę apie 5 mm. Kaukolės kaulai, akiduobės ir kitos struktūros patologinių pakitimų nerodė. Buvo skirtas neatidėliotinas chirurginis gydymas - naviko pašalinimas. Hospitalizacijos operacijai metu fiksuota kairė homoniminė hemianopsija, sulėtinta, nestabili eiseną, apsunkintas bendravimas.

Pacientui buvo atlikta kraniotomija, kurios metu pašalintas didelių matmenų išplitęs navikas. Chirurginės rezekcijos radikalumas vertintas kaip geras. Histologinio tyrimo metu patvirtinta IV laipsnio glioblastoma (pagal Pasaulio sveikatos organizacijos kvalifikaciją). Nustatyta TERT geno promotoriaus mutacija. Patvirtintas IDH nemutuotas fenotipas. Mikroskopiškai stebėti smegenų audinio fragmentai, kuriuose difuziškai infiltruojantis navikas formuojamas iš netvarkingai besidėstančių glijos ląstelių su apvaliais, ryškiai polimorfiniais, hiperchrominiais branduoliais.

Pastebėtos dažnos mitozės, taip pat būdingi nekrozės židiniai ir kraujagyslinės glomeruloidinės struktūros, rodančios naviko agresyvumą.

Onkologų chemoterapeutų konsiliumo metu įvertinus paciento būklę, buvo nutarta skirti chemospindulinį hipofrakcionuotą gydymą (suminė dozė- 40,05 Gy.) su temozolomidu, po jo tęsiant gydymą temozolomido monoterapija.

Praėjus 5 mėn. po realizuoto gydymo temozolomido monoterapija naviko progresavimas buvo patvirtintas MRT tyrimu. Nustatyta ūmi išemija dešinės užpakalinės smegenų arterijos baseine, pooperacinė encefalomaliacijos zona su plačia glioze ir edema. Dešinės smilkininės-momeninės srities kontrastą kaupiantys policikliniai susiliejęntys židiniai padidėjo keliais milimetrais, išreikšta hiperperfuzija.

Multidisciplininės komandos konsiliumo metu, įvertinus paciento būklę ir greitą ligos progresavimą po kompleksinio gydymo užbaigimo, nustatyta, kad operacinio ir spindulinio gydymo taikyti negalima. Atsižvelgiant į tai, buvo nuspręsta skirti chemoterapiją lomustinu iki ligos progresavimo arba tol, kol pasireikš ryškios nepageidaujamos reakcijos. Paciento būklei blogėjant, buvo rekomenduotas paliatyvus gydymas.

7. LITERATŪROS APŽVALGA

7.1 Paplitimas

Gliomos sudaro apie 80 % pirminių piktybinių centrinių nervų sistemos navikų (9). Glioblastoma yra dažniausiai diagnozuojamas piktybinis smegenų auglys, sukeliantis daugiausiai mirčių tarp pacientų, sergančių pirminiais smegenų navikais (1).

L. R. Schaff ir I. K. Mellinghof išsamioje literatūros apžvalgoje pateikta, kad pirminių piktybinių smegenų navikų dažnis yra apie 7 atvejai 100 000 gyventojų, iš kurių maždaug 49% sudaro glioblastomos (2). Remiantis Jungtinių Valstijų Centrinio Smegenų Navikų Registro duomenimis (CBTRUS 2012–2016 metų duomenys) glioblastoma yra dažniau diagnozuojamas po 40 metų ir pasiekia didžiausią sergamumą 75–89 metų amžiaus grupėje. Šioje grupėje sergamumas siekia maždaug 16 atvejų iš 100000 gyventojų (10). Lietuvos Vėžio instituto duomenys rodo, kad diagnozuotų piktybinių navikų skaičius Lietuvoje 2017 metais buvo 17273 atvejai. Tai atitinka 610,7 atvejų 100000 gyventojų per metus. Iš šio skaičiaus smegenų navikai buvo diagnozuoti 265 pacientams. Tai atitinka 9,4 atvejų 1000000 gyventojų. Kiek iš šių atvejų buvo diagnozuota glioblastoma, informacijos nėra, tačiau vyrų sergamumas smegenų onkologiniais susirgimais buvo dažnesnis nei moterų ir atitiko atitinkamai 10,1 ir 8,7 atvejo 1000000 gyventojų (11).

7.2 Klasifikacija

Gliomos yra dažniausi pirminiai galvos ir nugaros smegenų navikai. Histologiškai jos turi panašumų su normaliomis glijos ląstelėmis, ir dėl to yra pavadintos pagal šias morfologines savybes. Tačiau šiuo metu tebėra diskutuojama, ar gliomos kilmė siejama su įprastomis glijos ląstelėmis, glijiniais ar neuroniniais pirmtakais, kamieninėmis ląstelėmis ar kitais ląstelių tipais (12). Glioblastoma multiforme gali formuotis dviem skirtingais būdais. Vienu atveju ji gali išsivystyti „*de novo*“, t. y. tiesiogiai smegenų audinyje, be jokio ankstesnio naviko ar ikinavikinės būklės. Ji vadinama pirmine glioblastoma multiforme. Glioblastoma taip pat gali išsivystyti iš anksčiau diagnozuoto žemesnio laipsnio glialinio naviko, kuris transformuojasi į antrinę glioblastomą multiformę. Ši forma pasižymi skirtinga molekuline patogenezė ir dažniausiai vystosi per ilgesnį laikotarpį (13).

Tradiciškai gliomos buvo diagnozuojamos ir klasifikuojamos pagal histopatologinius kriterijus. Pagal 2007 m. Pasaulio sveikatos organizacijos klasifikaciją pagrindinės glijinių navikų grupės buvo astrocitiniai, oligodendroglijaliniai, oligoastrocitiniai, ependiminiai bei mišrūs neuroniniai-glijiniai navikai (12). Navikų grupėms priskiriamas laipsnis, atspindintis didėjančią piktybiškumo lygį. Kiekviena iš šių grupių pasižymi savita prognoze, kuri padeda nustatyti klinikinio gydymo strategijas (9). Glijinių navikų grupės apima: I laipsnio navikus, kaip pilocitinės astrocitomos, pleomorfinės ksantoastrocytomos ir subependiminės didelių ląstelių astrocitomos; infiltruojančias gliomas – II laipsnio oligodendroglijalomas ir astrocitomas; III laipsnio anaplazines oligodendroglijalomas, anaplazines astrocitomas, anaplazines oligoastrocytomas, anaplazines ependimomas; ir IV laipsnio glioblastomas (12).

Pastarųjų dešimtmečių tyrimai gilino žinias apie gliomų biologiją, padėjo atrasti pagrindinius šių navikų genetinius ir molekulinis aspektus. Šie atradimai atnaujino gliomų supratimą, suteikė naujų žinių apie navikų atsiradimą, vystymosi mechanizmus ir progresavimą ir tikslino jų klasifikaciją (12). Remiantis molekuliniiais žymenimis, dviem navikų kategorijoms buvo įvesti reikšmingi pokyčiai 2016 m. atnaujintoje Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) centrinės nervų sistemos (CNS) navikų klasifikacijoje: difuzinėms gliomoms (apimančioms astrocitinius, oligodendroglijalinius navikus ir glioblastomas), bei embrioniniams navikams. Pagal naująją klasifikaciją difuzinėms gliomoms priskiriami astrocitiniai navikai (PSO II ir III laipsnio), oligodendrogliomos (PSO II ir III laipsnio), oligoastrocytomos (PSO II ir III laipsnio) ir glioblastomos (PSO IV laipsnio) (14).

Somatinės mutacijos dviejų IDH izoformų (IDH1 ir IDH2) genuose yra nustatytos įvairiose vėžio rūšyse, įskaitant gliomas (12). Naujojoje klasifikacijoje yra siūloma glioblastomas skirstyti pagal IDH geno mutaciją. Yra išskiriami trys glioblastomos tipai (14):

- su IDH1 arba IDH2 geno mutacija (vadinamos „*IDH mutant*“),

- be IDH mutacijos („*IDH wildtype*“). IDH mutacijos neturinčios glioblastomos smulkiau skirstomos į gigantinių ląstelių glioblastomas, gliosarkomas ir epitelioidines glioblastomas.
- Kitos glioblastomos („*not otherwise specified, NOS*“).

Vėžio genomų atlasas (TCGA, „The Cancer Genome Atlas“) sukūrė molekulinę klasifikacijos sistemą, paremtą genų raiška, pagal kurią glioblastoma skirstoma į mezenchiminį, klasikinį, nervinį ir proneuralinį potipius. Šie potipiai buvo palyginti su normaliomis nervų ląstelėmis, siekiant nustatyti galimą kiekvieno potipio ląstelinę kilmę bei susieti su klinikiniu vaizdu. TCGA (The Cancer Genome Atlas) tyrimų tinklas nustatė, kad glioblastoma dažnai paveikia tris signalinius kelius: receptoriaus tirozino kinazės / Ras / fosfoinozotido-3-kinazės, p53 ir retinoblastomos signalinius kelius. Suaugusiųjų pacientų atveju, receptoriaus tirozino kinazės/Ras/fosfoinozotido-3-kinazės komponentai yra mutavę 88 % glioblastomos atvejų, p53 kelio komponentai – 87 % atvejų, o retinoblastomos kelio komponentai – 78 % atvejų (15).

Šie atradimai gilina žinias apie glioblastomos molekulinį profilį ir atskleidžia nuoseklius genetinius pokyčius bei signalinių kelių sutrikimus. Siekiama šiuos duomenis integruoti į klinikinę praktiką, norint tiksliau identifikuoti prognostinius biomarkerius ir pagerinti pacientų, sergančių glioblastoma, gydymo rezultatus.

7.3 Rizikos ir apsauginiai veiksniai

Daugumai glioblastoma sergančių pacientų neaptinkama jokių specifinių rizikos veiksnių, skatinančių naviko vystymąsi. Tačiau kai kurios retos genetinės ligos (pvz.: pirmo tipo neurofibromatozė, tuberozinė sklerozė, Lyncho ir Li-Fraumeni sindromai) yra siejamos su padidėjusia glioblastomos rizika (16). Mažiau nei 1% glioma sergančių pacientų turi žinomą paveldimą ligą (17). Įtariant paveldimą vėžio sindromą, rekomenduojama pacientą nukreipti pas klinikinį genetiką, kad būtų atlikti papildomi tyrimai dėl glioblastomos, ir paskirta atitinkama priežiūra (16).

Tarp negenetinių rizikos veiksnių vienintelis pripažintas rizikos faktorius yra ankstesnis jonizuojančios spinduliuotės poveikis (18). Radiacijos sukeltas glioblastomos vystymasis paprastai stebimas praėjus keleriems metams po terapinės radiacijos, skiriamos kitam navikui ar ligai gydyti (17). Epidemiologiniai tyrimai nepatvirtina reikšmingos sąsajos tarp mobiliųjų telefonų naudojimo ir smegenų navikų vystymosi rizikos (16). Kitų aplinkos veiksnių (pvz.: vinilo chlorido, pesticidų, rūkymo, naftos perdirbimo ir sintetinės gumos gamybos) reikšminga įtaka gliomų atsiradimui neįrodyta (17). Glioblastomos etiologija nuolatos tyrinėjama, tačiau iki galo nėra išaiškinta. Dauguma jos atvejų atsiranda be aiškiai nustatomų rizikos veiksnių.

Atopinės ligos (pvz.: alergija, astma, egzema ir šienligė) pacientų anamnezėje laikomos apsauginiais veiksniais visiems smegenų navikų tipams išsivystyti (10). Tai patvirtina tarptautinis gliomos atvejo-kontrolės tyrimas. Jo duomenimis, asmenims, turintiems kvėpavimo takų alergijų istoriją, gliomos rizika buvo maždaug 30 % mažesnė nei tiems, kurie tokių alergijų neturėjo (modifikuotas šansų santykis: 0,72, 95 % pasikliauties intervalas: 0,58–0,90). Ši apsauginė sąsaja išliko panaši ir nagrinėjant aukšto laipsnio gliomos atvejus. Astma ir egzema tiriamiesiems statistiškai reikšmingai mažino gliomos riziką (19).

7.4 Pasireiškimas

Pradžioje glioblastoma dažniausiai pasireiškia nespecifiniais simptomais, panašiais į kitų smegenų navikų rūšių ar gerybinių neurologinių sutrikimų simptomus. Dažniausias ankstyvas smegenų navikų simptomas yra galvos skausmas. Galvos skausmai gali būti įvairių rūšių ir dažnai paaštrėja gulint. Šiuos skausmus gali sukelti kosulys ar tam tikri judesiai (16). Tačiau Remiantis Mio Ozawa ir kt. atlikto tyrimo rezultatais, izoliuotas galvos skausmas buvo pripažintas silpnu prognostiniu rodikliu: tik 0,2 % žmonių, pranešusių apie galvos skausmą, iš tikrųjų turėjo smegenų naviką. Galvos skausmo diagnostinė reikšmė ženkliai padidėja, kai jis pasireiškia kartu su kitais simptomais, ypač jaunesniems pacientams. Tam tikri simptomai, pvz., traukuliai, silpnumas ir sumišimas, pasižymi santykinai aukštesne prognostine verte (20). Traukulių priepuoliai pasireiškia net iki 25% pacientų jau pirmoje ligos stadijoje, o vėlesnėse stadijose – net iki 50% pacientų (17). Galvos skausmas pasireiškia beveik 50 % naujai diagnozuotų smegenų navikų atvejų (2).

Siekiant nustatyti galimą smegenų naviko diagnozę, svarbu atsižvelgti į papildomus neurologinius požymius, pvz.: pažinimo sutrikimus ar kitus lydinčius simptomus (20). Jie gali pasireikšti įvairiai, priklausomai nuo naviko dydžio, vietos ir smegenų anatominių struktūrų (17). Sparčiai augantys navikai gali padidinti intrakranijinį spaudimą (IKS), sukeldami pykinimą, vėmimą ar nuovargį. Fizinio ištyrimo metu galima nustatyti papildomą. Laikini IKS padidėjimai gali sukelti epizodinį sąmonės praradimą, kuris gali būti klaidingai palaikytas priepuoliu. Navikai dažnai lemia židininės neurologinės būklės pokyčius, priklausomai nuo naviko lokalizacijos: priekinės skilties navikai gali sumažinti iniciatyvumą bei apsunkinti informacijos apdorojimą. Navikai dominuojančiame pusrutulyje gali sukelti kalbos sutrikimus, o nedominantiniame pusrutulyje – subtilesnius erdvės suvokimo ir konstrukcinės apraksijos simptomus. Anozognozija, t. y. nesugebėjimas atpažinti savo simptomų, taip pat gali lemti uždelstą kreipimąsi dėl simptomų. Dėl ligos plitimo arba padidėjusio IKS gali išsivystyti kaukolės nervų neuropatijos, pasireiškiančios akių pareze, klausos praradimu ar disfagija. Simptomai gali pasireikšti per kelias savaites ar mėnesius (2).

7.5 Gydymas

Naujai diagnozuotos glioblastomos gydymas reikalauja integruotos ir daugiapakopės terapijos. Standartinis gydymas susideda iš chirurginio naviko pašalinimo, po kurio taikoma radioterapija kartu su temozolomidu ir vėliau tęsiama papildoma (adjuvantinė) chemoterapija temozolamidu.

7.5.1 Chirurgija

Chirurginio gydymo tikslas yra pagerinti žmogaus gyvenimo kokybę ir bendrą išgyvenamumą, stabdant naviko progresavimą (21). Glioblastomos navikai dažnai pasižymi invaziniu augimu, pasiekiančiu svarbias smegenų sritis, atsakingas už kalbą, judesių kontrolę ir sensorines funkcijas, todėl visiškas jų chirurginis pašalinimas tampa itin sudėtingas. Dėl didelio infiltracijos lygio net ir pašalinus naviko masę, aplinkinėse smegenų srityse lieka naviko ląstelių, dėl kurių liga neišvengiamai progresuoja arba recidyvuoja (17). Chirurginė intervencija suteikia histologinio ir molekulinio diagnozavimo galimybę, auglio masės poveikio ir steroidų vartojimo mažinimą, neurologinės būklės gerinimą (21).

Operacija atliekama naudojant mikroschirurginius metodus ir modernius įrankius: chirurginę navigaciją su funkciniu MRT arba difuziniu tensoriniu vaizdavimu, intraoperaciniu MRT, ultragarsu, funkcijų stebėseną bei fluorescencinę naviko audinio vizualizaciją, naudojant 5-aminolevulino rūgštį (22). Fluorescencijos pagalba atliekama naviko rezekcija pastaraisiais metais tapo efektyvia technika, padedančia tiksliau pašalinti piktybinius gliomų audinius. Ši technika naudoja 5-aminolevulino rūgštį (5-ALA), kuri skatina fluorescuojančio junginio kaupimąsi naviko ląstelėse. Tai leidžia chirurgams lengviau matyti naviko audinius operacijos metu ir, esant galimybei, juos pašalinti. Kombinuotas 5-ALA fluorescencijos metodas su fotodinamine terapija pailgina išgyvenamumą pacientams, sergantiems pasikartojančia glioblastoma (21). Smegenų žemėlapių sudarymas operacijos metu dirbant su prabudusiu pacientu, pasitarnauja kalbos ir kognityvinių funkcijų išsaugojimui (22).

Rezekcijos apimtį rekomenduojama patikrinti atlikus kontrastinę magnetinio rezonanso tyrimą per 24–72 valandas po operacijos. Nors likusio naviko tūris po operacijos neigiamai veikia gydymo rezultatus, vis dar neaišku, ar rezekcijos apimtis iš tiesų gerina rezultatus, ar navikai, kuriuos įmanoma visiškai pašalinti, turi palankesnę, mažiau piktybinę ligos eigą (23). Navikų biologija gali skirtis: mažiau agresyvių, turinčių IDH geno mutaciją, atvejais dažniau galima pasiekti visišką rezekciją, o IDH mutacijos neturintiems navikams dažniau atliekama tik biopsija. Šie duomenys rodo, kad ilgesnė pacientų išgyvenamumo trukmė siejama ne tik su rezekcijos apimtimi, bet ir naviko tipu. Nepaisant to, siekiama maksimalios chirurginės rezekcijos, atsižvelgiant į turimus techninius išteklius ir individualų paciento klinikinį atvejį (22).

Jei mikrochirurginė rezekcija dėl medicininių priežasčių arba paciento atsisakymo negali būti atlikta, stereotaktinės biopsijos taikymas gali suteikti pakankamai medžiagos histologinei ir molekulinei diagnozei, reikalingai gydymo planavimui (23).

Įvairių chirurginių metodų kombinavimas leidžia sumažinti likusio naviko dydį ir naujų neurologinių pažeidimų ir/ar komplikacijų riziką. Kadangi difuzinių gliomų visiškai išgydyti chirurginiu būdu neįmanoma, pagrindiniu tikslu išlieka - paciento gyvenimo kokybės išsaugojimas bei tolimesnio gydymo proceso palengvinimas (22).

7.5.2 Radioterapija

Riboto lauko radioterapija jau daugiau nei keturis dešimtmečius išlieka standartiniu glioblastomos gydymo metodu, leidžiančiu efektyviau kontroliuoti vietinį naviko augimą, pratęsiant pacientų išgyvenamumą (23). Radioterapijos pradžios laikas ir dozės priklauso nuo prognozinio veiksnio bei specifinio ligos potipio. Radioterapija naudoja jonizuojančiąją spinduliuotę hidroksilo radikalams generuoti, kurie pažeidžia purinų ir pirimidinų bazines, fosfodiesterinius ryšius DNR struktūroje. Tačiau vien radioterapija glioblastomos gydyme naudojama ribotai, nes reikšmingai padidina riziką pakenkti sveikam smegenų audiniui. Didesnis terapinis efektyvumas pasiekiamas, kai radioterapija derinama su chemoterapija (13).

Europos Radioterapijos ir Onkologijos Draugija (ESTRO) ir Europos Neuro-Onkologijos Asociacija (EANO) rekomenduoja taikyti standartinę frakcionavimo schemą, apimančią 60 Gy dozės skyrimą per 30 frakcijų kartu su chemoterapija - kasdieniu temozolomido vartojimu. Ši schema, pasižyminti efektyvumu ir saugumu, yra rekomenduojama jauniems bei geros fizinės būklės pacientams. Vyresnio amžiaus (>65–70 metų) arba silpnesnės sveikatos pacientams prioritetą teikiamas trumpesnėms hipofrakcionuotoms schemoms, kurios ne tik sutrumpina gydymo trukmę, bet ir pagerina jo toleravimą. Pavyzdžiui, 40,05 Gy dozė, skiriama per 15 frakcijų (po 2,67 Gy), yra įgyvendinama per 2–3 savaites, o 34 Gy per 10 frakcijų (po 3,4 Gy) yra pritaikoma pacientams, turintiems sudėtingesnę prognozę. Ypač trumpa 25 Gy schema per 5 frakcijas (po 5 Gy) tinka vyresnio amžiaus pacientams su mažesniais navikais ar ribotomis gydymo galimybėmis. Šios alternatyvios schemos užtikrina terapinį lankstumą ir leidžia maksimaliai pritaikyti gydymą pagal individualius paciento poreikius (24).

Radioterapija tam tikrais atvejais gali būti neskiriama, ypač jei nustatytas MGMT (O6-metilguanin-DNR metiltransferazė) promotoriaus metilinimas, kuris yra svarbus biologinis glioblastomos žymuo. Šis metilinimas siejamas su didesniu jautrumu temozolomidui, todėl tokiais atvejais rekomenduojama taikyti vien tik gydymą temozolomidu. Toks sprendimas leidžia sumažinti pacientų organizmui tenkančią spindulinės terapijos naštą, išlaikant gydymo efektyvumą, ir yra ypač

naudingas vyresnio amžiaus pacientams ar tiems, kurių bendra būklė riboja galimybę taikyti kombinuotą terapiją. Šis asmeniniams paciento poreikiams pritaikytas gydymo metodas išryškina molekulinį naviko charakteristikų svarbą, siekiant sukurti veiksmingiausią terapijos planą (23).

7.5.3 Farmakoterapija

Farmakologinis gliomų gydymas reikalauja kruopštaus paciento sveikatos būklės įvertinimo. Prieš pradėdant gydymą ir jo metu būtina užtikrinti, kad kraujo, kepenų ir inkstų funkcijos rodikliai išliktų normos ribose, o pacientas neturėtų sunkių plaučių ar širdies ligų, infekcijų. Dauguma pacientų, sergančių gliomomis, tam tikru ligos metu gauna gydymą alkilinančiais vaistais (22).

Temozolomidas yra standartinis gydymo pasirinkimas daugumai pacientų, sergančių glioblastoma (25). Tai geriamas DNR alkiliantis preparatas, gebantis prasiskverbti pro kraujo-smegenų barjerą (22). Jis jungiasi prie DNR molekulės, pridėdamas alkilo grupę (anglies ir vandenilio atomų grandinę) prie DNR bazių. Šis procesas pažeidžia DNR struktūrą ir funkciją, trikdydamas jos gebėjimą tinkamai replikuotis arba transkribuoti genetinę informaciją. Dėl šių pažeidimų ląstelės negali dalytis ir dažniausiai žūva (26). Temozolomidas skiriamas kartu su radioterapija (75 mg/m² kasdien), po kurios taikoma šešių ciklų palaikomoji chemoterapija (150–200 mg/m², skiriama 5 dienas per 28 dienų intervalą) (25). Dažniausias vaisto šalutinis poveikis yra mielosupresija, kuri sukelia trombocitopeniją. Temozolomido nauda labiausiai pasireiškia pacientams, kurių navikai turi MGMT promotoriaus metilinimą, sumažinantį DNR taisymo fermento aktyvumą ir padidinantį naviko jautrumą alkilinančiam gydymui. Nėra įrodymų, kad dozavimo keitimas ar gydymo pratęsimas ilgesniam nei šešių mėnesių laikotarpiui pagerintų pacientų išgyvenamumą (23).

Nitrozokarbamidų klasės alkilinančios medžiagos, pvz.: lomustinas, karmustinas, nimustinas ir fotemustinas, taip pat gali būti skiriamos pacientams, sergantiems glioblastoma (13). Skirtingai nei temozolomidas, jos sukelia uždelstą (4–6 savaitių) leukopeniją ir trombocitopeniją, kurios dažnai yra kumuliacinės. Šios komplikacijos gali lemti gydymo pertraukimus, dozės mažinimą ar net gydymo nutraukimą bei alternatyvių terapijų svarstymą. Karmustinas, nors retai, gali sukelti plaučių fibrozę, kuri rečiau pasitaiko naudojant lomustiną. Lomustinas dažnai derinamas su prokarbazinu ir vinkristinu, o karmustino implantai, įdedami į pooperacinę ertmę, parodė nedidelę naudą pailginant išgyvenamumą pacientams su naujai diagnozuotomis 3 arba 4 laipsnio gliomomis ar recidyvavusia glioblastoma (22).

Bevacizumabas yra patvirtintas pasikartojančios glioblastomos gydymui JAV, Kanadoje, Šveicarijoje ir keliose kitose šalyse už Europos sąjungos ribų (27). Bevacizumabas yra monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių. Šis biologinis

preparatas slopina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptoriaus signalų perdavimą, taip mažindamas naujų kraujagyslių formavimąsi, kuris yra būtinas piktybinių navikų augimui ir plitimui. Dėl savo veikimo mechanizmo bevacizumabas plačiai tiriamas ir naudojamas gydant įvairius onkologinius susirgimus, įskaitant ir progresuojančią glioblastomą. Bevacizumabo tikslas yra slopinti naviko kraujagyslių tinklo formavimąsi bei riboti naviko progresavimą (28). Tačiau jo naudojimas nepagerina paciento išgyvenamumo (27).

7.5.4 Recidyvo gydymas

Nepaisant geriausio daugialypio gydymo, glioblastomos neišvengiamai recidyvuoja ir progresuoja. Šiuo metu nėra vieningos nuomonės dėl optimaliausios recidyvo valdymo strategijos. Neseniai atlikti du tyrimai parodė, kad bet kuris aktyvus gydymas (pvz., chemoterapija, radioterapija ar chirurgija) yra efektyvesnis laiko be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo atžvilgiu, lyginant su taikomu palaikomuoju ar paliatyviu gydymu (21). Gydant recidyvą, rekomenduojama kruopščiai atrinkti pacientus, vertinant Karnofsky funkcinį statusą (29), ankstesnį gydymą, naviko apimtį, recidyvo lokalizaciją ir laiką nuo paskutinio gydymo.

Recidyvuojančių navikų chirurginis pašalinimas gali būti svarstomas pasitarus su neuroonkologų komanda, atsižvelgiant į paciento gyvenimo kokybę (21). Chirurginė intervencija, ypač pakartotinės rezekcijos, atlieka svarbų vaidmenį recidyvuojančios glioblastomos gydyme (29). Pakartotinė operacija, atliekama glioblastomos recidyvo atveju, yra taikoma maždaug 20–30 % pacientų, kurie laikomi tinkamais šiai procedūrai. Operacija gali apsiriboti tik biopsija arba apimti pakartotinę rezekciją. Biopsija padeda atskirti recidyvuojantį naviką nuo gydymo sukeltų pokyčių, taip pat gali patvirtinti pseudoprogresijos buvimą. Net ir surinkus pakankamą audinio mėginį, biopsija gali atskleisti nevienalytį gyvybingų ir nekrozinių naviko audinių derinį, todėl diagnozės tikslumas gali būti ribotas (30). D. Botros ir kt. atliktoje sisteminėje apžvalgoje, apimančioje 31 tyrimą, 20 iš jų nustatyta statistiškai reikšmingas bendro išgyvenamumo padidėjimas įvairaus amžiaus pacientams, kuriems buvo atlikta pakartotinė rezekcija. Pacientų, kuriems buvo atlikta pakartotinė rezekcija, vidutinis išgyvenamumas buvo 17,85 mėnesio, palyginti su 14,25 mėnesio išgyvenamumu, taikant standartinį gydymo protokolą (29). Pakartotinė rezekcija vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems glioblastoma, reikšmingai prailgina bendrą išgyvenamumą. Pacientai, kuriems atlikta pakartotinė operacija, vidutiniškai gyveno ilgiau (16,5 mėn.) nei tie, kurie buvo operuoti tik kartą (9,04 mėn.) (31).

Pakartotinė radioterapija (*reirradiation*) yra saugi ir veiksminga pasikartojančios glioblastomos gydyme tiek jauniems suaugusiems po antros operacijos, tiek vyresnio amžiaus pacientams. Pastariesiems pratęsia bendrą išgyvenamumo laiką vidutiniškai 6,9 mėnesio, su

nedidelėmis šalutinėmis reakcijomis. Svarbu, kad sprendimas dėl pakartotinės radioterapijos neturėtų būti pagrįstas vien paciento amžiumi (29).

Ligai progresuojant turėtų būti svarstomas sisteminis farmakologinis gydymas, tačiau patvirtintų vaistinių preparatų aukšto laipsnio gliomų gydymui pasirinkimas yra labai ribotas. Nacionalinio išsamaus vėžio tinklo (NCCN) gairės rekomenduoja aktyviai svarstyti pacientų dalyvavimą klinikiniuose tyrimuose, esant pakankamai fizinei būklei (Karnofsky veiklos indeksas viršija 60), siekiant optimizuoti gydymą. Pradėjus gelbėjamosios chemoterapijos taikymą, pacientai dažnai praranda tokią galimybę. Dalyvavimas klinikiniuose tyrimuose prieš pradedant standartinę chemoterapiją leidžia išbandyti naujus, eksperimentinius gydymo būdus (30).

7.6 Prognozė

Gydant glioblastoma sergančius pacientus, vidutinė išgyvenamumo trukmė siekia apie 15 mėnesių. Pirmoji gydymo strategija (de novo) pasirenkama, diagnozavus glioblastomą, yra maksimaliai saugi chirurginė rezekcija (32). Glioblastomos gydymo prognozei vertinti reikšmingi tiek priešoperaciniai, tiek pooperaciniai prognostiniai veiksniai. Priešoperacinėje fazėje išskiriami veiksniai: paciento amžius, lytis, rasė, Karnofsky funkcinis statusas (KPS), neurologinė būklė, gretutinės ligos, naviko lokalizacija ir dydis. Pooperaciniai rodikliai: naviko histologija, rezekcijos apimtis (21).

Po rezekcijos skiriama spindulinė terapija kartu su temozolomidu (TMZ), o vėliau tęsiamas „adjuvantinis“ TMZ gydymas. Tyrimai rodo, kad šis derinys ženkliai pagerina pacientų išgyvenamumo prognozę: pridėjus TMZ prie radioterapijos, 2 metų išgyvenamumo rodiklis siekia 26,5 % (vien tik radioterapija užtikrina tik 10,4 % išgyvenamumą per tą patį laikotarpį). Šie duomenys pabrėžia TMZ svarbą GBM gydyme (32).

Vyresnio amžiaus pacientų išgyvenamumo prognozei ypač svarbi bendra paciento fizinė būklė bei trapumo lygis (nevalingas svorio kritimas, nuovargis, raumenų silpnumas, sumažėjęs ėjimo greitis ir žemas fizinio aktyvumas) (21). Nepaisant intensyvaus gydymo, glioblastomos prognozė išlieka labai prasta, ir mažiau nei 10 % pacientų išgyvena dvejus metus nuo diagnozės nustatymo (4).

7.7 Kognityvinės funkcijos sergant glioblastoma

Kognityvinės funkcijos yra plati sąvoka, apimanti psichinius procesus, susijusius su žinių įgijimu, informacijos apdorojimu ir mąstymu. Kognityvinės funkcijos – t.y. suvokimo, atminties, dėmesio koncentracija, mokymosi, sprendimų priėmimo ir kalbiniai gebėjimai. (5) Tyrimuose,

vertinančiuose ilgai glioblastoma sergančių pacientų kognityvinę funkciją, dažnai nustatomi įvairaus laipsnio kognityviniai sutrikimai. Kognityvinių sutrikimų dažnis svyruoja 40-100 % pacientų. (4)

7.7.1 Kognityvinių funkcijų vertinimas

Vertinant specifinius kognityvinius sutrikimus, dažnai taikomi įvairūs standartizuoti tyrimo instrumentai, leidžiantys įvertinti atskirus kognityvinius gebėjimus, pvz., atmintį, dėmesio procesus, vykdomąsias funkcijas ir problemų sprendimo gebėjimus. Medicinos praktikoje pirminiam ir atrankiniam paciento kognityvinės būklės įvertinimui plačiausiai naudojami du standartizuoti testai.

1975 metais sukurtas Trumpasis protinės būklės klausimynas (*Mini-Mental State Examination MMSE*) yra vienas iš labiausiai paplitusių testų. Vidutiniškai jį atlikti trunka 7–8 minutes. Šis testas skirtas įvertinti orientacijos laike ir erdvėje gebėjimus, žodinės atminties funkcijas, kalbinius įgūdžius, dėmesio koncentraciją, skaičiavimo gebėjimus bei erdvinę orientaciją. Dėl paprastumo ir efektyvumo šis testas yra plačiai naudojamas klinikinėje praktikoje, tačiau jo tikslumas tam tikriems specifiniams kognityviniams sutrikimams gali būti ribotas. (33)

2005 metais sukurtas Montrealio kognityvinio vertinimo testas (MoCA) apima platesnį užduočių spektrą ir pasižymi dideliu jautrumu ir tikslumu. Iš pradžių jis buvo skirtas lengvam kognityvinių funkcijų sutrikimui nustatyti tiems pacientams, kurie pagal MMSE įvertinimą pasiekė normalius rezultatus. (34) MoCA - paprastas, 10 minučių trukmės testas, atliekamas naudojant popierių ir pieštuką. Jo metu vertinami vizualiniai - erdviniai gebėjimai/vykdomoji funkcija, įvardijimas, atmintis, dėmesys, kalba, abstrahavimas, ilgalaikis atgaminimas ir orientacija. Testas yra jautrus nustatant kognityvinius sutrikimus, sergant cerebrovaskuline, Parkinsono, Hantingtono liga, smegenų navikais, sisteminė raudonąja vilklige, priklausomybės sutrikimais. (35)

Nors MoCA yra tikslesnis nei MMSE, nei vieno iš jų neužtenka galutinai diagnozuoti kognityvinį sutrikimą. Jie yra orientuoti į pirminę atranką. Esant sudėtingesniems atvejams arba įtariant specifinius kognityvinius sutrikimus, rekomenduojama taikyti išsamesnius neuropsichologinius vertinimo metodus. (36)

7.7.2 Kognityvinės funkcijos glioblastomos kontekste

Kognityviniai simptomai dažnai būna pirmieji glioblastomos požymiai, tačiau dažnai klaidingai palaikomi psichikos sutrikimais, dėl to vėluoja diagnozės nustatymas ir gydymas. Bruhn ir kt. tyrimo duomenimis, kognityviniai pokyčiai buvo nustatyti maždaug 40% glioblastoma sergančių pacientų ir apėmė įvairius simptomus, reikšmingai veikusius pacientų gyvenimo kokybę bei išgyvenamumą. Dažniausiai stebėti elgesio pokyčiai (17%), atminties sutrikimai (14%) ir

dezorientacija (13%), kai pacientai negalėjo tiksliai įvardyti datos, vietos ar asmeninių duomenų. Rečiau pasireiškė apraksija (5%) ir koncentracijos sutrikimai (2%) (8). Habets ir kt. tyrimo duomenimis fiksuota, kad pacientų su gliomomis neurokognityviniai gebėjimai prieš operaciją buvo statistiškai reikšmingai pablogėję: dažniausiai nustatyti dėmesio sutrikimai (30 %) ir darbinės atminties sutrikimai (20%) (37). Sisteminės literatūros apžvalgos duomenys rodo, kad daugumai glioblastoma sergančių pacientų pasireiškia dėmesio sutrikimai, sumažėja aritmetiniai ir erdvinio suvokimo gebėjimai, taip pat sulėtėja intelektualinės veiklos tempas. Be to, pacientai dažnai nurodo atminties problemas, ypač susijusias su naujos informacijos įsiminimu. Kognityviniai sutrikimai buvo pastebimi net ir tiems pacientams, kurie neturėjo klinikinių simptomų (MMSE testo rezultatų duomenimis). (4)

Skirtingi kognityvinių funkcijų vertinimo metodai atskleidžia įvairius kognityvinių sutrikimų aspektus – nuo specifinių gebėjimų iki globalių kognityvinių funkcijų. Tai pabrėžia išsamių, daugiapakopių, neuropsichologinių vertinimų svarbą, siekiant tiksliai įvertinti kognityvinių funkcijų pažeidimus ir geriau suprasti, kaip smegenų navikai paveikia pacientų gyvenimo kokybę.

Specifinių testų rezultatai parodė, kad pirminiais smegenų navikais sergantiems pacientams kognityvinės funkcijos dažnai būna reikšmingai pažeistos: nuo 86 % iki 93 % pacientų su smegenų navikais susidūrė su sunkumais atliekant konkrečias užduotis, reikalaujančias dėmesio koncentracijos, vykdomųjų funkcijų, atminties ar kalbos. Specifinių testų rezultatai leidžia nustatyti konkrečių kognityvinių funkcijų pakenkimą. Tuo tarpu atskirų kognityvinių sričių vertinimas leidžia suprasti, kaip tam tikros kognityvinės funkcijos grupės veikia paciento gebėjimą atlikti sudėtingesnes užduotis: 61–73 % pacientų, kuriems diagnozuoti smegenų navikai, turėjo reikšmingų pažeidimų tam tikrose didesnėse kognityvinėse kategorijose, apimančiose platesnį funkcijų spektrą, pavyzdžiui, vykdomosiose funkcijose, atmintyje ar kalbos gebėjimuose. Pacientų su smegenų navikais bendro kognityvinio funkcionavimo vertinimas, apimantis visų kognityvinių sričių tarpusavio sąveiką, parodė, kad 32–50 % buvo reikšmingai pažeista bendra jų kognityvinė būklė. Tai rodo, kad smegenų navikai bei jų gydymas daro reikšmingą poveikį pacientų gebėjimui atlikti kasdienes užduotis, priimti sprendimus ir išlaikyti savarankiškumą. (38)

Kognityvinių funkcijų pažeidimui didelę įtaką daro smegenų navikų lokalizacija. Nepaisant naviko dydžio ir histologijos, kairiojo pusrutulio gliomos sukelia ryškesnius sutrikimus nei dešiniojo. Prieš operaciją atliktas neuropsichologinis vertinimas parodė, kad pacientams su dešinio pusrutulio smilkininės dalies glioma dažniausiai pažeidžia verbalinę atmintį ir vykdomąsias funkcijas, o gliomos kairiajame pusrutulyje dažniau sukelia dėmesio ir objektų įvardijimo sutrikimus (39). Be to, didesni navikai ir lokalizacija kairiajame ar dominuojančiame pusrutulyje buvo susiję su sutrikimais atliekant užduotis, reikalaujančios protavimo greičio (40). Kairiojo pusrutulio smilkininės dalies glioma dažniau lemia prastesnius dėmesio ir kalbinių funkcijų rodiklius (39). Didesnis naviko tūris ir

lokalizacija priekinėje smegenų skiltyje buvo susiję su žymiai prastesnėmis vykdomosiomis funkcijomis, verbaliniais, vizualinio - erdvinio pažinimo gebėjimais bei trumpalaikės ir ilgalaikės atminties funkcijomis (40). F. Campanella ir jo komanda detaliau nagrinėjo atminties pažeidimus. Tyrimas su 260 smegenų augliais sergančių pacientų atskleidė, kad aukšto laipsnio gliomomis sergantiems pacientams dažniau nustatyti reikšmingi trumpalaikės ir ilgalaikės atminties sutrikimai (25 %), o žemo laipsnio gliomomis sergantiems pacientams šie sutrikimai buvo retesni (3,9 %). Tyrimas parodė, kad pažeidimai kairiajame smilkininiame regione buvo susiję su didesniais naratyvinės atminties ir skaičių progresijos užduočių sunkumais (41). Šie duomenys patvirtina naviko dydžio ir lokalizacijos svarbą, prognozuojant kognityvinių funkcijų pažeidimus pacientams, sergantiems glioblastoma (40).

Gliomomis sergančių pacientų kognityvinės funkcijos ligos eigoje kinta. Riho Nakajima ir kt. tyrime buvo analizuojami specifiniai kognityvinių gebėjimų pokyčiai po budrumo būsenoje atliktos gliomos operacijos. Nustatyta, kad gebėjimas atpažinti ir pavadinti vizualinius objektus per pirmąją savaitę po operacijos buvo sutrikęs 4,6 % pacientų, tačiau iš jų 66,7 % per tris mėnesius pasiekė visišką funkcijos atsistatymą. Darbinės atminties, atsakingos už laikino informacijos išlaikymo ir manipuliavimo procesus, sutrikimai per pirmąją savaitę po operacijos buvo stebimi 4,8 % pacientų. Visi šie pacientai (100 %) per tris mėnesius visiškai atgavo darbinės atminties funkciją. Mentalizacijos gebėjimas, apimantis kitų žmonių emocijų ir ketinimų supratimą bei interpretavimą, buvo sutrikęs dviem lygmenimis: žemesnio lygio mentalizacijos sutrikimai nustatyti 9,5 % pacientų, o aukštesnio lygio – 4,9 %. Per tris mėnesius visiškai atsistatė mentalizacijos funkcijos 83,3 % pacientų, kuriems buvo nustatyti žemesnio lygio sutrikimai, ir 100 % pacientų su aukštesnio lygio sutrikimais. Tuo tarpu vizualinio-erdvinio suvokimo sutrikimai buvo stebimi 11,5 % pacientų per pirmąją savaitę po operacijos. Tai buvo sunkiausiai atsistatanti funkcija – po trijų mėnesių tik 28,6 % iš šių pacientų pasiekė visišką atsistatymą. Šie sutrikimai dažnai išliko ilgalaikiai, turėdami reikšmingą poveikį pacientų savarankiškumui ir gyvenimo kokybei (42). E. Habets ir kolegų tyrimas taip pat patvirtina, kad sergant aukšto laipsnio gliomomis kognityvinės funkcijos keičiasi. Prieš operaciją dauguma pacientų (79 %) patyrė bent vienos kognityvinės funkcijos sutrikimą: girdimosios ar darbinės atminties, dėmesio, vykdomųjų funkcijų, psichomotorinės veiklos, informacijos apdorojimo greičio ar vizualinių ir erdvinų gebėjimų. Po operacijos praėjus penkioms savaitėms buvo nustatyta, kad beveik pusė pacientų kognityvinės funkcijos pagerėjo, o 23 % – toliau blogėjo (43).

Daugumai pacientų, sergančių glioblastoma ir kitomis gliomomis, kognityviniai gebėjimai sutrinka. Kognityvinės funkcijos reikšmingai kinta dėl naviko dydžio, lokalizacijos, ligos eigos bei gydymo.

7.8 Gyvenimo kokybė sergant glioblastoma

Gyvenimo kokybė - tai subjektyvus asmens suvokimas apie savo gyvenimo prasmę ir vertę, pagrįstas kultūros bei vertybių sistema, pagal kurią jis gyvena. Ji apima žmogaus tikslus, lūkesčius ir interesus, atspindėdama asmens santykį su savimi ir aplinkiniu pasauliu. Ši sąvoka yra plati ir daugialypė, ją lemia fizinė sveikata, psichologinė būklė, savarankiškumo jausmas, socialiniai santykiai bei sąveika su aplinka (44). Gyvenimo kokybė (*Quality of life*) yra subjektyvus paties individo vertinimas, kuris atspindi jo bendrą pasitenkinimą gyvenimu. Šis jausmas priklauso nuo žmogaus suvokimo ir interpretacijos apie svarbiausius gyvenimo aspektus, kurie gali būti tiek susiję, tiek nesusiję su sveikatos būkle (45).

L. Gately ir kt. publikuotoje sisteminėje literatūros apžvalgoje glioblastoma sergančių pacientų psichologinė gerovė buvo tiriama naudojant Europos onkologinių tyrimų ir gydymo organizacijos (EORTC) gyvenimo kokybės klausimyną/Ligoninės nerimo ir distreso skalę (*Hospital Anxiety and Distress Scale, HAD*). Tyrimų rezultatai parodė, kad apie 30–35% pacientų patyrė psichologinius simptomus, pvz.: padidėjusį nerimastingumą, depresijai būdingus simptomus ar emocinę įtampą (4). Panašūs duomenys buvo fiksuoti Renovanz ir kt. tyrimo metu: 38% pacientų jautė depresijos simptomus, 44% patyrė nerimą, o 39% - įtampą arba nervingumą (6). Tai rodo, kad sergant glioblastoma paveikiama ne tik žmogaus fizinė, bet ir psichologinė būseną, silpsta gebėjimas tvarkytis su kasdieniniais sunkumais, atsiranda bendravimo sunkumai, ilgainiui - nukenčia jų gyvenimo kokybė.

Literatūros apžvalgos duomenimis, objektyvūs testai parodė dažnus funkcinis sutrikimus, tačiau pacientų bendra sveikata ir gyvenimo kokybė, vertinant EORTC QLQ-C30 ir EORTC QLQ-BN20 klausimynais, pritaikytais specifinių smegenų navikams būdingų simptomų vertinimui, buvo paveikta nežymiai. Dažniausi pacientų išsakomi sunkumai buvo susiję su nuovargiu ir mieguistumu, taip pat pastebėtas sumažėjęs socialinis ir fizinis aktyvumas. Nerimas dėl ateities ir finansiniai sunkumai, ypač tarp pacientų su kognityviniais sutrikimais, kurie gauna neįgalumo išmokas, taip pat buvo dažnai akcentuojami (4). Gyvenimo kokybės aspektas buvo nagrinėtas ir C. Marosi ir kt. tyrime, naudojant EORTC QLQ-BN20 klausimyną. Rezultatai parodė, kad daugumai glioblastoma sergančių pacientų pasireiškia ateities neužtikrintumas (86 %), mieguistumas (77 %), komunikacijos sunkumai (71 %) ir motorinės funkcijos sutrikimai (64 %). Labiausiai gyvenimo kokybė buvo pablogėjusi pacientams, kuriems pasireiškė naviko recidyvas, palyginti su tais, kurie buvo remisijos stadijoje ar gydomi pirmosios eilės terapija (46).

Glioblastoma sergančių pacientų gyvenimo kokybė yra reikšmingai paveikiama ne tik fizinių simptomų, bet ir psichologinių bei socialinių iššūkių, kurie dar labiau sustiprėja ligos progresavimo metu.

7.9 Įveikimas

Žmogus, kuriam diagnozuotas smegenų navikas, patiria itin sudėtingą gyvenimo etapą, pasižymintį tiek fiziologiniais, tiek psichologiniais iššūkiais. Šis procesas paveikia nervų sistemos veiklą, sukelia fizinės sveikatos ir emocinės pusiausvyros pokyčius (47). Paciento gyvenimo kokybė tampa tiesiogiai susijusi ne tik su ligos gydymo procesu, bet ir su asmens gebėjimu prisitaikyti ir įveikti šiuos pokyčius, pasitelkiant įvairias strategijas.

Įveikimo (*coping*) sąvoka siejama su Lazarus ir Folkman 1984 m. pristatyta teorija. Įveikimas - tai mąstymo ir elgesio keitimas, prisitaikant prie tam tikrų reikalavimų, kurie asmens yra vertinami kaip sunkus išbandymas ar viršijantys jo jėgas. Tai dinamiškas procesas, besikeičiantis atsižvelgiant į situacijos pobūdį ir asmens patirtį. Skirtingose aplinkybėse žmonės linkę naudoti įvairias įveikimo strategijas, kurių efektyvumas kinta, priklausomai nuo daugialypių veiksnių (48). Įveikos strategijos - tai kognityvinės ir elgesio pastangos, skirtos problemoms spręsti ir mažinti jų sukeltą stresą. Jos yra glaudžiai susijusios su gyvenimo kokybe, ypač esant sudėtingoms sveikatos situacijoms, pvz., aukšto laipsnio gliomos diagnozė (49).

Dažniausiai įveikos strategijos skirstomos į tris pagrindines kategorijas:

Įveikimas elgesiu, nukreiptas į problemos sprendimą (*problem-focused coping*), apima aktyvias pastangas pakeisti ar suvaldyti stresinę situaciją. Tokios pastangos orientuotos į asmens ir aplinkos santykio keitimą, siekiant pašalinti arba sumažinti streso šaltinį (48). Pasak Lazarus ir Folkman, probleminis įveikimas apima strategijas, kurios yra orientuotos į aktyvų problemos sprendimą:

- konfrontacinis įveikimas - tiesioginis ir aktyvus susidūrimas su problema, siekiant ją išspręsti;
- planuotas problemų sprendimas - kai problema analizuojama logiškai, o sprendimo būdai yra suplanuojami ir metodiškai įgyvendinami;
- socialinės paramos paieška - aktyvus pagalbos ieškojimas iš draugų, šeimos ar kitų palaikančių asmenų, siekiant gauti patarimų, emocinę paramą ar praktinę pagalbą.

Visos šios strategijos padeda asmeniui padidinti savo kontrolės jausmą, sumažinti stresą, ypač kai situacija laikoma pakeičiama. (50)

Emocinis įveikimas (*emotion-focused coping*) apima pastangas reguliuoti emocines reakcijas, atsirandančias dėl stresinių įvykių. Į Emocijas sutelktas įveikimas orientuojasi ne į pačios problemos sprendimą, o į asmens emocinės būklės reguliavimą, neigiamų emocijų (nerimo, pykčio, ar liūdesio) suvaldymą (48). Emocinio įveikimo strategijos:

- savikontrolė - asmens sąmoningos pastangos kontroliuoti savo emocijas;
- socialinės paramos paieška, skirta ne praktinei pagalbai, o emocinei paramai ir supratimui gauti;

- atsiribojimas - asmens siekis psichologiškai atsitraukti nuo problemos, - taip sumažinant jos emocinį poveikį;
- teigiamas perversinimas - leidžia žmogui pažvelgti į situaciją kitaip, siekiant atrasti joje teigiamų aspektų ar naujų galimybių;
- atsakomybės prisiėmimas - asmens įsigalėjimas prisidėti prie ligos gydymo;
- vengimas - bandymas išvengti stresą sukeliančios situacijos, nukreipiant dėmesį į veiklą. (50)

Emocijomis grįstas įveikimas gali būti glaudžiai susijęs su požiūrio į situaciją keitimu, siekiant įžvelgti pozityvesnę perspektyvą. (48)

Į Prasmę sutelktas įveikimas (*meaning-focused coping*). Atnaujintas streso ir įveikimo modelis teigia, kad žmogui nepavykus suvaldyti sudėtingos situacijos, iškyla poreikis pakartotinai ją vertinti. Prasmės suteikimas tampa esminiu mechanizmu, leidžiančiu žmogui mobilizuoti savo vidinius resursus ir iš naujo įsitraukti į problemų sprendimą. Remdamasis savo įsitikinimais, vertybėmis, egzistenciniais tikslais, glioblastoma sergantis pacientas siekia save motyvuoti, vis atnaujinti įveikimo pastangas, suteikti tam prasmę, - palaikyti savo gyvenimo kokybę sudėtingu laikotarpiu (51).

7.10 Žmonių sergančių glioblastoma poreikiai ir įveikos strategijos

Įveikos strategijos, kurias pacientai pasirenka, priklauso nuo turimų asmeninių ir tarpasmeninių išteklių bei jų gebėjimo juos panaudoti. Asmens lytis, asmenybės ypatumai, psichologinė būklė bei skirtingi kognityviniai gebėjimai nulemia individualiai efektyviausius įveikos strategijų pasirinkimus (52).

Pacientai, kuriems būdingas didesnis optimizmo lygis, dažniau pasirenka teigiamai gyvenimo kokybę veikiančias įveikos strategijas. Pozityvus požiūris skatina veiksmingesnį prisitaikymą prie ligos. Aplinkos palaikymas gali sustiprinti žmogaus siekį ieškoti vis efektyvesnių įveikų. Pacientai pasižymintys didesniu neurotiškumu ir/ar pesimizmu, turi daugiau neigiamų minčių ir destruktivių reakcijų ligos eigoje. Dėl to žmogus yra linkęs rinktis mažiau veiksmingas įveikos strategijas. Neurotiškumas dažnai siejamas su vengimu, - tai trukdo aktyviai spręsti iškilusius sunkumus, nes pacientai vengia tiek su liga susijusių minčių, tiek veiksmų, skirtų jai valdyti (53).

Chiu-Ju Pan ir kt. atlikto tyrimo duomenimis, pacientai su smegenų navikais dažniau renkasi į emocijas orientuotas įveikos strategijas. Tačiau įveikos strategijų naudojimo dažnumas ne visada yra susijęs su jų veiksmingumu. Į emocijas orientuotos strategijos buvo siejamos su prastesne gyvenimo kokybe, padidėjo nežinomybės, neužtikrintumo jausmai (54). Remiantis Baumstarck ir kolegų atliktu tyrimu pacientams, sergantiems aukšto laipsnio glioma, efektyviausios buvo aktyvios įveikos strategijos, pvz.: problemų sprendimas, pozityvesnės perspektyvos matymas. Šios strategijos

tyrime dalyvavusiems pacientams buvo siejamos su geresne gyvenimo kokybe. Emocinės paramos siekimas ir vengimo strategijos pasirodė mažiau veiksmingos (49). Normalumo išlaikymas padeda pacientams susidoroti su liga ir išsaugoti subjektyvią gerovę. Kasdienių veiklų tęstinumas suteikia kontrolės jausmą bei stabilumo pojūtį, leidžia jaustis naudingiems ir išlaikyti nepriklausomybę. Orientacija į ilgalaikius tikslus (šeimos švenčių planavimas ar vaikų ateities užtikrinimas), suteikia vilties ir prasmės jausmus. Susitelkimas į trumpalaikius tikslus sumažina įtampą ir padeda sumažinti nerimą dėl ateities. Šios strategijos leidžia išlaikyti pusiausvyrą tarp vilties ir realistiško požiūrio į ligą (55). Sisteminė literatūros apžvalga parodė, kad įveikos strategijų poveikis priklauso nuo aplinkybių ir ligos eigos. Tie pacientai, kurie orientavosi į problemų sprendimą ir pozityvų mąstymą, geriau vertino savo sveikatą ir pažintines funkcijas. Vengimo strategijos, nors ir mažiau efektyvios ilgalaikėje perspektyvoje, trumpam padėjo sumažinti emocinę įtampą. Socialinė parama, nepaisant praktinės naudos, dažnai buvo siejama su suprastėjusiu gyvenimo kokybės vertinimu, nes priminė apie didėjančią priklausomumą nuo kitų (56).

Glioblastoma sergantiems pacientams yra reikšminga psichologinė parama, nukreipti juos į efektyvesnių problemų įveikos strategijų naudojimą.

7.11 Palaikymo poreikis ir jo šaltiniai

Padidėjęs stresas ir sumažėjusi psichosocialinė parama yra svarbūs veiksniai, neigiamai veikiantys imuninį atsaką ir skatinantys naviko progresavimą per hipotalamo-hipofizės-antinksčių ašies reguliavimą (57).

Smegenų navikais sergantys asmenys siekia profesionalios pagalbos tiek gydant ligą, tiek sprendžiant psichologines ir emocines problemas (52). M. Renovanz ir kt. tyrimo rezultatai atskleidžia pacientų paramos poreikių ir jų gautos pagalbos svarbą. **Daugiausia pacientų kreipėsi pagalbos į gydytojus (59%)** ir psichologus (19%), taip pat dietologus (15%), paliatyvios priežiūros (13%) bei socialinių tarnybų specialistus (11%) (6).

Gydytojo vaidmuo apima ne tik individualizuoto gydymo plano sudarymą ir sklandaus gydymo proceso užtikrinimą, bet ir tiksliai pritaikytos bei pacientui suprantamos informacijos pateikimą. Tai reikalauja holistinio požiūrio, aprėpiančio ne tik medicininius aspektus, bet ir pacientų edukaciją, jų įtraukimą į gydymo procesą bei komunikacijos pritaikymą pagal individualius poreikius. Bendro pobūdžio informacija apie ligą, gydymo galimybes ir prieinamas paslaugas dažnai pateikiama raštu: lankstinukuose ar informaciniuose rinkiniuose. Pacientai, turintys su onkologine liga susijusių atminties sutrikimų, dažniausiai labiau pasitiki rašytine informacija (58). Tyrimai rodo, kad individualizuoti informaciniai rinkiniai, pateikiami iškart po diagnozės, reikšmingai sumažina pacientų poreikį ieškoti papildomos informacijos, ypač po gydymo (59). Tačiau vien tik pacientų

informuotumas apie prieinamas paslaugas nėra pakankamas - reikalinga profesionalų pagalba, padedanti pacientams tinkamai pasinaudoti šiomis paslaugomis (58). Pacientų informacijos ir sprendimų priėmimo poreikiai laikui bėgant kinta. G. Halkett ir kt. atliktas tyrimas atskleidė, kad poreikiai skiriasi ne tik dėl ligos stadijos ar kognityvinių sutrikimų, bet ir dėl besikeičiančio pacientų noro žinoti ar nežinoti apie savo ligos ypatumus (60). Tai sukelia iššūkių gydytojams, nes jie turi paisyti kintančių pacientų poreikių.

M. Renovanz ir kt. tyrimo duomenimis **pagrindiniai palaikymo šaltiniai buvo šeima (75%)** ir gydytojai (68%), kurių pagalbą pacientai vertino aukščiausiais. Draugai (67%) taip pat teikė reikšmingą paramą, tačiau kitų specialistų: fizioterapeutų (23%) ir psichologų (13%), pagalba buvo vertinama vidutiniškai. Mažiausiai naudinga pasirodė palaikymo grupių (2%) ir dietologų (5%) teikiama parama (6).

Šeimos nariai skatina pacientus kuo anksčiau kreiptis į gydytojus atlikti navikų patikras, kai atsiranda klinikinių simptomų (57). Pastebėta, kad nesusituokę pacientai dažniau atvyksta į gydymo įstaigas su didesniais navikais, rečiau renkasi intensyvių gydymo metodus ir trumpiau išgyvena po diagnozės, net ir atsižvelgiant į gydymo bei prognozės veiksnius (61). Sutuoktinius turintys asmenys turi 70 % didesnę tikimybę tęsti gydymą. Jie taip pat motyvuoja pacientus aktyviai prisidėti prie gydymo, laikytis gydymo režimo, kuris yra labai svarbus gydant glioblastomą (57).

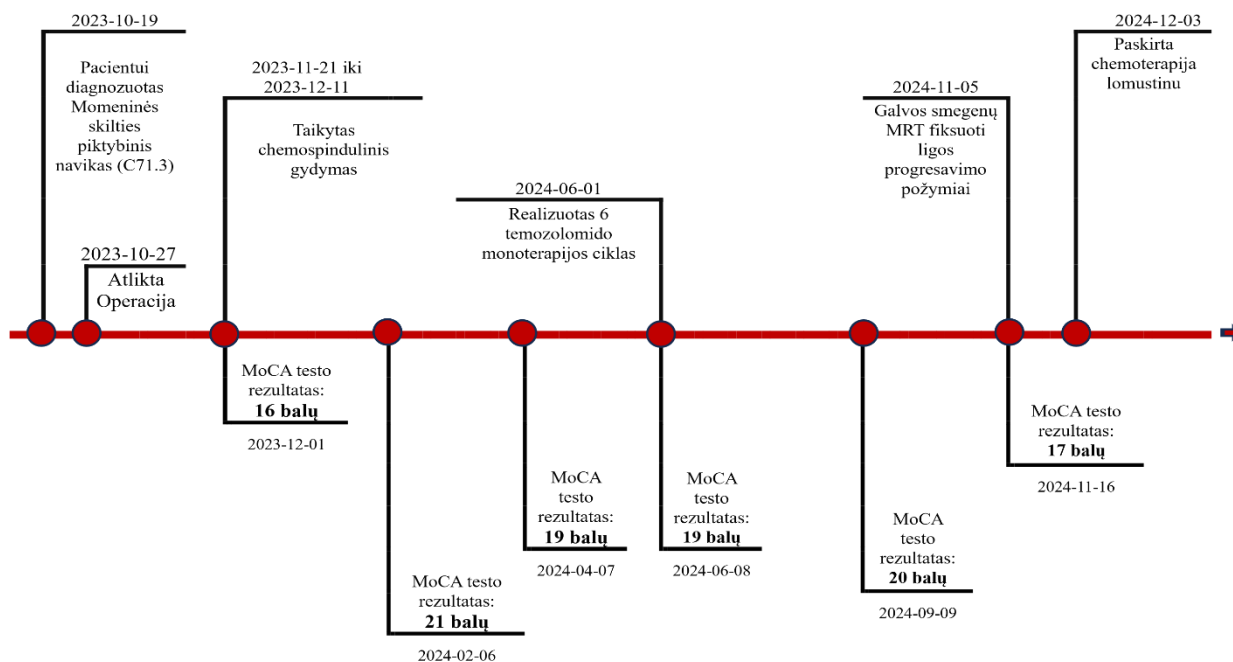
Artimieji dažnai būna pagrindiniai asmenys, kurie kasdienę padeda ir palaiko, tačiau jų pačių poreikiai ir patiriamas stresas dažnai lieka nepastebėti. M. Renovanz ir kt. nustatė, kad sergančių asmenų globėjai (dažniausiai - gyvenimo partneriai) patiria didelę emocinę naštą. Iš tyrime dalyvavusių globėjų didelį stresą patyrė 55% (palyginimui: iš tyrime dalyvavusių pacientų - 47%). Globėjų emocinė našta buvo susijusi su liūdesiu, nerimu bei susirūpinimu. Artimiesiems dažnai reikėjo spręsti sergančiojo problemas, susijusias su draudimu ar finansais, mobilumu ir transportu bei darbo situacijomis; dažnai fiksuoti santykių pokyčiai. Tyrime atskleidžiama, kad nesuprastas globėjų stresas gali pabloginti jų gebėjimą teikti pagalbą pacientams. Tai gali neigiamai paveikti pacientų sveikatą bei kokybišką gyvenimą. Todėl globėjų emocinė parama ir jų poreikiai turėtų būti įtraukti į reabilitacijos ir gydymo planus (6). Šeimos narių naudojimas socialine parama teigiamai veikė ir pacientų gyvenimo kokybę (49).

Šie rezultatai parodo šeimos ir gydytojų nenuginčijamą svarbą navikų gydymo procese, poreikį gausinti kitų paramos šaltinių prieinamumą ir efektyvumą pacientams ir jų globėjams.

8. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

8.1 Paciento kognityvinių funkcijų įvertinimo analizė

Pateiktoje laiko juostoje (pav. nr. 1) pavaizduoti paciento kognityvinių funkcijų pokyčiai, remiantis Montreal Cognitive Assessment (MoCA) testo rezultatais, kartu su pagrindiniais ligos istorijos įvykiais. Ši analizė leidžia stebėti konkretaus paciento ligos gydymo etapų ir kognityvinių funkcijų dinamiką.



Paveikslėlis Nr.1 Laiko juosta

Pacientui diagnozavus momeninės – pakaušinės skilties piktybinį naviką, po savaitės atlikus chirurginę operaciją ir toliau tęsiant chemospindulinį gydymą, buvo atliktas pirmas paciento kognityvinių funkcijų įvertinimas MoCA testu. Paciento užduočių atlikimas buvo įvertintas 16 balų. Surinkus 26 ir mažiau balus pagal MoCA testą yra tikėtinas kognityvinis sutrikimas. Kognityvinių funkcijų vertinimas MoCA testu iki šio gydymo etapo nebuvo atliktas. Pasireiškus pirmiems ligos simptomams, 2023-10-19 gyd. neurologas pacientui nustatė lengvą kognityvinį sutrikimą (F06.7): Protinės būklės mini tyrimo (MMT) rezultatai buvo – 24 balai, Laikrodžio piešimo testo – 3. Galime daryti prielaidą, kad kognityvinių funkcijų pakenkimas gali būti sietinas su liga. Trūksta duomenų, kuriais remiantis galėtume fiksuoti naviko operacijos ir aktyvaus chemospindulinio gydymo poveikį kognityvinėms funkcijoms. Kitų tyrimų duomenys atskleidžia, kad po operacijos praėjus penkioms savaitėms, 50 % pacientų kognityvinės funkcijos pagerėja, o ketvirtadaliui pacientų – silpnėja (43).

Po chemospindulinio gydymo pacientui buvo pradėta temozolomido monoterapija. Šiuo laikotarpiu stebėtas kognityvinių funkcijų pagerėjimas: 2024m. vasario – rugsėjo MoCA testo rezultatai svyravo nuo 21 iki 19 balų. Nors paciento kognityvinių funkcijų atsistatymas nepasiekė

normos ribos (pagal MoCA testo rezultatus - 26 balų ir daugiau), šiame ligos gydymo etape fiksuojami geriausi paciento kognityvinių funkcijų įvertinimo rezultatai.

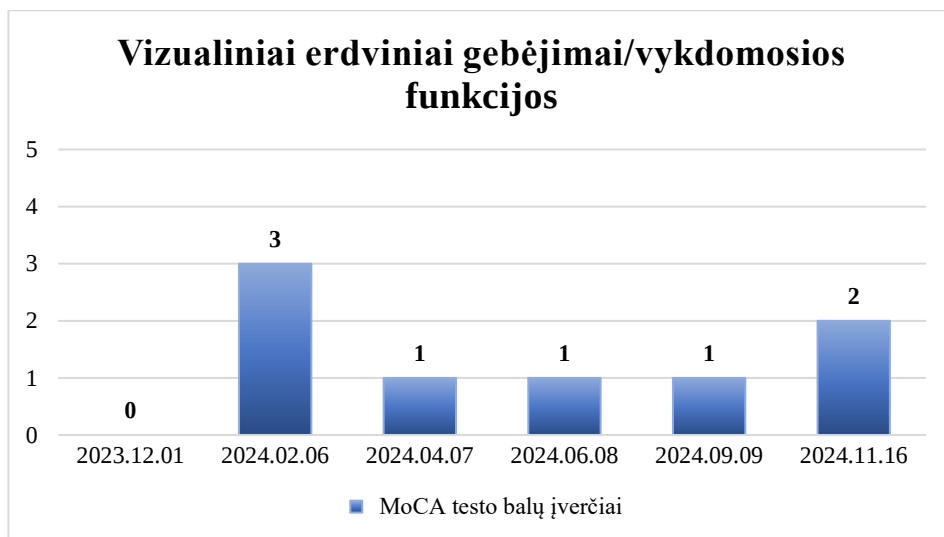
Taigi, po chirurginės intervencijos, chemospindulinio gydymo, temozolomido moterapijos metu ir po jos, buvo stebimas aukščiausias paciento kognityvinių funkcijų įverčių pasiskirstymas. Po 8-9 mėnesius trukusio gydymo etapo pacientui pradėjo ryškėti ligos progresavimo požymiai, patvirtinti 2024-11-05 MRT tyrimo metu. 2024-11-16 fiksuotas kognityvinių funkcijų įverčių sumažėjimas: MoCA testo rezultatas sumažėjo 3 balais. Tokius rezultatus galima sieti su ligos recidyvu, kuris gali paveikti smegenų kraujotaką, sukelti edemą ar pažeisti funkcinės smegenų zonas. Tai tiesiogiai lemia kognityvinių funkcijų prastėjimą. Šis pablogėjimas taip pat gali būti sietinas su organizmo bendros būklės blogėjimu, būdingu vėlyvoms ligos stadijoms.

Laiko juostos analizė parodė, kad paciento kognityvinių funkcijų įvertinimas gali būti vertingas ne tik ligos diagnozės numatymui, bet ir gydymo metodų taikymo bei ligos progresavimo stebėsenai. Šie duomenys gydytojui gali padėti numatyti paciento kognityvinių funkcijų svyravimus atskiruose ligos gydymo etapuose.

8.1.1 Paciento vizualinių erdvinį gebėjimų/vykdomųjų funkcijų įvertinimo analizė

Vizualiniai erdviniai gebėjimai ir vykdomosios funkcijos apima įvairius žmogaus gebėjimus: erdvinio suvokimo organizaciją, gebėjimą iš dalių suvokti ir įsivaizduoti visumą, įvertinti tiksliai proporcijas, atskirų dalių santykius, vizualinę motorinę koordinaciją, gebėjimą planuoti ir organizuoti veiklą, veikti tiksliai ir atkakliai, susikaupus siekti prasmingo tikslo.

Pateiktame grafike Nr.1 pavaizduoti MoCA testo rezultatai balais, atspindintys paciento vizualinių erdvinį gebėjimų ir vykdomųjų funkcijų pokyčius gydymo eigoje. Pradinio kognityvinių funkcijų įvertinimo metu (2023-12-01), taikant chemospindulinį gydymą, pacientui buvo labai sunku atlikti užduotis, susijusias su erdvinio mąstymo gebėjimais, sudėtingų veiksmų planavimu ir jų vykdymu (MoCA testo rezultatų įvertis – 0). Tokie rezultatai leidžia daryti prielaidas apie reikšmingą vizualinių erdvinį gebėjimų ir vykdomųjų funkcijų sutrikimą.



Grafikas Nr.1: Vizualinių erdvių gebėjimų/vykdomąsias funkcijas vertinančių užduočių atlikimo įverčių pasiskirstymas

Po chemospindulinio gydymo, taikant monoterapiją temozolomidu (2024-02-06), MoCA testo įvertis, atspindintis vizualinius erdvinius gebėjimus bei vykdomąsias funkcijas, buvo 3 balai, - tai rodo dalinį šių gebėjimų atsistatymą. Tyrimai atskleidžia, kad maždaug 30 % pacientų, išgyvenusių glioblastomos operaciją, per tris mėnesius atgauna vizualinį–erdvinį suvokimą (42). Vėlesniuose vertinimuose, atliktuose 2024-04-07, 2024-06-08 ir 2024-09-09, paciento užduočių atlikimo kokybė krito (užduočių atlikimas buvo įvertintas 1 balu). Paskutinis įvertinimas MoCA testu, atliktu 2024-11-16, paciento Vykdomųjų funkcijų, vizualinių erdvių gebėjimų užduočių įvertis buvo 2 balai. Ši tendencija leidžia manyti, kad paciento vizualinių erdvių gebėjimų ir vykdomųjų funkcijų sutrikimai išliko ryškūs, nepaisant laikino pagerėjimo ankstesniame ligos gydymo etape. Sisteminės literatūros apžvalgos duomenimis, daugumai glioblastoma sergančių pacientų pasireiškia erdvinio suvokimo gebėjimų sutrikimai (4).

Tokius tyrimo rezultatus papildė ir paciento globėjos interviu pateikti pastebėjimai: „*Atsivežė šitą spyną: „Reikia gal truputį ką pakeisti“. Išardė ir sudėti nesudėjo. Nieko ten sudėtingo, seniau tai laisvai padarydavo. Bandė, bandė, sakau: „Nevargink galvos, su šita spyna. Nupirksim ar paprašysim kieno, kad sutvarkytų.“, „Vandens iš tenai pasipumpuojam, iš tos kūdro... Jis sako: „Neveikia“. Ir šuliny veikė tas variklis ir kūdroj toj veikė. Sako: „Nevaro nei vienas“. Tai ar nemoka pastatyti to siurblio? Seniau laisvai pastatydavo“.*

Iš vertintų MoCA testu kognityvinių funkcijų, paciento vizualiniai erdviniai bei vykdomieji gebėjimai viso stebėjimo laikotarpiu išliko vieni iš labiausiai sutrikusių.

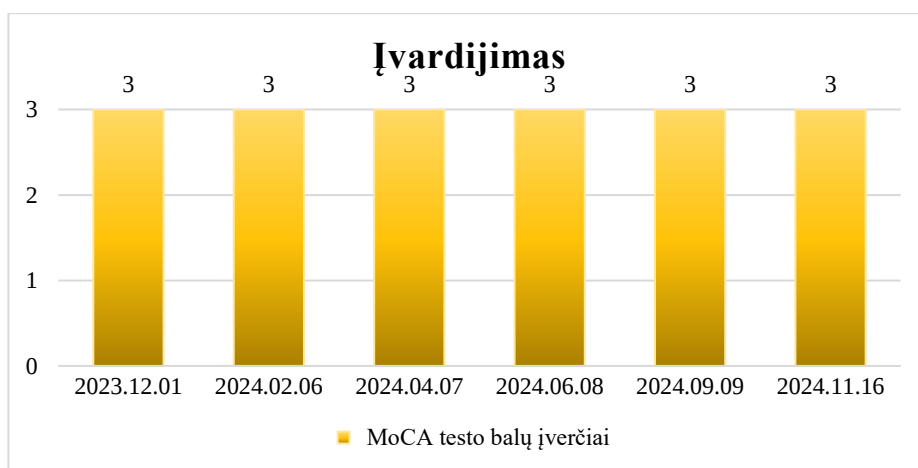
Tokius rezultatus galima būtų paaiškinti vėlyvos uždelstos spinduliuotės sukeltu smegenų pažeidimu. Jis išsivysto praėjus šešiams ar daugiau mėnesiams po chemospindulinio gydymo, sukelia progresuojančius bei negrįžtamus procesus. Spinduliuotės sukeltas kognityvinis sutrikimas yra rimtas radioterapijos šalutinis poveikis pacientams, sergantiems pirminiais smegenų navikais. Šio gydymo

pašalinį poveikį lemia baltosios medžiagos nekrozė, nuolatinė demielinizacija, gliozė, kraujagyslių anomalijos bei hipokampo pažeidimai. Dažniausiai pažeidžiamos pažintinės funkcijos sritys: vykdomosios funkcijos, atmintis, dėmesys ir psichomotorinis greitis (62).

8.1.2 Paciento gebėjimo įvardinti įvertinimo analizė

MoCA testo Įvardijimo užduotis atspindi žmogaus gebėjimą atpažinti pažįstamus objektus (nupieštus gyvūnus), priskirti jiems sąvoką ir tiksliai įvardinti pateiktus objektus.

Grafike Nr. 2 pavaizduoti paciento Įvardijimo užduoties rezultatai. Visuose ligos gydymo etapuose atlikto įvertinimo metu pacientas surinko maksimalų (3 balų) šios užduoties įvertinimą. Pacientas gebėjo atpažinti ir tiksliai įvardyti jam parodytus objektus.



Grafikas Nr. 2: Gebėjimo įvardinti užduoties įvertinimo įverčių pasiskirstymas

Globėja pirmo interviu metu gebėjimo įvardinti sutrikimų nefiksavo. Interviu su paciento globėja (2024-11-16) metu, po MRT tyrimo užfiksavusio sutuoktinio ligos progresavimą, pastebėjo gebėjimo įvardinti sunkumų apraiškas. Ji pasakojo pastebėjusi sutuoktinio sunkumus priskirti sąvokai objektą. Pvz., neteisingai suvokė medžio sąvoką: „*Pasakiau, kad medžius aprištų. Rišo obelytę ar ką, tenai kuolas prie obelytės. Tai ne obelytę aprišo, o tą kuolą.*“.

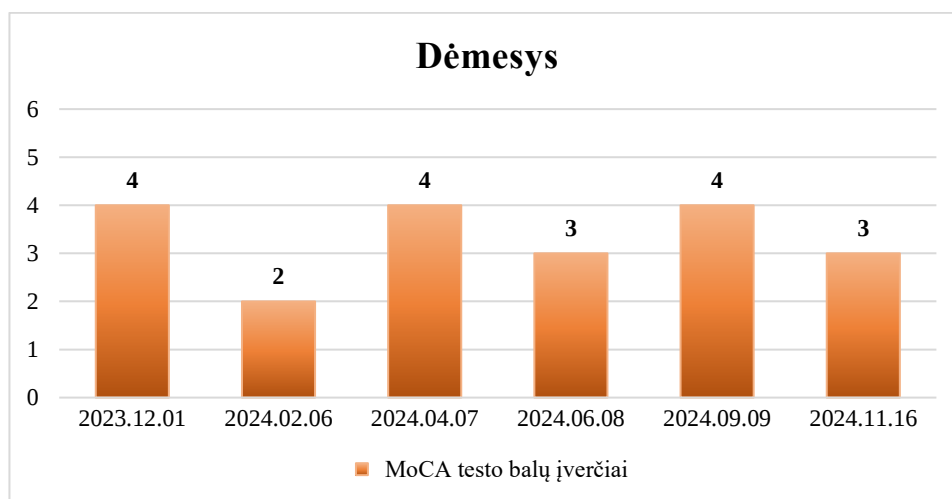
Tokias paciento kognityvinių funkcijų sutrikimo apraiškas galima būtų sieti su galimais smegenų pakitimais/pakenkimais Wernicke srityje. Kadangi Wernicke sritis yra atsakinga už rašytinės ir žodinės kalbos suvokimą, jos pažeidimai sukelia receptyviąją afaziją. Ją geriausiai galima apibūdinti kaip nesugebėjimą suprasti ar išreikšti rašytinę bei žodinę kalbą. Pacientai dažniausiai kalba sklandžiai, tačiau jų kalbos turinys praranda prasmę arba jie negali suprasti, kas yra sakoma, ir dažnai patys nesuvokia, kad nesupranta (63).

MoCA testo rezultatai rodo, kad per visą stebėjimo laikotarpį, nepaisant kitų kognityvinių funkcijų pokyčių, paciento gebėjimas įvardinti buvo geras. Tačiau paciento globėja interviu metu

fiksavo atsiradusius kalbos suvokimo netikslumus. Galima daryti prielaidą, kad smegenų sritys, atsakingos už šį gebėjimą, išvengė žymių pažeidimų arba kompensaciniai mechanizmai padėjo išsaugoti šią funkciją. Dėl galimų pokyčių reikalingi tolesni šios funkcijos stebėjimai.

8.1.3 Paciento dėmesio įvertinimo analizė

MoCA teste Dėmesio užduotys, skirtos įvertinti įvairius dėmesio aspektus: gebėjimą įsiklausyti, įsiminti ir atgaminti įsimintą informaciją (išgirstus skaičius įsiminti ir pakartoti tiesiogine tvarka), gebėjimą susikaupti, vizualizuoti ir lanksčiai atgaminti išgirstą informaciją (išgirstus skaičius įsiminti ir pasakyti atvirkštine tvarka); selektyviai atrinkti reikiamą informaciją (išskirti nurodytą raidę, atliekant veiksmą); dėmesio apimtį ir gebėjimą operuoti (atlikti nurodytus aritmetinius skaičiavimus).



Grafikas Nr.: 3 Dėmesį vertinančių užduočių įverčių pasiskirstymas

Grafike Nr. 3 pateikti paciento MoCA testo dėmesio užduočių atlikimo įverčių rezultatai, vertinti balais per visą stebėjimo laikotarpį. Paciento dėmesingumo užduočių atlikimas įvertintas 4 balais pirmo susitikimo metu (2023-12-01). Tai rodė pakankamai gerą gebėjimą susikaupti ir išlaikyti dėmesį. Daugumai pacientų, sergančių glioblastoma, po naviko rezekcijos visiškai atsistato gebėjimas atlikti užduotis, reikalaujančias dėmesio sutelkimo ir darbinės atminties funkcijų (42). Atliktas pakartotinis paciento kognityvinių funkcijų įvertinimas (2024-02-06) parodė, kad, pradėjus gydymą temozolomido monoterapija, stebėtas reikšmingas dėmesio procesų pablogėjimas (dėmesio užduočių atlikimo įvertis krito dviem balais). Tokius rezultatus galima būtų paaikškinti fiksuojamais temozolomido preparato šalutiniais poveikiais, pateiktais preparato charakteristikų santraukoje: iki 10 proc. pacientų nustatomi pažinimo funkcijų, dėmesio bei atminties sutrikimai (64).

Vėliau buvo stebimi nežymūs dėmesio užduočių atlikimo rezultatų įverčių svyravimai: 2024-04-07 – 4 balai, po dviejų mėnesių (2024-06-08) – 3 balai, po trijų mėnesių (2024-09-09) - 4 balai, dar po dviejų mėnesių - 3 balai.

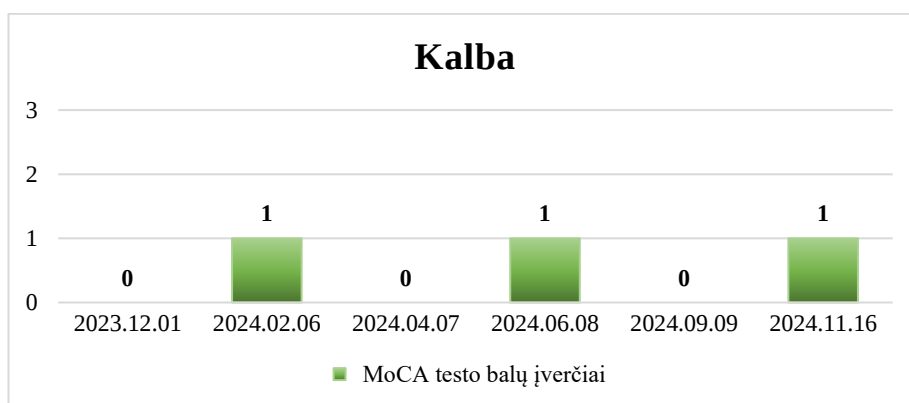
2024-04-07 paciento globėja pirmo interviu metu sutuoktinio dėmesio sutrikimų teigė nepastebėjusi: „*Nepastebiu. Namuose dabar nepastebiu*“. Antro interviu metu 2024-11-16, po MRT tyrimu fiksuoto vyro ligos progresavimo, globėja pastebėjo dėmesio koncentracijos sunkumus: „*Nesiseka susikaupti*“.

Paciento dėmesingumo gebėjimų, vertintų MoCA testu, įverčių pasiskirstymo analizė parodė, kad paciento dėmesio funkcija išliko nežymiai svyruojanti viso stebėto gydymo metu. Temozololomido monoterapijos metu gebėjimas veikti dėmesingai buvo susilpnėjęs, numanoma - dėl preparato sukeliama šalutinio poveikio.

8.1.4 Paciento kalbinių gebėjimų įvertinimo analizė

Kalbos užduotys MoCA teste skirtos įvertinti įvairius kalbos aspektus: sintaksės supratimą bei gebėjimą tiksliai atkurti sudėtingas kalbos struktūras (sakinių kartojimo užduotis), žodyno platumą (žodžių iš pateiktos raidės sugalvojimo užduotis).

Pateiktame grafike Nr. 4 pavaizduoti paciento MoCA testo Kalbos užduoties įverčiai balais viso stebėjimo laikotarpiu. Pirmasis vertinimas, atliktas 2023-12-01, parodė, kad paciento Kalbos užduoties atlikimas buvo įvertintas minimaliu balu (0). Toks rezultatas leidžia daryti prielaidas apie paciento gebėjimo tiksliai atkurti sudėtingas kalbos struktūras bei sklandžiai reikšti mintis sutrikimus, siaurą kalbos žodyną. Vėliau MoCA testo Kalbos užduoties įverčiai nežymiai svyravo nuo nulio iki vieno balo, - paciento kalbos funkcija išliko sutrikusi viso stebėjimo metu.



Grafikas Nr.: 4 Kalbos užduočių atlikimo įverčių pasiskirstymas

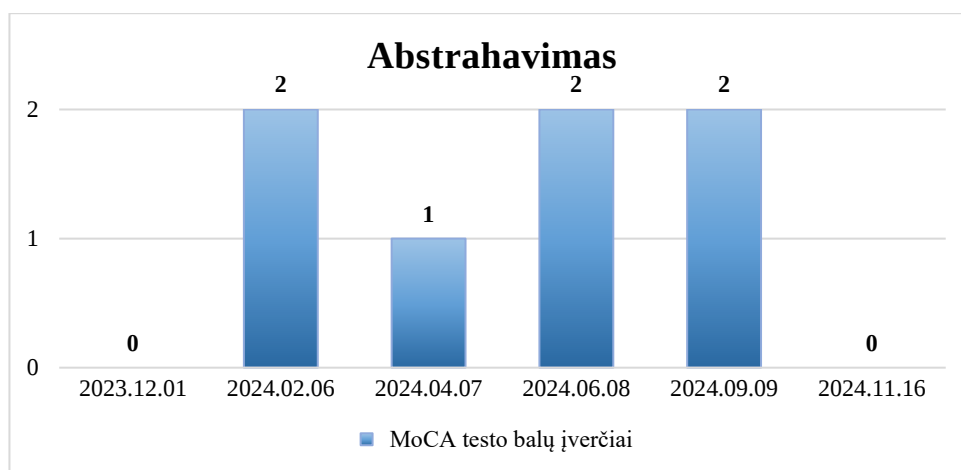
Paciento globėja tiek pirmo, tiek antro interviu metu jokių sutuoktinio gebėjimo reikšti mintis žodžiais pokyčių nefiksavo (2024-04-07: „*Nepastebėjau*.“ „...*prieš operaciją?...* Nu kad kalba

nestrigo“, 2024-11-16: „*Ne, kalba jis gerai*“). Tai leidžia daryti prielaidas, kad namų aplinkoje paciento buitinė kalba pastebimai nekito.

Tyrimo MoCA testu duomenys atskleidė, kad vertinant paciento įvairias kognityvines funkcijas, labiausiai pažeistos išliko tos kalbos funkcijos, kurios, tikėtina, nebuvo pakankamai gerai išlavėjusios ir iki ligos.

8.1.5 Paciento gebėjimų abstrahuoti įvertinimo analizė

Abstrahavimo užduotys MoCA teste vertina žmogaus verbalinį supratingumą, gebėjimą suprasti ryšius tarp sąvokų, surasti abstrakčias sąvokas konkretiems objektams apibendrinti, gebėjimą mąstyti abstrakčiai ir daryti logines išvadas.



Grafikas Nr.: 5 Abstrahavimo užduoties atlikimo įverčių pasiskirstymas

Grafike Nr. 5 pavaizduoti paciento abstrahavimo užduoties atlikimo įverčiai balais, remiantis MoCA testo rezultatais stebėjimo laikotarpiu.

Pradinis vertinimas MoCA testu atliktas 2023-12-01, pacientui taikant chemospindulinio gydymą. Rezultatai atskleidė paciento abstrahavimo gebėjimų sutrikimą: negebėjimą apjungti dvi sąvokas, surasti joms apibendrinančią sąvoką (bandė paaiškinti pateiktus žodžius atskirai); šios užduoties įvertinimas buvo minimalus - 0 balų.

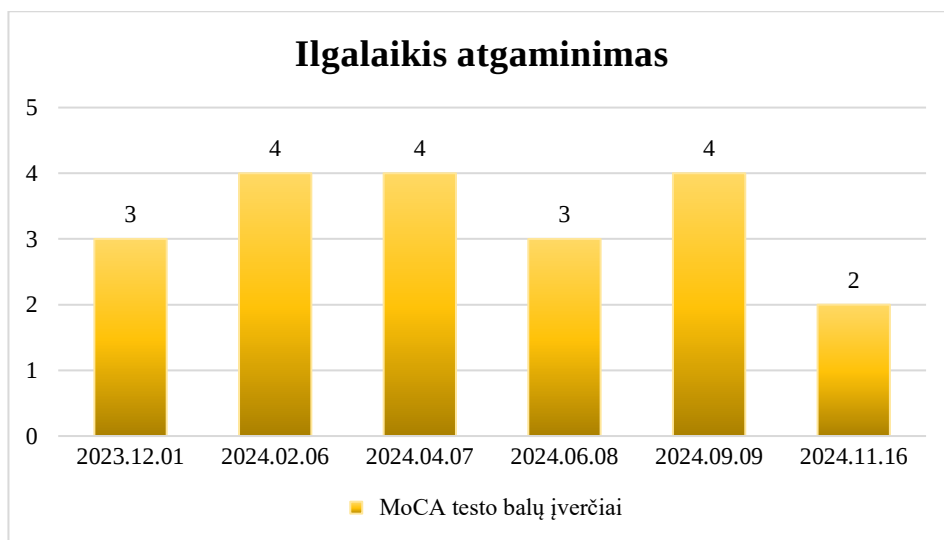
Po baigto chemospindulinio gydymo, pacientui buvo taikytas monoterapinis gydymas temozolomidu. Praėjus 4 mėn. po to, Abstrahavimo užduoties atlikimo rezultatas reikšmingai pagerėjo ir siekė dažniausiai maksimalų - 2 balų įvertinimą. Panaši tendencija stebima ir kituose moksliniuose tyrimuose: per tris mėnesius po operacijos 70 % pacientų abstrahavimo gebėjimas visiškai atsistatė (42). Paskutinio įvertinimo MoCA testu metu buvo stebėtas Abstrahavimo užduoties atlikimo nuosmukis (iki 0 nulinio balų). Tikėtina, kad ši paciento kognityvinė funkcija yra pažeidžiama tam tikrų gydymo metodų, gali rodyti ligos progresavimo požymius.

Šių duomenų analizė atskleidžia, kad paciento abstrahavimo užduočių atlikimas, vertinant MoCA testu, buvo reikšmingai žemi tiek pradiniam vertinime, tiek stebėjimo laikotarpio pabaigoje. Nepaisant laikino pagerėjimo ir netgi pasiekto maksimalaus rezultato tam tikrais etapais, abstrahavimo funkcijos stabilumo išlaikyti nepavyko. Tai galima būtų sieti su smegenų struktūrų, atsakingų už objektų kategorijų atpažinimą, pakitimais (65).

8.1.6 Paciento atminties įvertinimo analizė

Atminties įvertinimo užduotys MoCA teste atskleidžia išmokimo procesą (kai reikia įsiminti tarpusavyje nesusijusius žodžius ir juos kelis kartus pakartoti), ilgalaikio atgaminimo gebėjimų įvertinimą (įsimintų žodžių atgaminimą po 5 minučių).

Grafike Nr. 6 pavaizduoti paciento Ilgalaikio atgaminimo gebėjimų įverčiai pagal MoCA testo rezultatus. Viso paciento būklės stebėjimo laikotarpiu buvo stebimi nežymūs gebėjimo įsiminti ir atgaminti įsimintą medžiagą svyravimai. MRT tyrimu nustatius glioblastomos recidyvą, Ilgalaikio atgaminimo užduočių atlikimo kokybė krito (iki 2 balų). Kitų autorių darbuose atminties sutrikimai - vienas iš dažniausiai stebimų simptomų, sergant glioblastoma (8).



Grafikas Nr.: 6 Ilgalaikio atgaminimo užduoties įverčių pasiskirstymas

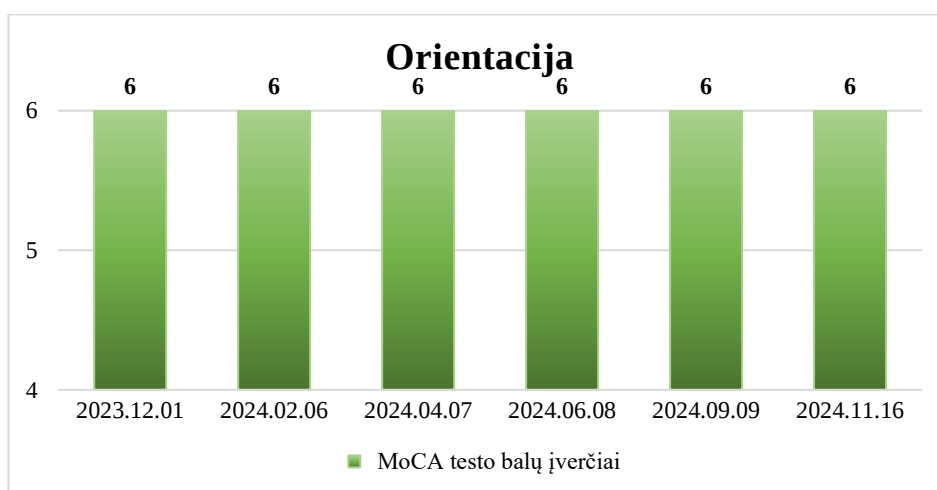
Pirmo interviu su paciento žmona duomenys rodo, kad ryškių trumpalaikės ar ilgalaikės atminties sutrikimų ji nestebi: „Nu tai, kad atsimena, atrodo. Daug ką šneka iš praeities, tokius dalykus, kad atrodo, aš jau pamirštu, o jis dar atsimena. Nejaučiu dabar tokio dalyko, kad jis kažko neprisimintų“, „Viską atsimena. Kalba, kad va dukros ir vienos ir kitos gimtadienis. Atsimena ir anūkų ir mano vaikų.“. Antro interviu metu ji išsako abejones dėl vyro atminties funkcionavimo, vykdant kasdienes užduotis: „Reikia eiti, tai taip ir vieną dieną daro tą darbą ir kitą dieną daro. Nesuprantu, ar neprisiruošia ar pamiršta“.

Paciento kognityvinių funkcijų, būtent – ilgalaikio atgaminimo gebėjimo - stebėjimas viso gydymo laikotarpiu rodo nežymų svyravimą, o nustčius glioblastomos recidyvą – žymų pablogėjimą. Galime daryti prielaidą, kad glioblastomos gydymo eigoje, ir ypač jai progresuojant, ilgalaikis atgaminimas menksta.

8.1.7 Paciento gebėjimo orientuotis įvertinimo analizė

MoCA testo Orientacijos užduotys apima laiko (datos, mėnesio, metų, dienos) suvokimą, gebėjimą tiksliai nustatyti savo buvimo vietą, suvokti save esamoje situacijoje (įvardinti buvimo vietą, miestą).

Grafike Nr. 7 pavaizduoti paciento MoCA testo Orientacijos gebėjimų įverčiai, vertinti visą stebėjimo laikotarpį.



Grafikas Nr. 7: atliktų Orientacijos užduočių įverčių pasiskirstymas

Visų vertinimų MoCA testu – nuo 2023-12-01 iki 2024-11-16 - pacientas surinko maksimalius 6 balų Orientacijos užduoties įvertinimus. Tai rodo, kad paciento orientacinė funkcija išliko visiškai nepažeista viso gydymo metu, nepriklausomai nuo kitų kognityvinių funkcijų pokyčių. Pacientas visą stebėjimo laikotarpį tiksliai atliko orientacinę būklę vertinančias užduotis. Tačiau svarbu pažymėti, kad testas buvo atliekamas paciento namuose - jam pažįstamoje ir saugioje aplinkoje, kas galėjo turėti teigiamą poveikį orientacijos rezultatams. Buvimas pažįstamoje vietoje, tikėtina, mažino įtampą, naujumo keliamą stresą, leido ramiai susitelkti į užduotis.

Paciento žmona pirmojo interviu metu akcentavo nepakankamą vyro orientaciją namų aplinkoje prieš chirurginę intervenciją : „*Prieš operaciją tai labai ir aplinkoj nesigaudė ir šiaip sėdėjo toks, lyg tai nieko nei galvoja, susmegęs toks, be minčių, be nieko. Vieną kartą prieš operaciją užėjo lietus didžiausias, baisiai pylė. Mes nuėjom, sakom truputį prigulkim. Žiūriu, jo lova tuščia. Išeinu laukan, stovi kieme. Baisu, sulytas. Matomai nesigaudė, kur namas*“.

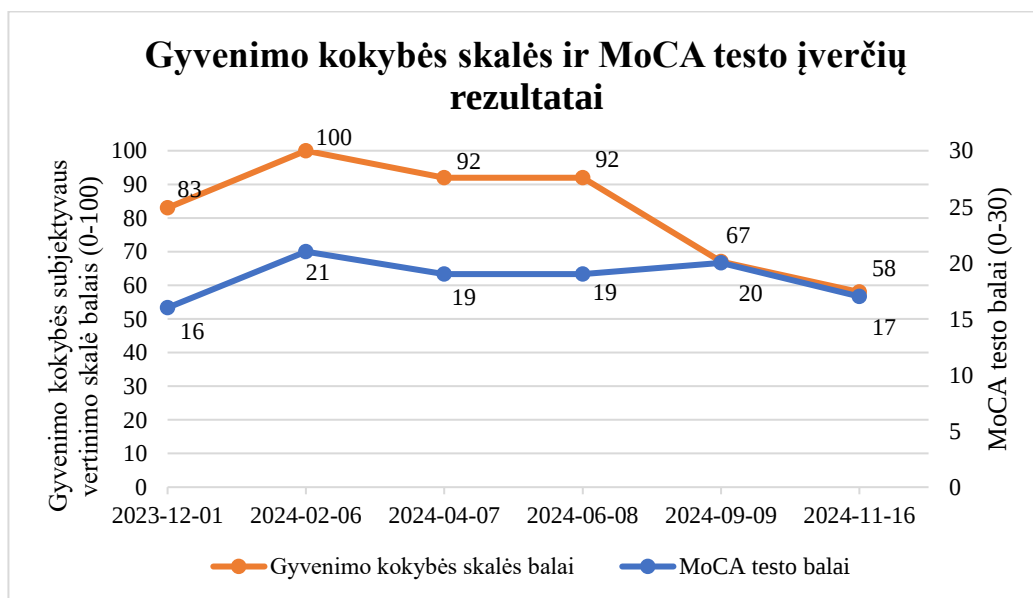
Po chirurginio ir chemospindulinio gydymo, monoterapijos temozolomidu metu, globėja pastebėjo sunkumus orientuojantis ne namų aplinkoje: „*Aš namie nieko nejaučiu. Tik jeigu išvažiuojam kraujo priduoti, nauja vieta... Tai kaimynas nuvežė, tai jau mašina labai aiški - mėlyna. Sako, Jonai, iš kitos pusės užėisi. Tai jis, prie kitos mašinos ėjo. Va pastebėjau, kažkodėl nesusiorientavo su mašinom*“, „*Mes visą laiką toj parduotuvėj, dar kai liga nepasireiškė jokia,... apsipirkdavom... Bet va nesusiorientavo, nei duonos nepaėmė, nei atėjo pas mane į kasą*“.

Antrojo interviu metu paciento globėja naujų pastebėjimų apie jo orientacijos gebėjimus neišsakė: „*Kad gero nėra, bet nėra labai ir blogo*“.

Paciento orientacinė būklė, vertinant MoCA testu, išliko gera ir stabili. Lieka neaišku, kokie būtų Orientacijos užduočių atlikimo rezultatai, jei testas būtų atliktas nepažįstamoje ar naujoje aplinkoje, nes interviu metu pateikti paciento orientaciniai gebėjimai skiriasi nuo įvertintų.

8.2 Paciento subjektyvaus gyvenimo kokybės ir kognityvinių funkcijų įvertinimo analizė

Glioblastoma sergančių pacientų kognityvinių funkcijų pokyčiai įvairiai paveikia jų subjektyviai suvokiamą gyvenimo kokybę: paties žmogaus gyvenimo prasmės, vertės suvokimą, bendrą pasitenkinimą gyvenimu. Gyvenimo kokybės vertinimas gali padėti suprasti pacientų kognityvinio funkcionavimo ir pasitenkinimo gyvenimu sąveiką skirtingais ligos gydymo etapais.



Grafikas Nr. 8: Gyvenimo kokybės skalės ir MoCA testo įverčių balais pasiskirstymas

Grafike Nr. 8 pateikti duomenys parodo paciento kognityvinių funkcijų įverčių ir subjektyvaus gyvenimo kokybės vertinimo pokyčius laikui bėgant, atskleidžia jų tarpusavio sąsajas.

Pacientas pirmo vertinimo metu (2023-12-01) savo gyvenimo kokybę vertino gana aukštai (Gyvenimo kokybės klausimyno įvertis 83 balai). MoCA testo balai, kurių intervalas yra nuo 0 iki 30, pradžioje buvo žemesni – 16 balų.

2024-02-06, praėjus trims mėnesiams po užbaigto chemospindulinio gydymo, taikant gydymą temozolomidu, paciento subjektyvus gyvenimo kokybės vertinimas pasiekė maksimalų – 100 balų pagal Gyvenimo kokybės klausimyno įvertį. MoCA testo balai pasiekė aukščiausią įvertį – 21 balą. Analizuojant šių dviejų rodiklių tarpusavio dinamiką, matyti, kad Gyvenimo kokybės klausimyno balai pradžioje didėjo kartu su MoCA testo balais, o jų pikas buvo pasiektas tuo pačiu laikotarpiu. Taigi, šiame gydymo etape pacientas geriausiai funkcionavo tiek kognityvine, tiek pasitenkinimo savo gyvenimu prasme.

4 mėnesių laikotarpiu subjektyviai suvokiama paciento gyvenimo kokybė buvo aukšta ir stabili (92 balai pagal Gyvenimo kokybės klausimyną), kognityvinių funkcijų įvertinimo įverčiai su MoCA testu išliko panašūs, nežymiai kito.

Vėliau - 2024-09-09 paciento subjektyviai suvokiama gyvenimo kokybė krito (iki 67 balų pagal Gyvenimo kokybės klausimyną). Po ligos recidyvo patvirtinimo MRT tyrimu (2024-11-16), pacientas savo gyvenimo kokybę subjektyviai vertino žemiausiai (Gyvenimo kokybės klausimyno įvertis - 58 balai). Šiuo gydymo etapu fiksuoti ir žemiausi paciento kognityvinio funkcionavimo rodikliai (MoCA testo rezultatas - 17 balų). Šis lygiagretus kognityvinių funkcijų silpnėjimas ir gyvenimo kokybės mažėjimas gali rodyti tam tikrą tarpusavio ryšį: silpsta paciento pažintinės funkcijos, prastėja jo subjektyviai suvokiama gyvenimo kokybė.

8.3 Paciento subjektyvaus funkcionavimo, simptomų ir kitų rodiklių įvertinimo analizė

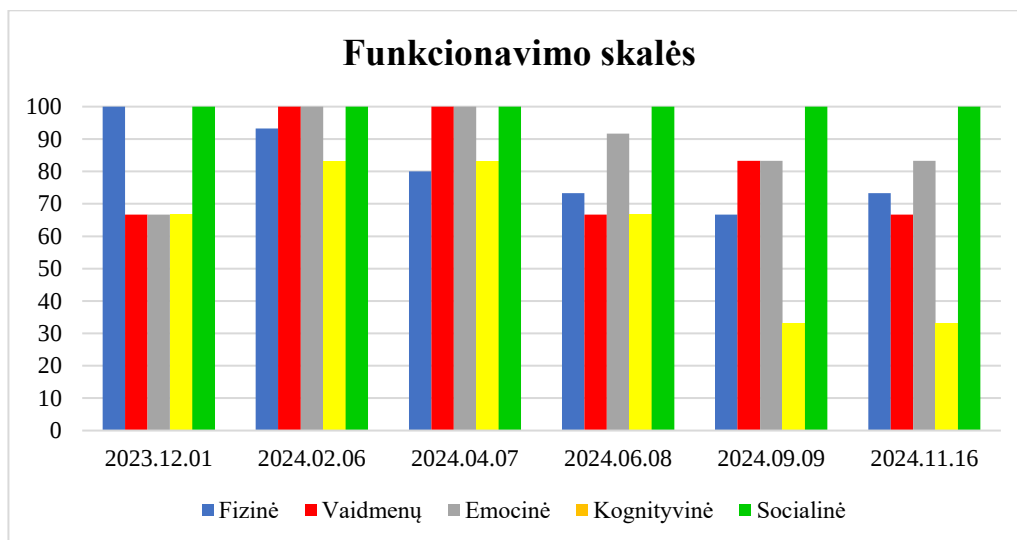
Detalesni Gyvenimo kokybės klausimyno rezultatai leidžia pažvelgti į penkių funkcinių sričių – fizinės, kognityvinės, socialinės, emocinės ir vaidmenų – subjektyvaus vertinimo dinamiką.

Grafike Nr. 9 pateikiama kiekvienos skalės subjektyvūs įverčiai skirtingais gydymo etapais.

Pacientui diagnozavus momeninės – pakaušinės skilties piktybinį naviką, po savaitės atlikus chirurginę operaciją ir toliau tęsiant chemospindulinį gydymą, atliktas pirmas subjektyvus gyvenimo kokybės vertinimas. Pacientas savo fizinę ir socialinę funkciją įvertino maksimaliu įverčiu: Fizinio funkcionavimo (*Physical functioning*) ir Socialinio funkcionavimo (*Social functioning*) skalės įvertintos 100 balų.

Savo socialinį funkcionavimą pacientas vertino maksimaliai viso gydymo laikotarpiu. Fizinį funkcionavimą pacientas gydymo pradžioje vertino aukščiausiai, o tolesnėse gydymo stadijose šis rodiklis palaipsniui krito (Fizinio funkcionavimo skalės įvertis kito nuo 100 iki 73 balų).

Laikotarpiu, kai pacientui buvo taikoma monoterapija temozolomidu, subjektyvūs bene visų skalių įverčiai buvo aukščiausi. Pacientas tiek socialiai, fiziškai ir emociškai jautėsi geriausiai. Ligai progresuojant, fizinio, emocinio (*Emotional functioning*), vaidmenų (*Role functioning*) ir kognityvinio (*Cognitive functioning*) funkcionavimo skalių rodikliai palaipsniui mažėjo.

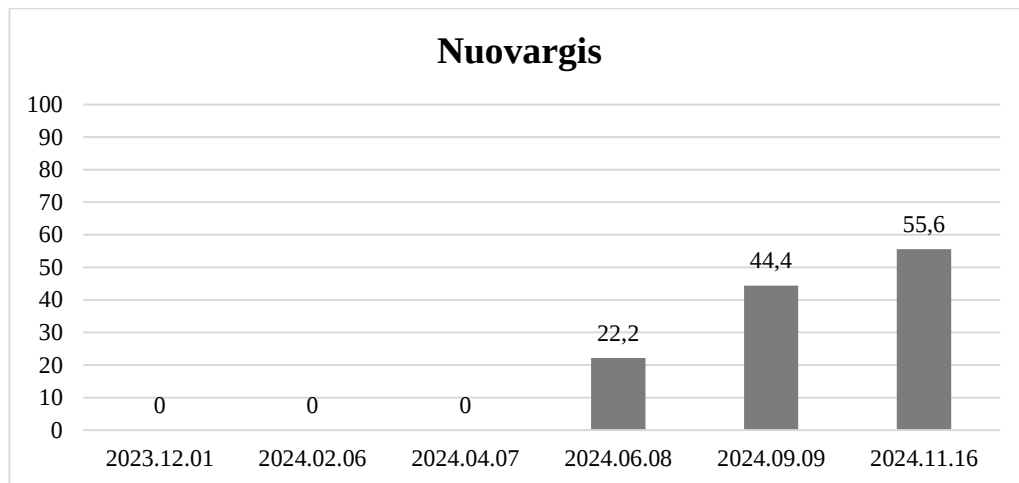


Grafikas Nr. 9 Funkcionavimo skalės rodiklių įverčių pasiskirstymas

Tyrimai rodo, kad vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems glioblastoma, sutrumpintas spindulinės terapijos kursas kartu su temozolomidu, nesukelia neigiamo poveikio gyvenimo kokybei (66).

Kognityvinės funkcijos subjektyvus vertinimas kito atskirais gydymo etapais: aukščiausiai pacientas ją vertino monoterapijos temozolomidu metu (Kognityvinės funkcijos įvertis - 83 balai). Po to fiksavo savo kognityvinių funkcijų silpnėjimą: po dviejų mėnesių Kognityvinės funkcijos įvertis buvo 67 balai, dar po trijų – 33 balai. Toks subjektyvus savo kognityvinių funkcijų įvertinimas išliko pakartojus įvertinimą praėjus dviem mėnesiams po ligos recidyvo, nustatyto 2024-11-05 MRT tyrimo metu. Panašūs duomenys buvo stebimo ir kituose tyrimuose: ligai paūmėjus suvokiamo kognityvinio funkcionavimo įverčiai ženkliai mažėjo (67).

Gyvenimo kokybės klausimynas vertina įvairius simptomus, galinčius lemti paciento bendrą savijautą: pykinimą ir vėmimą, skausmą, dusulį, nemigą, apetito praradimą, vidurių užkietėjimą, viduriavimą bei nuovargį. Pacientas įvardijo, kad jam būdingas nuovargis. Kitų simptomų iš QLQ-C30 klausimyno simptomų skalės pacientas neišsakė, jų subjektyvūs įvertinimai visuose gydymo laikotarpiuose buvo nuliniai.



Grafikas Nr. 10: Nuovargio jausmo įvertinimo balų pasiskirstymas

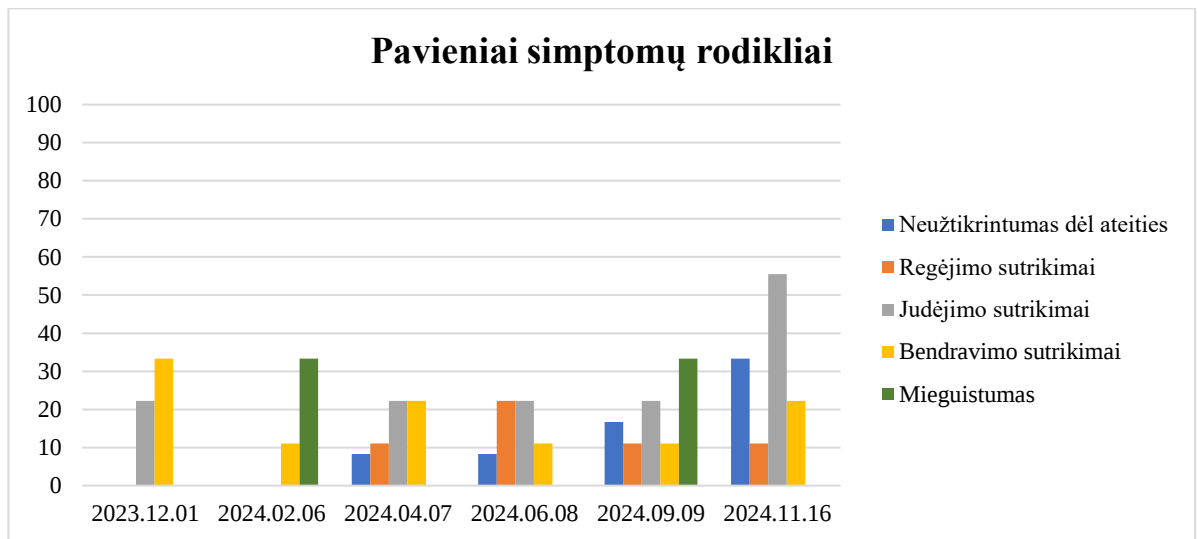
Grafike Nr. 10 pateikiami paciento subjektyviai suvokiami nuovargio lygio įverčiai skirtingais gydymo laikotarpiais.

Pirmo įvertinimo metu, kai pacientas po naviko operacijos buvo gydomas chemospinduline terapija, ir antro bei trečio įvertinimo metu, kai pacientui buvo taikoma monoterapija temozolomidu, pacientas reikšmingo jam nuovargio jausmo neišsakė (klausimyno įverčiai – 0). Tai leidžia daryti prielaidą, kad pacientas šiuo laikotarpiu nuovargio nejautė, arba jis buvo nereikšmingas. Ketvirto įvertinimo metu, realizavus 6 monoterapijos temozolomidu ciklus, pacientas savo nuovargį įvertino 22 balais ir kiekvieno sekančio susitikimo metu subjektyviai vertinamo nuovargio įvertis didėjo. Po ligos paūmėjimo nustatymo MRT tyrimu, atlikus paciento Gyvenimo kokybės įvertinimą (po 11 dienų), paciento subjektyvus nuovargio įvertinimas buvo 56 balai, - tai rodo didelį simptomo intensyvėjimą.

Nuovargio simptomas pasireiškia individualiai skirtinguose gydymo etapuose. Nustatyta, kad pacientai reikšmingą nuovargį jautė praėjus 4 - 7 mėnesiams nuo diagnozės nustatymo (66,67).

Grafikas Nr. 11 sudarytas remiantis BN20 klausimynu, - kaip papildomu klausimyno moduliui, naudojamu kartu su pagrindiniu QLQ-C30 vertinimo instrumentu. BN20 klausimynas yra skirtas vertinti pacientų, sergančių smegenų navikais, gyvenimo kokybės aspektus, akcentuojant neurologinius ir fizinius simptomus, galinčius turėti įtakos kasdieniam jų gyvenimui. Klausimynas apima specifinių funkcinių sričių ir simptomų: mieguistumo, bendravimo, regėjimo, judėjimo sutrikimų bei neužtikrintumo dėl ateities fiksavimą.

Gyvenimo kokybę analizuojantys tyrimai atskleidžia, kad sergant glioblastoma gyvenimo kokybę labiausiai paveikia neužtikrintumo dėl ateities jausmai, mieguistumas, bendravimo sutrikimai ir motorinė disfunkcija (46).



Grafikas Nr. 11: Pavienių simptomų įverčių balais pasiskirstymas

Papildomo Gyvenimo kokybės klausimyno modulio rezultatų analizė parodė anksčiau nenagrinėtų rodiklių dinamiką skirtingais gydymo laikotarpiais. Pacientas subjektyviai suvokiamus bendravimo sunkumus fiksavo viso gydymo stebėjimo laikotarpiu; jų įverčiai nežymiai svyravo (11 – 33 balų diapazone).

Monoterapijos temozolomidu ciklo metu pacientas pradėjo fiksuoti regėjimo problemas, kurių subjektyvus įvertinimas nežymiai kito (11-22 balų diapazone). Prasidėjus šiam gydymo laikotarpiui, paciento subjektyviai suvokiami judėjimo sunkumai (nuo 22 iki 55 balų) bei neužtikrintumas dėl ateities (nuo 8 iki 33 balų) vis stiprėjo.

Miegoistumo simptomą pacientas fiksavo kelių konkrečių gydymo etapų metu: chemospindulinio gydymo metu ir likus dviem mėnesiams iki ligos recidyvo.

Tai rodo, kad viso ligos gydymo metu pacientas fiksavo vis daugiau stiprėjančių tiek fizinių, tiek psichologinių simptomų.

9. IŠVADOS

1. Tyrimo pradžioje glioblastoma sergančio paciento orientacijos ir gebėjimo įvardinti įverčiai siekė aukščiausius. Paciento vizualiniai erdviniai gebėjimai/vykdomosios funkcijos, kalba bei abstrahavimo gebėjimai įvertinti minimaliai. Pacientas savo fizinį funkcionavimą subjektyviai vertino maksimaliai (išskyrus motorikos ir bendravimo sunkumus). Vaidmenų, emocinių ir kognityvinių funkcionavimą vertino geriau nei vidutiniškai.

2. Objektīvūs įvardijimo ir orientacijos gebėjimai laikui bėgant nepakito, tačiau paciento globėja pastebėjo šių gebėjimų sutrikimų apraiškas. Abstrahavimo ir ilgalaikės atminties gebėjimai laikinai atsistatė, bet ilgainiui blogėjo. Vizualiniai erdviniai gebėjimai/vykdomosios funkcijos ir dėmesys gydymo eigoje svyravo. Kalbos funkcijos įverčiai visą laiką išliko minimalūs. Subjektyvus

fizinio, emocinio, vaidmenų ir kognityvinio funkcionavimo vertinimas laikinai atsistatė, bet ilgai neiblogėjo. Viso stebėjimo metu, pacientas fiksavo vis daugiau tiek fizinių, tiek psichologinių simptomų: viso stebėjimo metu išliko bendravimo sunkumai, o ligos gydymo eigoje pacientas pradėjo fiksuoti regėjimo problemas; vis stiprėjo subjektyviai suvokiami judėjimo sunkumai bei neužtikrintumas dėl ateities.

3. Po chirurginės intervencijos, chemospindulinio gydymo metu, fiksuotas didžiausias, bet laikinas kognityvinių funkcijų pakenkimas, ypač abstrahavimo ir vizualinių erdvinių gebėjimų. Mieguistumo simptomą pacientas fiksavo kelių konkrečių gydymo etapų metu: chemospindulinio gydymo metu ir likus dviem mėnesiams iki ligos recidyvo. Tęsiant gydymą temozolomido monoterapija ir po jos, stebėtas aukščiausias paciento kognityvinių funkcijų įverčių pasiskirstymas, išskyrus dėmesingumą; subjektyvūs bene visų skalių (ir kognityvinių) įverčiai buvo aukščiausi. Pacientas socialiai, fiziškai ir emociškai jautėsi geriausiai, tačiau pradėjo fiksuoti stiprėjantį nuovargio jausmą. Po 12-13 mėn. nuo diagnozės nustatymo, pasireiškus ligos recidyvui, buvo fiksuotas paciento kognityvinių funkcijų (ypač abstrahavimo, ilgalaikės atminties) nuosmukis. Subjektyvūs fizinio, emocinio, vaidmenų, kognityvinio funkcionavimo skalių rodikliai palaipsniui mažėjo.

10. REKOMENDACIJOS

1. Reikalingas aiškus ir nuoseklus glioblastoma sergančio paciento ir jo artimųjų informavimas, siekiant paruošti juos ligos gydymo eigai. Išankstinis žinojimas, kad tam tikri kognityviniai sutrikimai (pavyzdžiui, abstrahavimo ar vykdomųjų funkcijų) chemospindulinės terapijos metu yra dažni ir laikini, o kai kurie fiziniai bei emociniai iššūkiai (nuovargis, bendravimo sunkumai ar regėjimo bei judėjimo pokyčiai) dažnai paveikia kasdienį gyvenimą. Suprastas leistų formuoti pacientų ir jų artimųjų lūkesčius, prisitaikymą ir pasirūpinimą reikiama pagalba. Informavimas apie tikėtinus konkrečius kognityvinių funkcijų pokyčius atskiruose ligos gydymo etapuose ir jų poveikį paciento gyvenimo kokybei, padėtų iš anksto pasiruošti galimiems iššūkiams, prisitaikant prie esamos situacijos.

2. Ligos gydymo eigoje svarbu išskirti ir aktyvinti individualiai reikšmingas įveikos strategijas, kurios padeda pacientui jaustis geriau esamu momentu, daro jo gyvenimą kokybiškesnį.

3. Kiekvieno paciento kognityvinių funkcijų pokyčiai, įveikos ir prisitaikymo būdai bei subjektyvus gyvenimo kokybės suvokimas gali reikšmingai skirtis, todėl būtina standartizuotus vertinimo metodus papildyti individualumą išskiriančiomis priemonėmis. Personalizuotas požiūris, taip pat ligonio artimųjų įtraukimas, leistų tiksliau įvertinti esamą konkretaus paciento situaciją, suplanuoti gydymą ir išlaikyti kuo kokybiškesnį jo gyvenimą bei teikti reikiamą pagalbą ligai progresuojant.

11. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncol.* 2019;21(Suppl 5):v1.
2. Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and other Primary Brain Malignancies in Adults. *JAMA.* 2023;329(7):574.
3. Kaplan RM, Hays RD. Health-Related Quality of Life Measurement in Public Health. *Annu Rev Public Health.* 2022;43:355–73.
4. Gately L, McLachlan S, Dowling A, Philip J. Life beyond a diagnosis of glioblastoma: a systematic review of the literature. *J Cancer Surviv.* 2017;11(4):447–52.
5. Kiely KM. Cognitive Function. In: Michalos AC, editor. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research.* Dordrecht: Springer; 2014. p. 974–8. Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_426
6. Renovanz M, Maurer D, Lahr H, Weimann E, Deininger M, Wirtz CR, et al. Supportive Care Needs in Glioma Patients and Their Caregivers in Clinical Practice: Results of a Multicenter Cross-Sectional Study. *Front Neurol.* 2018;9:763.
7. Leo RJ, Frodey JN, Ruggieri ML. Subtle neuropsychiatric symptoms of glioblastoma multiforme misdiagnosed as depression. *BMJ Case Rep.* 2020;13(3):e233208.
8. Bruhn H, Blystad I, Milos P, Malmström A, Dahle C, Vrethem M, et al. Initial cognitive impairment predicts shorter survival of patients with glioblastoma. *Acta Neurol Scand.* 2022;145(1):94–101.
9. Wang H, Xu T, Jiang Y, Xu H, Yan Y, Fu D, et al. The Challenges and the Promise of Molecular Targeted Therapy in Malignant Gliomas. *Neoplasia.* 2015;17(3):239.
10. Wen PY, Weller M, Lee EQ, Alexander BM, Barnholtz-Sloan JS, Barthel FP, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncol.* 2020;22(8):1073.
11. Atviri statistiniai duomenys - Nacionalinis vėžio institutas [Internet]. [cited 2024 Nov 12]. Available from: <https://www.nvi.lt/naujausi-duomenys/>
12. Chen R, Smith-Cohn M, Cohen AL, Colman H. Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. *Neurotherapeutics.* 2017;14(2):284–97.
13. Smolarska A, Pruszyńska I, Wasylko W, Godlewska K, Markowska M, Rybak A, et al. Targeted therapies for glioblastoma treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2023;74(3).
14. Gupta A, Dwivedi T. A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;8(4):629–34.
15. Lee DH, Ryu HW, Won HR, Kwon SH. Advances in epigenetic glioblastoma therapy. *Oncotarget.* 2017;8(11):18577.

16. McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management. *BMJ*. 2021;374:n1560.
17. Davis ME. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2016;20(5):S2.
18. Ostrom QT, Adel Fahmideh M, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro-Oncol*. 2019;21(11):1357–75.
19. Amirian ES, Zhou R, Wrensch MR, Olson SH, Scheurer ME, Il'yasova D, et al. Approaching a Scientific Consensus on the Association between Allergies and Glioma Risk: A Report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(2):282–90.
20. Ozawa M, Brennan PM, Zienius K, Kurian KM, Hollingworth W, Weller D, et al. The usefulness of symptoms alone or combined for general practitioners in considering the diagnosis of a brain tumour: a case-control study using the clinical practice research database (CPRD) (2000–2014). *BMJ Open*. 2019;9(8):e029686.
21. Conti Nibali M, Gay LG, Sciortino T, Rossi M, Caroli M, Bello L, Riva M. Surgery for Glioblastoma in Elderly Patients. *Neurosurg Clin N Am*. 2021 Jan;32(1):137–48.
22. Weller M, Bent M van den, Preusser M, Rhun EL, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;18(3):170–86.
23. Weller M, Le Rhun E, Preusser M, Tonn JC, Roth P. How we treat glioblastoma. *ESMO Open*. 2019;4:e000520.
24. Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, Chalmers AJ, Erridge SC, Galldiks N, et al. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiother Oncol*. 2023;184:109663.
25. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1027–37.
26. Chiorcea-Paquim AM, Oliveira-Brett AM. Electrochemistry of chemotherapeutic alkylating agents and their interaction with DNA. *J Pharm Biomed Anal*. 2023;222:115036.
27. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1954–63.
28. Değerli E, Alkan G, Öztaş NŞ, Bedir Ş, Derin S, Demirci NS. Bevacizumab-induced isolated oculomotor nerve palsy in glioblastoma multiforme. *J Oncol Pharm Pract*. 2022;28(3):746–49.
29. Botros D, Dux H, Price C, Khalafallah AM, Mukherjee D. Assessing the efficacy of repeat resections in recurrent glioblastoma: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2021;44(3):1259–71.
30. Laub CK, Stefanik J, Doherty L. Approved Treatments for Patients with Recurrent High-grade Gliomas. *Semin Oncol Nurs*. 2018;34(5):486–93.
31. Fariña Nuñez MT, Franco P, Cipriani D, Neidert N, Behringer SP, Mader I, et al. Resection of recurrent glioblastoma multiforme in elderly patients: a pseudo-randomized analysis revealed clinical benefit. *J Neurooncol*. 2020;146(2):381–7.

32. Fazzari FGT, Rose F, Pauls M, Guay E, Ibrahim MFK, Basulaiman B, et al. The current landscape of systemic therapy for recurrent glioblastoma: a systematic review of randomized-controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;169:103540.
33. Upton J. Mini-Mental State Examination. In: Gellman MD, Turner JR, editors. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York (NY): Springer; 2013. p. 1248–9. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_473
34. Wood JL, Weintraub S, Coventry C, Xu J, Zhang H, Rogalski E, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) performance and domain-specific index scores in amnesic versus aphasic dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2020;26(9):927–31.
35. Julayanont P, Nasreddine ZS. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Concept and Clinical Review. In: Lerner AJ, editor. *Cognitive Screening Instruments*. Cham: Springer; 2017. p. 139–95. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-44775-9_7
36. Lal BK. Carotid Artery Disease and Cognitive Functional Decline. In: Cronenwett JL, Johnston KW, editors. *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1186–1192.e2. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323775571000904?scrollTo=%23hl0000148>
37. Habets EJJ, Hendriks EJ, Taphoorn MJB, Douw L, Zwinderman AH, Vandertop WP, et al. Association between tumor location and neurocognitive functioning using tumor localization maps. *J Neurooncol*. 2019;144(3):573–82.
38. Dwan TM, Ownsworth T, Chambers S, Walker DG, Shum DHK. Neuropsychological assessment of individuals with brain tumor: comparison of approaches used in the classification of impairment. *Front Oncol*. 2015;5:56.
39. Noll KR, Ziu M, Weinberg JS, Wefel JS. Neurocognitive functioning in patients with glioma of the left and right temporal lobes. *J Neurooncol*. 2016;128(2):323–31.
40. Hendrix P, Hans E, Griessenauer CJ, Simgen A, Oertel J, Karbach J. Neurocognitive status in patients with newly-diagnosed brain tumors in good neurological condition: the impact of tumor type, volume, and location. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;156:55–62.
41. Campanella F, Del Missier F, Shallice T, Skrap M. Localizing memory functions in brain tumor patients: anatomical hotspots over 260 patients. *World Neurosurg*. 2018;120:e690–709.
42. Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Yahata T, Nakada M. Glioma surgery under awake condition can lead to good independence and functional outcome excluding deep sensation and visuospatial cognition. *Neuro-Oncol Pract*. 2019;6(5):354–63.
43. Habets EJJ, Kloet A, Walchenbach R, Vecht CJ, Klein M, Taphoorn MJB. Tumour and surgery effects on cognitive functioning in high-grade glioma patients. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(8):1451–9.
44. Visuomenės sveikata 2015, 1 priedas [Internet]. *Žurnalas - Visuomenės sveikata*. [cited 2025 Jan 4]. Available from: <https://visuomenessveikata.hi.lt/zurnalas/visuomenes-sveikata-2015-1-priedas/>
45. Rodrigues C, Silva M, Cerejo R, Rodrigues R, Sousa L, Trigo C, et al. Quality of life among adults with repaired tetralogy of Fallot: a literature review. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(12):969–74.

46. Marosi C, Strobl D, Saletu-Zyhlarz G, Dieckmann KU, Preusser M, Widhalm G, et al. Cross-sectional study of sleeping problems in glioma patients. *Neuro-Oncol.* 2017;19(suppl_3):iii123–4.
47. Cheng CT, Ho SMY, Liu WK, Hou YC, Lim LC, Gao SY, et al. Cancer-coping profile predicts long-term psychological functions and quality of life in cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2019;27(3):933–41.
48. Schoenmakers EC, van Tilburg TG, Fokkema T. Problem-focused and emotion-focused coping options and loneliness: how are they related? *Eur J Ageing.* 2015;12(2):153–61.
49. Baumstarck K, Chinot O, Tabouret E, Farina P, Barrié M, Campello C, et al. Coping strategies and quality of life: a longitudinal study of high-grade glioma patient-caregiver dyads. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16:157.
50. Baqutayan SMS. Stress and coping mechanisms: a historical overview. *Mediterr J Soc Sci.* 2015;6(2 Suppl 1):479–84.
51. Folkman S. The case for positive emotions in the stress process. *Anxiety Stress Coping.* 2008;21(1):3–14.
52. Benedict C, Walsh EA, Penedo FJ. Psychosocial interventions in cancer. In: Steel JL, Carr BI, editors. *Psychological Aspects of Cancer* [Internet]. Cham: Springer; 2022 [cited 2025 Jan 5]. p. 159–96. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-85702-8_10
53. Dědová M, Baník G, Vargová L. Coping with cancer: the role of different sources of psychosocial support and the personality of patients with cancer in (mal)adaptive coping strategies. *Support Care Cancer.* 2022;31(1):27.
54. Pan CJ, Liu HC, Liang SY, Liu CY, Wu WW, Cheng SF. Resilience and coping strategies influencing the quality of life in patients with brain tumor. *Clin Nurs Res.* 2019;28(1):107–24.
55. Sutton K, Moore J, Armes J, Briggs E. Perceptions and experiences of the subjective well-being of people with glioblastoma: a longitudinal phenomenological study. *Neuro-Oncol Pract.* 2022;10(1):79–88.
56. Baba MA, Adali N. Neurocognitive state and quality of life of patients with glioblastoma in Mediterranean countries: a systematic review. *Ann Palliat Med.* 2021;10(11):11980–93.
57. Long S, Li M, Ou S, Li G. The effect of marital status on glioma patient survival: analysis of 617 cases. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13900.
58. Loizidou M, Sefcikova V, Ekert JO, Bone M, Samandouras G. Reforming support systems of newly diagnosed brain cancer patients: a systematic review. *J Neurooncol.* 2022;156(1):61–71.
59. Philip J, Collins A, Staker J, Murphy M. I-CoPE: a pilot study of structured supportive care delivery to people with newly diagnosed high-grade glioma and their carers. *Neuro-Oncol Pract.* 2019;6(1):61–70.
60. Halkett GKB, Lobb EA, Oldham L, Nowak AK. The information and support needs of patients diagnosed with high-grade glioma. *Patient Educ Couns.* 2010;79(1):112–9.
61. Travers S, Litofsky NS. Daily lifestyle modifications to improve quality of life and survival in glioblastoma: a review. *Brain Sci.* 2021;11(5):533.

62. AlJasem R, Mula-Hussain L, Batra A, Molnar F, Frank C, Hsu T. Radiation-induced cognitive impairment in older adults. *Can Fam Physician*. 2023;69(4):262–3.
63. Javed K, Reddy V, Das JM, Wroten M. Neuroanatomy, Wernicke Area. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Feb 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533001/>
64. Search | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/search>
65. Bruner E. Morphological differences in the parietal lobes within the human genus: a neurofunctional perspective. *Curr Anthropol*. 2010 Jun;51(Suppl 1):S77–88.
66. Minniti G, Scaringi C, Baldoni A, Lanzetta G, De Sanctis V, Esposito V, et al. Health-related quality of life in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma treated with short-course radiation therapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(2):285–91.
67. Flechl B, Sax C, Ackerl M, Crevenna R, Woehrer A, Hainfellner J, et al. The course of quality of life and neurocognition in newly diagnosed patients with glioblastoma. *Radiother Oncol*. 2017;125(2):228–33.

12. PRIEDAI

Publikacijos Lietuvos medicinos žurnaluose:

1. Misiulytė T. Aktyvumo ir dėmesio sutrikimo vėlyvojoje paauglystėje diagnostikos ypatumai: klinikinis atvejis. *Sveikatos mokslai*. 2024;34(4):36–9.
2. Dlungauskas E, Žemaitis A, Valaitienė J, Misiulytė T. Žmonių, besigydančių depresiją stacionare, požiūris į depresijos gydymo būdus. *Med Sci*. 2024;12(3):43–56.
3. Misiulytė T, Bulotienė G. Diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults in Lithuania: illustrative clinical cases. *Med Sci*. 2025;13(1):72–9.
4. Misiulytė T, Bulotienė G. Įveikos strategijos ir jų reikšmė sergant glioblastoma: literatūros apžvalga. *Laboratorinė medicina*. 2025;27(1):43–9.
5. Misiulytė T, Bulotienė G. Quality of life with glioblastoma: an illustrative clinical case. *Med Sci*. 2025;13(2):51–8. doi:10.53453/ms.2025.4.7.
6. Misiulytė T, Bulotienė G. Onkologine liga sergančių pacientų streso įveikų tyrimas. *Sveikatos mokslai*. 2025;13(6). (Recenzuotas, priimtas leidimui 2025 kovo mėn.)

MoCA

	2023-12-01	2024-02-06	2024-04-07	2024-06-08	2024-09-09	2024-11-16
--	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Vizualiniai erdviniai gebėjimai/ vykdomosios funkcijos (5)	0	3	1	1	1	2
Įvardijimas (3)	3	3	3	3	3	3
Dėmesys (6)	4	2	4	3	4	3
Kalba (3)	0	1	0	1	0	1
Abstrahavimas (2)	0	2	1	2	2	0
Ilgalaikis atgaminimas (5)	3	4	4	3	4	2
Orientacija (6)	6	6	6	6	6	6
Viso (30)	16	21	19	19	20	17

- **Žalia spalva** reiškia, kad vertinamoje skalėje buvo pasiektas maksimalus galimas balų skaičius.
- **Geltona spalva** rodo, kad surinkta bent pusė arba daugiau iš viso galimų balų, tačiau nepasiektas maksimalus įvertinimas.
- **Raudona spalva** nurodo, kad surinkta mažiau nei pusė visų galimų balų.

Gyvenimo kokybės klausimynas

	2023-12-01	2024-02-06	2024-04-07	2024-06-08	2024-09-09	2024-11-16
Global health status / QoL						
Global health status/QoL (revised)	83,3	100	91,7	91,7	66,7	58,3
Functional scales						
Physical functioning (revised)	100	93,3	80	73,3	66,7	73,3
Role functioning (revised)†	66,7	100	100	66,7	83,3	66,7
Emotional functioning	66,7	100	100	91,7	83,3	83,3
Cognitive functioning	66,7	83,3	83,3	66,7	33,3	33,3

Social functioning	100	100	100	100	100	100
Symptom scales / items						
Fatigue	0	0	0	22,2	44,4	55,6
Nausea and vomiting	0	0	0	0	0	0
Pain	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	0	0	0	0	0	0
Insomnia	0	0	0	0	0	0
Appetite loss	0	0	0	0	0	0
Constipation	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	0	0	0	0	0	0
Financial difficulties	0	0	0	0	0	0
Multi-item scales / single items						
Future uncertainty	0	0	8,3	8,3	16,7	33,3
Headaches	0	0	0	0	0	0
Visual disorder	0	0	11,1	22,2	11,1	11,1
Seizures	0	0	0	0	0	0
Motor dysfunction	22,2	0	22,2	22,2	22,2	55,5
Communication deficit	33,3	11,1	22,2	11,1	11,1	22,2
Drowsiness	0	33,3	0	0	33,3	0
Hair loss	0	0	0	0	0	0
Itchy skin	0	0	0	0	0	0
Weakness of legs	0	0	0	0	0	0
Bladder control	0	0	0	0	0	0

- **Aukštas balas funkcinėje skalėje** reiškia aukštą arba sveiką funkcionavimo lygį.

- **Aukštas balas bendros sveikatos būklės ir gyvenimo kokybės skalėje** reiškia aukštą gyvenimo kokybę.
- **Aukštas balas simptomų skalėje ar atskiruose rodikliuose** rodo didelį simptomų lygį arba problemas.



CERTIFICATE OF COMPLETION

This certificate acknowledges that

Toma Misiulytė

has successfully completed a one hour training and certification to administer and score the Montreal Cognitive Assessment, MoCA. Only health professionals with expertise in cognition can interpret test results.

Completion date: 2023/08/29

Student Id: 60011022775

Suggested recertification date: 2025/08/29

LTTO710674100-01



Dr Nasreddine, Ziad

Copyright © 2023
Z Nasreddine MD FRCP(C)

2023-08-24 Nr. P8-209

TOMA MISIULYTĖ
VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS
MEDICINOS STUDIJŲ PROGRAMOS
V KURSO STUDENTĖ
Tel. +37060754278

El.paštas: mistomute@gmail.com

TENKINTI

Nacionalinio vėžio
Instituto direktoriui

Patarėjas valdymo ir
mokymo klausimais
Audrius Dulskas

PRAŠYMAS
DĖL LEIDIMO ATLIKTI MOKSLINĮ TYRIMĄ
2023-08-23
Vilnius

2023-08-24

Prašau leisti man, Tomai Misiulytei, atlikti mokslinį tyrimą tema „Kognityvinių funkcijų sutrikimai sergant onkologine liga“ Nacionaliniame vėžio institute, Fizinės medicinos ir reabilitacijos skyriuje nuo 2023 m. rugsėjo mėn. 1 d. iki 2025 m. birželio 30 d.

Prašau tyrimo vadove skirti Fizinės medicinos ir reabilitacijos skyriaus gydytoją psichiatrę dr. Giedrę Bulotienę.

Sutinka


Gyd. Giedrė
Bulotienė

Toma Misiulytė

