

Nízkostupňový gliom (fibrilární astrocytom) a epilepsie

MUDr. Jana Zárubová

Neurologická klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Pacienti s nízkostupňovými gliomy a symptomatickou fokální epilepsií představují složitý klinický problém. Prezentuji kazuistiku pacientky, kterou jsem poprvé vyšetřila před 10 lety s diagnózou nízkostupňového gliomu parietálně vpravo a symptomatické fokální epilepsie. Nádor byl odhalen na MRI mozku poté, co pacientka po porodu prodělala sekundárně generalizovaný epileptický záchvat. Epilepsie byla farmakorezistentní. Pro progresi nádoru na MRI mozku a farmakorezistenci epilepsie byla provedena parciální resekce. Histologicky byl potvrzen fibrilární astrocytom, WHO st. II. Efekt resekce na kompenzaci epilepsie byl přechodný. Po 3 letech MRI prokázala další progresi. Vzhledem k vysokému riziku neurologického deficitu při další resekci a farmakorezistenci epilepsie, byla z terapeutických možností zvolena a zahájena léčba temozolomidem (TMZ). Během 12 měsíční intermitentní léčby TMZ došlo k zastavení dalšího růstu nádoru, jehož velikost zůstala 4 roky bez změn. Bez změny antiepileptické léčby došlo ke zlepšení kompenzace epilepsie. V diskuzi jsou prezentována publikovaná data k této problematice.

Klíčová slova: nízkostupňový gliom, fibrilární astrocytom, symptomatická fokální epilepsie, temozolomid.

Low-grade glioma (fibrillary astrocytoma) and epilepsy

Patients with low grade glioma and symptomatic focal epilepsy represent a complicated clinical problem. A case report of now 37 years old female successfully treated with temozolomid is presented here. She had her first secondarily generalized epileptic seizure in postpartum period. MRI discovered low grade glioma in the right parietal region. Her epilepsy soon proved refractory to treatment. Because of epilepsy farmacoresistancy and tumor growth on MRI neurosurgery was indicated. Only partial resection was done due to risk of permanent motor deficit. Histopathology exam diagnosed fibrillary astrocytoma WHO II. Further growth of the tumor was noted on MRI three years later. The choise of temozolomid as most suitable treatment was based on thorough interdisciplinary discussion including assesing the risks of alternative treatments, neurosurgery and radiotherapy. After 12 month of treatment with temozolomid the tumor ceased to grow and remains unchanged in size for four years. Epilepsy is reasonably controled without change in medication. Treatment with temozolomid is not a standard option in treatment of low grade gliomas. An overview of data on this issue available in the literature is presented here for discussion.

Key words: low-grade glioma, fibrillary astrocytoma, symptomatic focal epilepsy, temozolomide.

Neurol. pro praxi 2009; 10(5): 324–327

Úvod

Mozkové gliomy jsou heterogenní skupinou primárních mozkových nádorů. Podle histopatologických znaků a chování se dělí na gliomy s nízkým stupněm malignity (nízkostupňové, low-grade gliomy, WHO st. I a II) a gliomy s vysokým stupněm malignity (high-grade gliomy, WHO st. III a IV). Jsou to nádory odvozené z gliálních buněk: astrocytů, oligodendrocytů, astrocytů i oligodendrocytů a ependymocytů (tabulka 1). Nízkostupňové gliomy tvoří cca 10–20% mozkových gliomů (Kramář et al., 2006). Gliomy WHO st.

II rostou pomalu (roky), jejich růst však není dobře ohraničený od okolní zdravé mozkové tkáně. Jejich velikost může být dlouhodobě stacionární, nebo se pomalu zvětšují. Přežití se pohybuje v řádu roků až desítek let, ale v dlouhodobém pohledu podmiňují vysokou morbiditu a mortalitu. S individuálně odlišným časovým odstupem může dojít k přechodu do agresivnější formy gliomu, k malignizaci. Nejčastěji se nízkostupňové gliomy manifestují epilepsií, zejména kortikálně lokalizované, oligodendrogliomy a oligoastrocytomy (Chang et al., 2008). Neurologický deficit závisí na lokalizaci

gliomu a zpravidla je patrný, až když nádor vyrostе do značných rozměrů. Symptomatická fokální epilepsie, kterou se přítomnost nízkostupňového gliomu nejčastěji manifestuje, bývá často obtížně kompenzovatelná nebo farmakorezistentní. Podle publikované studie Changa a spol. je farmakorezistentních až 50% pacientů (Chang et al., 2008). Pacient s nízkostupňovým gliomem je nejčastěji poprvé vyšetřen neurologem. Diagnózu potvrdí zobrazovací vyšetření, MRI mozku. Při stanovení dalšího léčebného plánu spolupracuje neurolog, neurochirurg, event. neuroonkolog nebo onko-

Tabulka 1. Mozkové gliomy, rozdělení podle buněk, ze kterých vznikají a podle stupně malignity

Původ	WHO st. I.	WHO st. II.	WHO st. III.	WHO st. IV.
astrocyty	pilocytární astrocytom	difúzní astrocytom	anaplastický astrocytom	glioblastom
	subependymální obrovskobuněčný astrocytom			
oligodendrocyty		oligodendrogliom	anaplastický oligodendrogliom	
astrocyty a oligodendrocyty		oligoastrocytom	anaplastický oligoastrocytom	
ependymocyty		ependymom	anaplastický ependymom	
	subependymom			

log. Z neurochirurgického hlediska jsou obecně doporučovány tři možné postupy:

1. klinické sledování a opakované vyšetřování zobrazovacími metodami v časovém intervalu zpravidla 6 měsíců (metoda označovaná „watch and scan“ nebo „watch and wait“), (Kozler a Kramář, 2005; Salmaggi et al., 2008)
2. co nejrozsáhlejší resekce s cílem zmenšit nádor a získat materiál k histopatologickému vyšetření (Mraček et al., 2008; Rezvan et al., 2009; Duffau 2009)
3. biopsie k získání materiálu pro histopatologické vyšetření.

K onkologické léčbě radioterapií a/nebo chemoterapií jsou v současné době v ČR indikováni pouze pacienti s vysokostupňovými gliomy. Úlohou neurologa je co nejlépe kompenzovat epilepsii a klinicky sledovat případnou progresi neurologického deficitu, která může být nejčasnější známkou růstu nebo malignizace nádoru.

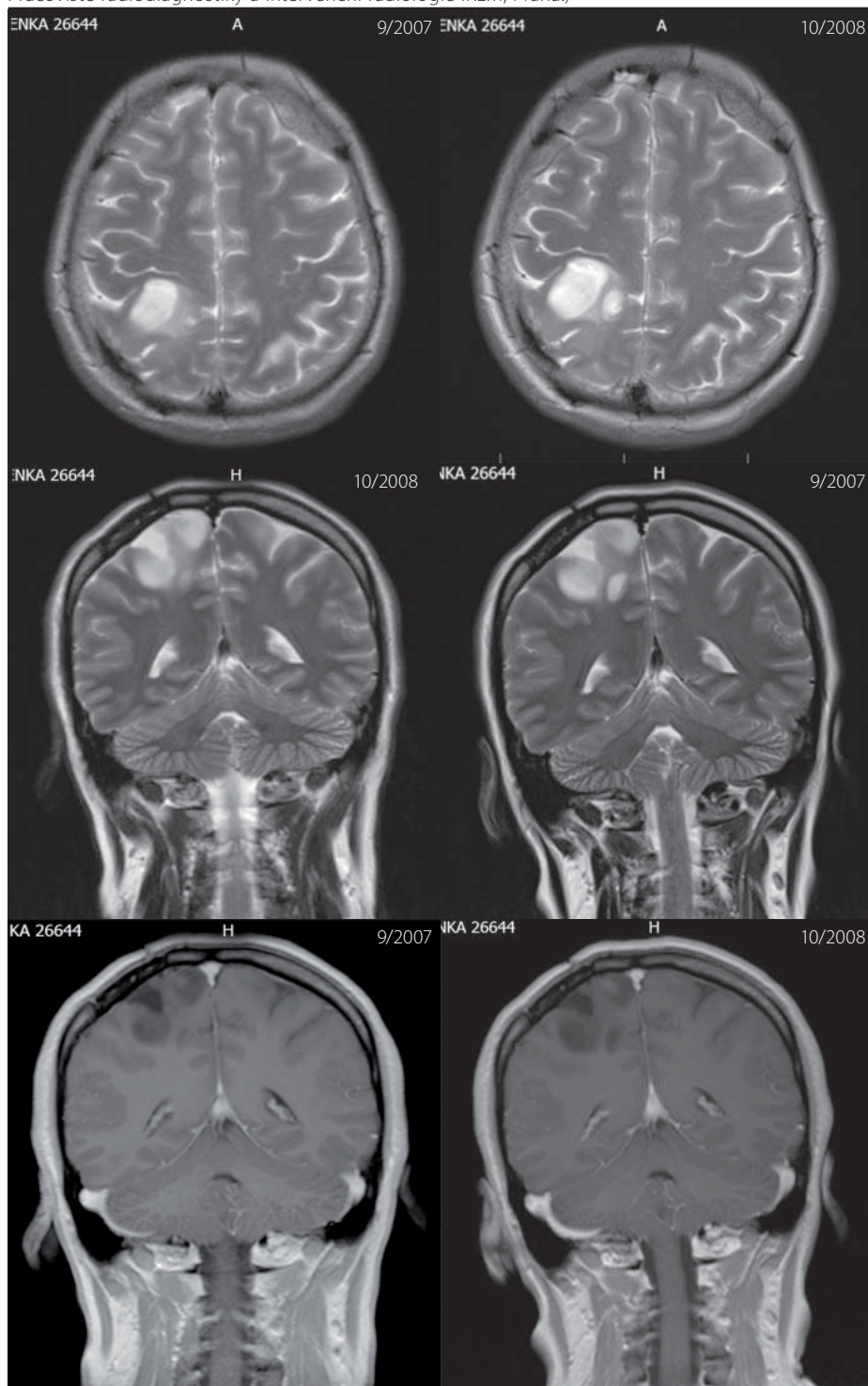
Kazuistika

Pacientka, nyní 37letá, prodělala poprvé v životě před 10 lety po porodu druhého dítěte sekundárně generalizovaný epileptický záchvat. Provedené MRI odhalilo nízkostupňový gliom parietálně vpravo. Pacientku obtěžovaly fokální epileptické záchvaty, které byly farmakorezistentní. Jeden rok po stanovení diagnózy byla pro další progresi růstu provedena parciální resekce, histologicky potvrzen fibrilární astrocytom, WHO st. II. Několik měsíců po operaci byl zdravotní stav pacientky zlepšen, 6 měsíců byla bez záchvatů. Pak se znovu objevily časté fokální senzomotorické epileptické záchvaty, které významně zhoršovaly kvalitu jejího života. Z antiepileptik byl do maximálních tolerovaných dávek vyzkoušen karbamazepin, levetiracetam, gabapentin, klonazepam. Kontrolní MRI prokázalo další růst nádoru, došlo ke zhoršení intenzity i frekvence záchvatů a k prodloužení období postparoxysmální parézy levé dolní končetiny. S pacientkou byly probírány další možné postupy:

1. další resekce (riziko motorického deficitu; pacientce bylo v té době 32 let; mladší syn byl 5letý)
2. radioterapie (postup v současné době standardní, riziko poradiační leukoencefalopatie)
3. TMZ (existují publikované kazuistiky popisující dobrý efekt, není dle SPC a onkologických algoritmů v ČR indikován pro léčbu nízkostupňového gliomu).

Pacientka byla vyšetřena neurochirurgem, který se vyjádřil k další resekci jako vysoce rizikové

Obrázek 1. Progrese růstu tumoru parietálně vpravo. Vlevo snímky ze září 2007, vpravo z října 2008. MRI snímky shora dolů T2 vážený obraz, axiální řezy; T2 vážený obraz v rovině koronární a T1 vážený obraz v rovině koronární po podání kontrastní látky. (Snímky poskytnuty MUDr. P. Fendrychem, CSc. Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie IKEM, Praha.)



z hlediska pooperačního motorického deficitu. Byla vyšetřena onkologem, který navrhl radioterapii. Pacientka hledala informace na internetu, kde byla zmíněna i léčba TMZ a diskutovala tuto možnost. Dostupné publikované informace o možných postupech uváděly kazuistiky s relativně vysokým procentem pacientů, u kterých se růst gliomu WHO II. st. podáváním TMZ zastavil. Po shrnutí všech možností a konzultaci

druhého onkologa se pacientka rozhodla pro léčbu TMZ. Podařilo se získat výjimku a úhradu zdravotní pojišťovnou. Pacientka absolvovala 12 cyklů chemoterapie. Během léčby došlo k zastavení růstu nádoru, mírnému zvětšení poresekcční dutiny, které bylo možné interpretovat jako projev ústupu edému nebo redukci objemu tumoru. Po zahájení léčby TMZ byla pacientka 10 měsíců bez záchvatů a to bez změny antiepileptické

léčby. Pro výrazné nežádoucí účinky byla chemoterapie po 12 cyklech ukončena. Postupně se znovu objevily záchvaty, které pacientu obtěžovaly, ale čtyři roky byl nádor na MRI bez známek dalšího růstu. V říjnu 2008 byl na kontrolní MRI patrný opět růst nádoru (obrázek 1). Pacientce byly po zvážení všech rizik podány další cykly chemoterapie TMZ, na kontrolní MRI došlo k zastavení růstu nádoru. K ovlivnění epilepsie již v tomto případě nedošlo.

Diskuze

V době diskuze o možnostech dalšího terapeutického postupu při růstu fibrilárního astrocytomy a farmakorezistentní symptomatické fokální epilepsii u této pacientky byla v literatuře publikovaná data, která podporovala podání TMZ a dokonce byl popisován jako vedlejší pozitivní účinek snížení frekvence záchvatů (Hoang-Xuan et al., 2004; Nagasubramanian a Dolan, 2003; Pace et al. 2003; Van den Bent, 2003). Tento postup nebyl součástí českých onkologických standardů a jeho prosazení, včetně úhrady zdravotní pojišťovnou, nebylo jednoduché. U referované pacientky byl účinek TMZ na progresi nádoru i na epilepsii velmi přesvědčivý. To byl důvod, proč jsem začala tuto problematiku sledovat, diskutovat o ní s kolegy neurology, epileptology, neurochirurgy, onkology. V současné době vnímám postoje k optimální péči o pacienty s nízkostupňovými gliomy, včetně podávání TMZ v ČR jako stále otevřené téma.

V první řadě je otázkou, zda je prospěšnější ihned v době stanovení diagnózy operovat s cílem maximální možné resekce (Duffau, 2009; Mraček et al., 2008; Rezvan et al., 2009; Sanai a Berger, 2009), nebo čekat a sledovat MRI a klinický vývoj (Kozler a Kramář, 2005; Salmaggi et al., 2008). Není dořešeno, zda má být postup odlišný u pacientů asymptomatických, kde je nádor objeven náhodně, a u pacientů symptomatických. Výrazně pokročilejší diagnostické možnosti umožňují optimalizaci resekce a stanovení hranice elokventních oblastí, které mohou být změněné (Duffau, 2006; Duffau, 2007). Další otázkou je, jak postupovat u pacientů s farmakorezistentní epilepsií bez známek malignizace nebo růstu nádoru. Jsou všichni tito pacienti indikováni k podrobnému vyšetření s cílem epileptochirurgického řešení, nebo je správné zkoušet různé kombinace antiepileptik a operovat, eventuálně uvažovat o onkologické léčbě, až při prokázání růstu nádoru na MRI? Řešení může být ovlivněno lokalizací a rozsahem nádoru, druhem a semiologií epileptických záchvatů, předpokládanou lokalizací epileptogenní zóny,

rozsahem nutných vyšetření k vymezení epileptogenní zóny a dalšími faktory. Některé práce volbu chirurgického řešení u farmakorezistentní symptomatické fokální epilepsie způsobené low grade gliomem podporují (Chang et al., 2008). Otázka optimálního postupu při progresi gliomu bez farmakorezistentní epilepsie také dosud není jednoznačně zodpovězena. Někteří autoři na svých souborech dokazují, že nejúčinnější je opakovaná resekce (Rezvan et al., 2009), ta však někdy není možná při růstu do elokventních oblastí mozku. V případě, že není možné operovat, je u nás standardním postupem radioterapie, která je někdy doporučována i v návaznosti na resekci (Mraček et al., 2008; Wen a DeAngelis, 2007). Názory na optimální dávku a načasování jsou kontroverzní. Radioterapie může přinést prodloužení intervalu bez progresu, přináší však riziko pozdní neurotoxicity, která se manifestuje leukoencefalopatií. Poradit změny přináší pacientům i lékařům komplikace. Může být obtížné odlišit tyto změny od nové progresu nádoru. Mohou zhoršit situaci z hlediska farmakorezistence epilepsie a být příčinou zhoršení kognitivních funkcí. Všechny tyto nežádoucí vedlejší účinky radioterapie snižují kvalitu života pacienta (Mraček et al., 2008; Radhakrishnan et al., 2008).

Od konce 80. let byly publikovány studie o nezvykle vysoké senzitivitě anaplastických oligodendrogliomů na chemoterapii. Byly objeveny biologické markery, které mohou napovědět, zda bude nádor k chemoterapii citlivý, či nikoli. U oligodendrogliomů jsou to přítomnost kombinované delecce 1p/19q, kterou je možné zjistit molekulárně cytogenetickým vyšetřením. Naopak absence této delecce a přítomnost aberantní exprese p53 a delecce 16p jsou špatnými prognostickými markery. U nízkostupňových gliomů, astrocytomů a oligodendrogliomů, jsou data o jejich vnímavosti na chemoterapii kontroverznější. Přibývá však důkazů, že i pro nízkostupňové gliomy je chemoterapie vhodnou léčbou. Optimální načasování chemoterapie u těchto pacientů ve vztahu k neurochirurgii a radiační léčbě, určení pacientů, kteří z ní budou mít největší prospěch, zůstává nejasné. V ČR není zatím chemoterapie pro nízkostupňové gliomy onkologickým standardem. Jedná se o léčbu finančně nákladnější, s riziky, které může chemoterapie ve smyslu nežádoucích vedlejších účinků představovat (např. u PCV-procarbazu, CCNU – chloroethyl-N'-cyclohexyl-N-nitrosourea; neboli lomustin, a vincristin, kumulativní myelotoxicita). Byla publikována

data, na základě kterých je terapie alkylujícím chemoterapeutikem TMZ výhodnější alternativou s menším rizikem nežádoucích vedlejších účinků ve srovnání s radioterapií i PCV (Kaloshi et al., 2007; Mraček et al., 2008; Tosoni et al., 2008;). TMZ je lépe tolerován, podává se perorálně, dobře proniká hematoencefalickou bariérou, nesnižuje účinek antiepileptik. Naopak bylo při podávání TMZ pozorováno a publikováno snížení frekvence epileptických záchvatů bez zásahu do antiepileptické léčby (Hilkman et al., 2009).

Poděkování MUDr. Petrovi Marusičovi, Ph.D., za cenné připomínky k článku.

Literatura

1. Duffau H. Surgery of low-grade gliomas: towards a „functional neurooncology“ Curr Opin Oncol 2009 Jul 13, (Epub ahead of print).
2. Duffau H. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. Neurophysiol Clin 2007; 37(6): 373–382.
3. Duffau H. New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity—a review. J Neurooncol 2006; 79(1): 77–115.
4. Hilkman DMW, De Krom MCTFM, Twijnstra A. Chemotherapy for refractory epilepsy. Poster on IEC, Budapest; 2009.
5. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, Berger MS. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. J Neurosurg. 2008; 108(2): 227–235.
6. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Crinière E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broët P, Sanson M, Delattre JY. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. J Clin Oncol. 2004; 22(15): 3133–3138.
7. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, Renard MA, Iraqi W, Idhah A, Paris S, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Simon JM, Mokhtari K, Polivka M, Omuro A, Carpentier A, Sanson M, Delattre JY, Hoang-Xuan K. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. Neurology. 2007; 68(21): 1831–1836.
8. Kozler P, Kramář F. Nádory CNS – léčebné modality. Převzato z Kolektiv autorů, Neurologie 2005. Praha: Triton 2005. <http://www.tridistri.cz>. Dostupné na Medicabaze – lékařské repertorium online, <http://www.medicabaze.cz/index.php>.
9. Kramář F, Zemanová Z, Michalová K a spol. Patogeneze mozkových gliomů, I. část. Úvod do problematiky, patogeneze astrocytárních gliomů. Čes a slov. Neurol. Neurochir. 2006; 69/102(5): 346–354.
10. Liu R, Solheim K, Polley MY, Lamborn KR, Page M, Fedoroff A, Rabbitt J, Butowski N, Prados M, Chang SM. Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide. Neuro Oncol 2009; 11(1): 59–68.
11. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, Olivi A, Brem H, Quinones-Hinojosa A. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. Neurosurgery 2008; 63: 700–707.
12. Mraček J, Choc M, Hes O, Vaněček T. Současná diagnostika a léčba oligodendrogliomů. Cesk Slov Neurol N. 2008; 71/104(5): 537–543.

- 13.** Nagasubramanian R, Dolan ME. Temozolomid: realizing the promise and potential. *Curr Opin Oncol.* 2003; 15(6): 412–418.
- 14.** Pace A, Vidiří A, Galiè E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, Canalini P, Giannarelli D, Jandolo B, Carapella CM. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol.* 2003; 14(12): 1722–1726.
- 15.** Radhakrishnan A, Sithinamsuwan P, Harvey AS, Flanagan D, Fitt G, Berlangieri S, Jackson GD, Berkovic SF, Scheffer JE. Multifocal epilepsy: the role of palliative resection – intractable frontal and occipital lobe epilepsy secondary to radiotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Epileptic Disord.* 2008; 10(4): 362–370.
- 16.** Rezvan A, Christine D, Christian H, Olga Z, Lutz E, Marius H, Stephanie C, Christel HM, Rainer WC, Andreas U. Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2009; 3. Epub ahead of print.
- 17.** Salmaggi A, Fariselli L, Milanese I, Lamperti E, Silvani A, Bizzi A, Maccagnano E, Trevisan E, Laguzzi E, Ruda R, Boiardi A, Soffietti R, Associazione Italiana di Neuro-oncologica. Natural history and management of brainstem gliomas in adults. A retrospective Italian study. *J Neurol.* 2008; 255(2): 171–177.
- 18.** Sanai N, Berger MS. Operative techniques for gliomas and the value of extent of resection. *Neurotherapeutics.* 2009; 6(3): 478–486.
- 19.** Tosoni A, Franceschi E, Ermani M, Bertorelle R, Bonaldi L, Blatt V, Brandes AA. Temozolomid three weeks on and one week off as first line therapy for patients with recurrent or progressive low grade gliomas. *J Neurooncol.* 2008; 89(2): 179–185.
- 20.** Van den Bent MJ. Can chemotherapy replace radiotherapy in low-grade gliomas? Time for randomized studies. *Semin Oncol.* 2003; 30(6 Suppl 19): 39–44.
- 21.** Wen PY, DeAngelis LM. Chemotherapy for low-grade gliomas. *Neurology* 2007; 68: 1762–1663.

MUDr. Jana Zárubová

Neurologická klinika
Fakultní Thomayerova nemocnice
Václavská 800, 140 59 Praha 4
jana.zarubova@ftn.cz

