Aktuální onkologická léčba high-grade gliomů

MUDr. Petr Pospíšil[1,2], MUDr. Tomáš Kazda[1,2], prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.[1,2], doc. MUDr. Radim Jančálek, Ph.D.[3,4]
[1]Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno
[2]Klinika radiační onkologie, LF MU, Brno
[3]Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně
[4]Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně, LF MU, Brno

Terapie maligních gliomů zaznamenala v posledních desetiletích několik důležitých změn. Byly zavedeny nové operační postupy, vylepšila se technologie radioterapie, bylo zjištěno, že použití chemoterapie u určitých nádorových typů dále zlepšuje efekt léčby. Pokrok zaznamenala také diagnostika. Přesto však nejsou výsledky léčby stále uspokojivé. Přežití pacientů s glioblastomem se za posledních několik desítek let zlepšilo pouze o několik měsíců. Základem léčby maligních gliomů je vždy maximální možná resekce bez funkčních následků. Další onkologická léčba pak závisí na histologické charakteristice, ale také na prognostických a prediktivních faktorech. K hlavním tradičním prognostickým faktorům patří věk, celkový stav pacienta a radikalita operace. Novými prognostickými faktory jsou cytogenetické a molekulární biomarkery, z nichž některé mohou také predikovat odpověď na léčbu.

Klíčová slova: high-grade gliom, glioblastom, radioterapie, chemoterapie, prognostické faktory, molekulární biomarkery.

Current strategy for treatment of high-grade gliomas

In recent decades, there have been significant advances in the standard therapy of high-grade gliomas. New surgical procedures were introduced; radiotherapy methods were improved. It was also found that the use of chemotherapy in specific tumor types further improves the treatment effects. Diagnostic procedures developed as well. However, treatment results are still not satisfactory. The survival of patients with glioblastoma improved only by a few months in the last several decades. The mainstay of malignant gliomas treatment is always maximal safe tumor resection as feasible without functional consequences. Additional treatment depends on histology but also prognostic and predictive factors. The main traditional prognostic factors include age, performance status and the extent of resection. Novel prognostic factors are cytogenetic and molecular biomarkers, some of which may also predict response to the treatment.

Key words: high-grade glioma, glioblastoma, radiotherapy, chemotherapy, prognostic factors, molecular biomarkers.

Úvod

Gliomy vyššího stupně malignity, souhrnně označované jako high-grade gliomy (HGG), jsou nejčastějšími primárními nádory mozku dospělých. Tvoří polovinu všech zhoubných mozkových tumorů a 60 % všech gliálních nádorů (Ostrom, 2013). V České republice je ročně diagnostikován HGG přibližně u 350 pacientů. Obecnou vlastností těchto agresivních tumorů je jejich relativně rychlý růst a lokálně invazivní chování, charakterizované schopností nádorových buněk přímo infiltrovat mozkový parenchym. Tvorba vzdálených metastáz není obvyklá. Výjimečně se vyskytují leptomeningeální metastázy v páteřním kanálu, velmi vzácné jsou metastázy mimo oblasti CNS. Současné členění nádorů CNS vychází z WHO klasifikace, kde jsou nádory děleny dle histopatologického původu. Aktuálně je platné její třetí vydání z roku 2007. Pod skupinu HGG spadají anaplastické gliomy WHO grade III a glioblastom WHO grade IV. Mezi anaplastické gliomy patří anaplastický astrocytom (AA), anaplastický oligodendrogliom (AO) a anaplastický oligoastrocytom (AOA). Nejzhoubnějším mozkovým nádorem je glioblastom (GBM), včetně jeho histologických variant obrovskobuněčného glioblastomu a gliosarkomu. GBM je zároveň nejčastějším primárním mozkovým nádorem, jeho podíl na zhoubných gliomech činí téměř 75 %. Celkově pak GBM tvoří přibližně 12–15 % všech intrakraniálních tumorů, včetně nádorů benigních a metastáz z jiných tumorů. Dle histologie, klinických údajů, výsledků z recentních klinických studií a nově také podle molekulárně genetických vyšetření je zřejmé, že HGG jsou heterogenní skupinou nemocí, jež mají rozličné klinické průběhy, chování, odpovědi na léčku a samozřejmě také odlišnou prognózou. HGG se mohou vyskytovat ve všech věkových skupinách. Anaplastické gliomy astrocytární i oligodendrogliální postihují nejčastěji

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petr Pospíšil, ppospisil@mou.cz
Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(5): 287–292
Článek přijat redakcí: 18. 5. 2016
Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2016

dospělé ve věku 20 až 45 let. GBM pak postihuje spíše skupinu starších dospělých od 55 do 65 let. Terapie HGG je založena na kombinaci několika modalit. Základem je maximální možná resekce bez funkčních následků. Další onkologická léčba závisí na definitivní histologii, ale také na prognostických a prediktivních faktorech, mezi něž patří věk, celkový stav a nově také některé cytogenetické a molekulární biomarkery. Radioterapie patří k pilířům léčby gliomů již od 70. let 20. století, kdy bylo prokázáno, že ozáření zlepšuje přežití operovaných pacientů. Od té doby patří radioterapie k nejefektivnější nechirurgické léčbě. Dnes existují i výjimky, jako je třeba podskupina starších pacientů s glioblastomem (věk >70 let), kde může být přínosnější samostatná chemoterapie. U inoperabilních tumorů zůstává radioterapie prakticky jedinou léčebnou možností.

Východiska aktuální léčby HGG

Histopatologickými rysy HGG jsou nukleární atypie, mitotická aktivita, endoteliální proliferace, u GBM se vyskytují také nekrózy (zkratka „AMEN"). Gliomové buňky často poměrně rozsáhle difuzně infiltrují okolní mozkový parenchym, mohou překračovat středočárové mozkové struktury a postihovat tak i kontralaterální hemisféru. V okolí tumorózního ložiska bývá převážně extracelulární (vazogenní) edém a kdekoliv v jeho rozsahu, ale i mimo něj, se mohou vyskytovat infiltráty nádorových buněk. Prognosticky nejzávažnější HGG je GBM, jelikož pacienti s touto diagnózou mají nejkratší přežití. Hlavní předléčebné prognostické faktory jsou věk v době diagnózy, histologický typ, výkonnostní stav (Karnofsky index – KPS). Dalšími prognostickými faktory jsou radikalita neurochirurgického výkonu, doba trvání neurologických symptomů do stanovení diagnózy a důležitá je i odpověď na léčbu. Na základě informací ze tří RTOG studií a analýzy údajů přibližně 1 600 pacientů s maligními gliomy navrhli Curran a kol. skórovací systém „recursive partitioning analysis" (RPA) (Curran, 1993). Jde o nástroj, který umožňuje, dle signifikantních prognostických faktorů, predikovat přežití pacientů s maligními gliomy. Jako nejdůležitější pozitivní prognostické faktory byly identifikovány věk pacienta v době diagnózy (≤50 let) a KPS ≥70. Na podkladě těchto a dalších charakteristik bylo možné rozdělit pacienty do šesti prognostických tříd. Dvouleté celkové přežití stoupá od 4 % do 76 % a mediány přežití od 2,7 do 58,6 měsíců. Přesto, že byla RPA klasifikace vyvinuta v době, kdy byla standardem léčby samostatná radioterapie, její prognostický význam zůstal i po zavedení alkylačního cytostatika temozolomidu do standardních léčebných protokolů (Mirimanoff, 2006). V poslední době hrají stále větší roli cytogenetické a molekulárně biologické markery. Největší klinický význam mají mutace genů izocitrát dehydrogenázy 1 a 2 (IDH1 a IDH2), metylace promotoru genu O-6-metylguanin-DNA metyltrasferázy (MGMT) a kodelece chromozomálních ramének 1p/19q, jež mohou mít prognostickou, ale i prediktivní důležitost (tabulka 1).

V posledních desetiletích byl zaznamenán významný pokrok v onkologické terapii, na poli molekulárně genetického výzkumu a v porozumění patogenezi tumorů. Nicméně léčebné výsledky u HGG, zejména pak u glioblastomu, zůstávají nadále neuspokojivé a prognóza nepříznivá. Medián celkového přežití se přes veškeré úsilí za posledních 30 let prodloužil pouze o 5 měsíců.

Pokud jde o radioterapii, četné snahy zlepšit léčebné výsledky po mnoho let nevedly k výraznějším úspěchům a různá testovaná frakcionační ozařovací schémata, dávky a techniky měly v podstatě podobné efekty (Gebhardt, 2014). Od 90. let 20. století je používáno cílené ozáření postižené oblasti do celkové dávky 60 Gy, aplikované ve třiceti frakcích po dobu šesti týdnů. Další zlepšení výsledků léčby přineslo po roce 2000 zavedení chemoterapie temozolomidem. Konkomitantní chemoradioterapie s následnou adjuvantní chemoterapií je od té doby standardem v adjuvantní léčbě nebo případně i léčbou definitivní při inoperabilním tumoru.

Radioterapie v pooperační léčbě HGG

Terapie HGG je komplexní multioborová záležitost. Základem je neurochirurgická operace s následnou adjuvantní onkologickou léčbou. Ideálem je bezpečné makroskopicky radikální odstranění tumoru, jehož podstatou je maximální odstranění nádorové masy bez vzniku trvalých funkčních následků (maximal safe tumor resection) (Lacroix, 2001). Pokud není operace možná, preferuje se alespoň provedení stereotaktické nebo otevřené biopsie s cílem získání histologické diagnózy. Předpokládá se, že účelnost bioptické verifikace gliálního nádoru nabyde v budoucnu na důležitosti a to v souvislosti s individualizací léčby na základě molekulárně-genetické analýzy vzorku konkrétního pacienta.

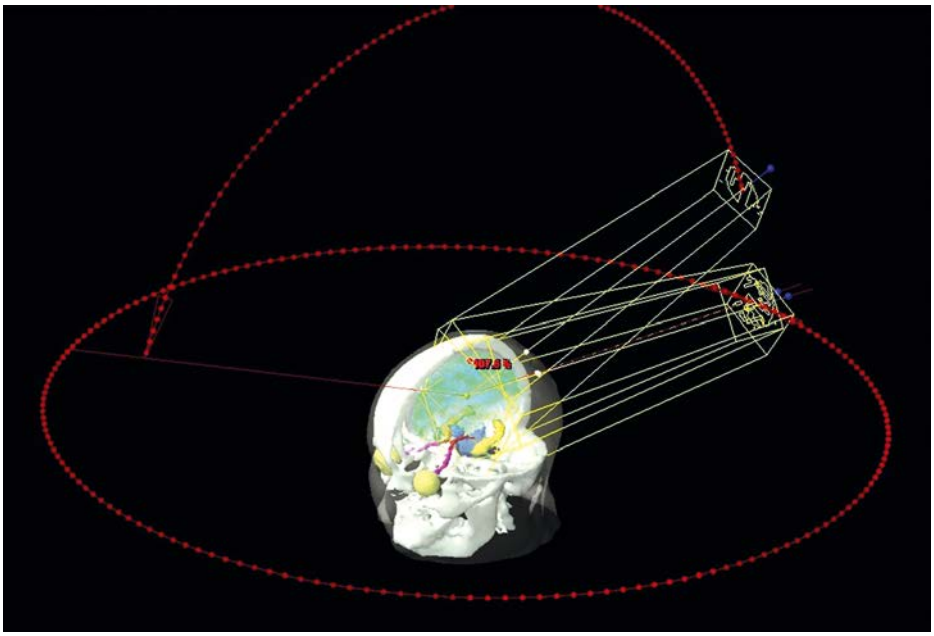
Radioterapie má pevnou roli v léčbě HGG již od 70. let 20. století, kdy byl její přínos potvrzen několika randomizovanými studiemi. S ohledem na biologické vlastnosti a infiltrativní chování HGG, jež činí jejich kompletní chirurgické odstranění prakticky nemožné, byly hledány způsoby, jak eradikovat zbytkovou chorobu a zabránit tak četným časným recidivám. První snahy o uplatnění pooperační radioterapie se objevily už na přelomu 50. a 60. let. 20. století. Efekty radioterapie (RT) tehdy rozhodně nebyly přesvědčivé. Prakticky se jednalo jen o jednotlivé zkušenosti ze sérií případů z různých pracovišť. Aplikované dávky byly poměrně nízké, jen okolo 20 Gy, z dnešního pohledu to byly dávky subterapeutické. Soubory pacientů byly navíc dosti nehomogenní a obsahovaly značný podíl tumorů, jež nebyly HGG. První rozsáhlejší soubor pacientů, u něhož bylo prokázáno zlepšení léčebných výsledků, byl publikován kanadskými autory v roce 1966. Dávka pooperační radioterapie se již podobala v současnosti běžně používaným dávkám, byla v rozmezí 50–60 Gy. Kladem studie bylo též centrální patologické posuzování histologických vzorků (Uihlein, 1966). Pozitivní vliv pooperační radioterapie byl následně potvrzen dalšími studiemi v průběhu 60. a 70. let, i když jejich výpovědní hodnota byla limitovaná, neboť všechny tyto studie byly ještě nerandomizované,

Tab. 1. *Klinicky důležité molekulární markery u high-grade gliomů a jejich význam*

	Prognostický význam	Prediktivní význam
IDH1/2	Tumory s mutací obecně prognosticky příznivější	Při wild-type IDH je metylace promotoru MGMT prediktorem pro léčbu TMZ u anaplastických astrocytomů
1p/19q kodelece	Tumory s kodelecí obecně prognosticky příznivější	Přítomnost kodelece je prediktorem pro léčbu chemoterapií PCV
Metylace promotoru MGMT	Anaplastické gliomy s přítomnou metylací prognosticky příznivější	Přítomnost metylace u GBM je prediktorem pro léčbu TMZ u pacientů ≥70 let

IDH – izocitrát dehydrogenáza; MGMT – O-6-metylguanin-DNA metyltrasferáza; PCV – prokarbazin, lomustin, vinkristin; TMZ – temozolomid; GBM – glioblastom

Obr. 1. *Radioterapie technikou VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) pomocí nonkoplanárních kyvů; tumor lokalizovaný centrálně v oblasti gyrus cinguli*



postupy RT byly nejednotné a aplikované dávky byly různé. Dalším krokem k upevnění role radioterapie v léčbě HGG byly randomizované studie, jež provedla německá výzkumná skupina „Brain Tumor Study Group" (BTSG) na přelomu 70. a 80. let. Už v první z provedených studií měli pacienti v rameni s RT signifikantně lepší medián přežití než pacienti v rameni bez RT (8,4 vs. 3,5 měsíců; p<0,05). Důležité bylo také pozorování trendu ke zlepšení výsledků přežití v závislosti na výšce aplikované dávky ozáření (dávky buď ≤50 Gy a nebo >50 Gy). Tehdy bylo standardem ozařování celého mozku (whole brain radiotherapy – WBRT). Stejná skupina provedla následně ještě další dvě randomizované studie, kde současně s pooperačním ozářením byl hodnocen také vliv aplikace chemoterapie. Výsledkem bylo, že samostatná chemoterapie neměla větší přínos, avšak znovu byl potvrzen benefit pooperační RT. Pacienti v rameni s kombinací RT a chemoterapie na bázi nitrosourey (karmustin) měli medián přežití nejdelší a to 11,9 měsíců.

Další výzkum se zaměřil na zlepšení výsledků pomocí zvyšování aplikované dávky záření. Retrospektivní analýzou výsledků studií skupiny BTSG, celkem na 621 pacientech (z toho 86 % mělo GBM) byla získána data přežití podskupin dle aplikovaná dávky WBRT. Pro podskupiny seřazené dle aplikovaných dávek vzestupně (bez RT; < 45; 50; 55; 60 Gy) rostly též postupně mediány přežití (3,1; 4,2; 6,5; 8,4; 9,8 měsíců). Z výsledků vyplynulo, že přežití se signifikantně zlepšuje při dávkách záření nad 50 Gy (Walker, 1979). Signifikantní zlepšení mediánu přežití pozorovali také Bleehen a kol. u pacientů, kteří obdrželi dávky 60 Gy, oproti pacientům, kteří dostali dávku jen 45 Gy (12 vs. 9 měsíců; p=0,007) (Bleehen, 1991). Salazar a kol. zkoumali účinky eskalace dávky v rozmezí od 60 do 80 Gy pomocí kombinace WBRT a lokálního navýšení dávky na tumor (boost) (Salazar, 1979). Medián přežití v kohortě s nejvyšší dávkou (≥75 Gy) byl 13 měsíců, nicméně rozdíl v přežití oproti kohortám s nižšími dávkami, ani proti dávce základní (60 Gy) nebyl statisticky významný. Avšak při srovnání s retrospektivní kohortou (aplikované dávky 50–55 Gy) byl rozdíl statisticky významný (p<0,007). Důležitým poznatkem dávkové eskalace bylo zjištění, že při aplikaci dávek >60 Gy narůstá riziko radiační nekrózy mozkové tkáně. Nutno ovšem zmínit, že informace o vedlejších efektech byly omezeny jen na klinickou symptomatologii a pitevní nálezy, neboť šlo o dobu před zavedením CT a MR. Prakticky stejné zjištění, že eskalace dávky >60 Gy nezlepšuje signifikantně přežití, přinesla též randomizovaná studie fáze III Changa a kol. (Chang, 1983). Dávka se tedy postupem času ustálila na standardu 60 Gy v 30 frakcích (GBM) nebo 33 frakcích (anaplastické gliomy). Techniky a způsoby radioterapie mohou být různé, jak konvenční 3D konformní radioterapie, tak techniky s modulovanými svazky (IMRT, VMAT) (obrázek 1). U pacientů v horším celkovém stavu (KPS <60) nebo u starších pacientů, kde lze očekávat horší toleranci konvenční léčby, mohou být výhodnější i různé zkrácené režimy jako například 20×2,5 Gy nebo 15×2,67 Gy nebo 10×3,4 Gy (Roa, 2004; Malmström, 2012).

Léčba anaplastického astrocytomu

Anaplastický astrocytom (AA) je difuzní gliom WHO grade III. Obecně má tento typ nádoru lepší prognózu ve srovnání s GBM. Mimo tradiční prognostické faktory, jako je věk a KPS, mají důležitou úlohu faktory molekulárně biologické, jež kromě role prognostické mohou mít i význam prediktivní. S příznivější prognózou jsou spojeny mutace genu IDH1/IDH2, metylace promotoru genu MGMT, ztráta exprese genu ATRX (α-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked). Základem léčby anaplastických astrocytomů je maximální bezpečná resekce tumoru a následná radioterapie do celkové dávky 60 Gy v 30–33 frakcích (Sanai, 2012; Wick, 2009). Dle již zmiňovaných randomizovaných studií byl při aplikaci pooperační radioterapie zlepšen medián celkového přežití na dvojnásobek oproti pacientům bez radioterapie (Walker 1979). Naproti tomu role systémové chemoterapie u této diagnózy není tak jednoznačná. Dvě provedené metaanalýzy (každá zahrnující data více než 3 000 pacientů) naznačily, že určité zlepšení výsledků může přinést chemoterapie na bázi nitrosourey. Glioma Meta-analysis Trialist Group došla k závěru, že přidání chemoterapie s deriváty nitrosourey zlepší jednoleté přežití z 58 % na 63 % (Stewart, 2002). K podobným výsledkům dospěla i druhá metaanalýza, kde po přidání chemoterapie, též většinou na bázi nitrosourey, došlo ke zlepšení jednoletého přežití dokonce o 10 % oproti samostatné RT. Závěry obou metaanalýz mohou být ovšem zkresleny skutečností, že negativní výsledky studií byly nedostatečně zohledněny, což je do jisté míry obecná charakteristika metaanalýz. Přínos kombinované adjuvantní chemoterapie PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) hodnotilo několik studií. Ve velké randomizované studii provedené Medical Research Council nebylo pozorováno žádné zlepšení v parametrech přežití v kohortě pacientů s AA (MRC, 2001). Z novějších studií například NOA-04 (German Neuro-Oncology Group) zjistila, že samostatná alkylační chemoterapie (režim PCV nebo Temozolomid) může mít stejný efekt jako adjuvantní radioterapie v parametru progression-free survival (PFS) a pravděpodobně i v parametru overall survival (OS) (Wick, 2009). Přibližně 75 % pacientů v této studii mělo AA, ostatní měli přítomnou oligodendrogliomovou složku. Na základě retrospektivní analýzy dat studií NOA-04 , NOA-08 a studií German Glioma

Network bylo zjištěno, že stav mutace IDH1/IDH2 může sloužit jako prediktivní biomarker pro efekt temozolomidu samostatného nebo přidaného do kombinace s radioterapií. Pacienti bez mutace IDH1/IDH2 (wild-type IDH1/IDH2), ale s metylací promotoru MGMT signifikantně profitují z alkylační chemoterapie oproti pacientům bez metylace promotoru MGMT (medián PFS 15,8 vs. 3,4; p=0,018) (Wick, 2013). Stav promotoru MGMT je tedy u skupiny wild-type IDH1/IDH2 pacientů prediktorem pro léčbu temozolomidem. Naopak, u podskupiny s mutovaným IDH1/IDH2 byl medián doby do progrese zlepšen u všech pacientů s metylovaným promotorem MGMT bez ohledu na podanou léčbu (chemoterapie ± RT, nebo samotná RT). Stav MGMT je tedy u mutovaných IDH1/IDH2 pouze prognostický, nikoliv prediktivní faktor (Wick, 2013). Definitivní odpověď na otázku významu podání konkomitantní a/nebo adjuvantí léčby temozolomidem však podá až výsledek studie CATNON.

V případě recidivy je na prvním místě zvážení operačního řešení. Alkylační chemoterapie je metodou volby pro většinu pacientů, kteří byli iniciálně léčeni ozářením bez chemoterapie. Nejčastěji volenými cytostatiky bývají temozolomid a deriváty nitrosourey (lomustin, karmustin), které mají v této indikaci obdobné účinky, případně může být zvažována kombinace PCV. V případě další progrese po selhání alkylačních cytostatik, je v některých zemích používán bevacizumab, který může mít u části pacientů dobrý efekt (6měsíční PFS 20–60 %), nicméně randomizované studie s tímto preparátem zatím provedeny nebyly (Friedman, 2009; Kreisl, 2009). Další alternativou v případě rekurence může být opakované použití radiační léčby. Předpokladem pro zvažování re-iradiace je dostatečně dlouhý interval od předchozího ozáření, vhodná lokalizace, tvar, velikost a ohraničení tumoru. Techniky a způsoby radioterapie mohou být různé, jak konvenční 3D konformní radioterapie, tak techniky s modulovanými svazky záření (IMRT, VMAT), nebo techniky stereotaktické radioterapie. V praxi používaná frakcionační schémata jsou například 5×5 Gy, 5×6 Gy, 10×3,5 Gy.

Léčba anaplastického oligodendrogliomu a oligoastrocytomu

Anaplastický oligodendrogliom (AO) a smíšený anaplastický oligoastrocytom (AOA) mají podobné klinické chování a také terapeutické postupy jsou u nich obdobné. Díky své relativní chemosenzitivitě jsou prognosticky mnohem příznivější, než ostatní HGG. Pětileté přežití dosahuje kolem 50 % pacientů. Cytogenetickým rysem oligodendrogliální morfologie je kodelece 1p/19q, jež má úlohu prognostickou (méně agresivní fenotyp spojený s delším přežíváním) i prediktivní (benefit z adjuvantní chemoterapie daný větší chemosenzitivitou). U tumorů s kodelecí 1p/19q je téměř vždy přítomna také mutace IDH1/IDH2 a metylace promotoru MGMT. Naopak mutace genu TP53 a ztráta exprese genu ATRX, jež se běžně vyskytují u anaplastických astrocytomů, nebývají u oligodendrogliálních tumorů přítomné. Tyto molekulární charakteristiky by měly být začleněny také do příští verze WHO klasifikace nádorů CNS a měly by tak zpřesnit současnou klasifikaci anaplastických gliomů založenou pouze na histopatologické morfologii.

Základem terapie je opět maximální, ale bezpečná resekce tumoru. Rozsah a radikalita chirurgického výkonu jsou i zde důležitými prognostickými faktory (Sanai, 2012; Snyder, 2014; Wick, 2009). Pooperační radioterapie do celkové dávky 60 Gy v 30 až 33 frakcích je součástí standardního postupu. Vzhledem k chemosenzitivitě u těchto tumorů hraje důležitou roli i chemoterapie. Na základě dlouhodobých výsledků dvou velkých randomizovaných studií bylo zjištěno, že přidání kombinované chemoterapie PCV zlepšuje přežití. Toto zlepšení je markantní zejména po delší době (≥6 let po léčbě) a to u pacientů, jejichž nádory mají kodeleci 1p/19q. Studie RTOG 9402 randomizovala celkem 291 pacientů do jednoho ramene s chemoterapií PCV podávanou po RT a do druhého ramene se samostatnou RT. Celkově mezi oběma rameny nebyl pozorován žádný významný rozdíl v parametrech přežití. Dodatečná subanalýza ale prokázala, že pacienti s kodelecí žili déle než pacienti bez kodelece a vůbec nejdéle žili pacienti s kodelecí, kteří po radioterapii ještě dostávali chemoterapii PCV (14,7 vs. 7,3 roku; p=0,03). Tento rozdíl v přežití nebyl pozorován v kohortě pacientů bez kodelece 1p/19q (Cairncross, 2013). K podobným výsledků dospěla i studie EORTC 26951, ale s tím rozdílem, že pacienti byli randomizováni do ramene s chemoterapií PCV podávanou před RT a do ramene se samostatnou RT. Zařazeno bylo 368 pacientů a medián celkového přežití byl delší v rameni s kombinovanou léčbou oproti rameni se samostatnou RT (42,3 vs. 30,6 měsíců; HR 0,75; 95 % CI, 0,60–0,95). V kohortě pacientů s kodelecí léčených v kombinovaném rameni nebyl za dobu sledování dosažen medián přežití, oproti 112 měsícům v rameni se samostatnou RT. U pacientů bez kodelece opět nebyl pozorován rozdíl v přežití (Van den Bent, 2013). Přesto, že závěry de facto vychází z retrospektivní subanalýzy relativně malých podskupin pacientů, obě studie dospěly k velmi podobným závěrům u pacientů s kodelecí 1p/19q. Ani jedna ze studií však neřešila podstatnou záležitost, zda prodloužení přežití pacientů v kombinovaném rameni (tedy PCV a RT) není za cenu zhoršené kvality života nebo zhoršení kognitivních funkcí. V době náboru pacientů do obou zmiňovaných studií (nábor v letech 1994–2002, resp. 1995–2002) nebylo testování kvality života rutinní součástí klinických studií zabývajících se léčbou mozkových nádorů. Otázkou tedy zůstává, zda by podobného výsledku prodloužení přežití nemohlo být dosaženo pomocí méně toxické léčby, např. pomocí chemoterapie s temozolomidem v kombinaci s RT nebo s temozolomidem podávaným samostatně.

Při terapii recidivy je v prvé řadě zvažována operace, neoperační léčba pak závisí podobě jako u anaplastických astrocytomů na typu primární pooperační léčby a odpovědi na ní.

Léčba glioblastomu

Nejagresivnějším typem maligního gliomu je GBM, který je ze všech gliomů prognosticky nejzávažnější. Medián přežití je 14–17 měsíců a to u selektované, prognosticky relativně příznivé skupiny pacientů, která absolvuje kompletní standardní léčbu. Není pochyb o tom, že chirurgický zákrok hraje v léčbě glioblastomu klíčovou roli (Lacroix, 2001; Grabowski, 2014; Li, 2016). Finská randomizovaná studie z roku 2003 srovnávala resekci tumoru oproti biopsii u třiceti starších pacientů s HGG léčených následně RT. Operovaní pacienti jednoznačně přežívali déle (Vuorinen, 2003). Ačkoli na jedné straně mnoho současných klinických prací uvádí postupné zlepšování přežití v souvislosti s rozsahem resekčního výkonu, na druhé straně jsou práce, které tvrdí, že lepší výsledek lze očekávat jen při makroskopicky totální resekci tumoru (Kreth, 2013). Ke zvýšení radikality neurochirurgického výkonu, při udržení nebo i snížení rizika neurologického deficitu, má dnes neurochirurg k dispozici mnoho moderních

technických prostředků. Jedná se o rutinní využití předoperačních navigačních systémů opírajících se o funkční MR, intraoperační CT a MR, intraoperační funkční monitoraci, nebo mikrochirurgické postupy s použitím fluorescenčního barvení pomocí 5-aminolevulonové kyseliny (ALA). Uplatnění těchto metod se odráží ve zvýšené četnosti makroskopicky radikálních zákroků, což se projevuje zlepšením přežívání bez známek nemoci (PFS).

Radioterapie je nedílnou součástí léčby GBM již řadu let a má nesporný význam pro zlepšení přežití pacientů (Laperriere, 2002). Aktuálním standardem je ozáření v celkové dávce 60 Gy aplikované ve 30–33 frakcích. Oblast ozáření se nazývá cílový objem. Správné vymezení cílových objemů je v radioterapii zásadní. U gliomů je k tomuto účelu rutinně využívána magnetická rezonance. Definice a pravidla pro stanovení cílových objemů u HGG jsou různé. Například Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) doporučuje dvoustupňovou techniku, v iniciální fázi s ozářením širší oblasti a ve druhé fázi pak ozáření menší oblasti. Druhý způsob upřednostňovaný European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) je jednostupňové ozáření pomocí jediného cílového objemu. Z klinické praxe i z výsledků nedávných studií vyplývá, že pacienti s nepříznivými prognostickými faktory (především ti v horším celkovém stavu s KPS<60) a pacienti vyššího věku (≥70 let) standardní režim hůře tolerují, a to může mít dopad i na horší celkové přežití. Pro tuto skupinu pacientů se zdají být prospěšnější spíše kratší režimy ozáření, bez chemoterapie, jako např. 40 Gy v 15 frakcích nebo 50 Gy ve 20 frakcích (Roa, 2004). Tyto režimy by měly být jednoznačně preferovány u starších pacientů (≥70 let) bez prokázané metylace promotoru MGMT, případně pokud není stav metylace znám (Wick, 2012; Malmström, 2012). Z teoretických předpokladů, na podkladě výpočtů z radiobiologických modelů, by se optimální dávka ozáření pro dostatečnou kontrolu onemocnění měla pohybovat až kolem 70 Gy. Nicméně pokusy eskalovat dávku pomocí nejrůznějších metod, např. alternativními frakcionačními schématy (hyperfrakcionace či akcelerovaná hyperfrakcionace), brachyterapií, radiochirurgií nebo stereotaktickou radioterapií, nebyly úspěšné a nevedly ke zlepšení přežití ve srovnání se standardním režimem 60 Gy ve 30 frakcích.

Částečné zlepšení léčebných výsledků přineslo zavedení chemoterapie. Dle metaanalýzy dat z dvanácti randomizovaných studií publikované v Lancetu v roce 2002 zlepšuje chemoterapie na bázi nitrosourey přidaná k radioterapii signifikantně přežití u pacientů s GBM (jednoletý OS z 31 na 37 %). Podobné zlepšení bylo sledováno i u podskupiny pacientů s anaplastickým astrocytomem (Stewart, 2002). Naproti tomu dle výsledků velké randomizované studie Medical Research Council nebyl zjištěn žádný přínos kombinované chemoterapie PCV v parametrech přežití u GBM ani u anaplastického astrocytomu (MRC, 2001). Byly testovány i jiné než systémové způsoby podání chemoterapie. Lokální aplikace karmustinu v biodegradabilním polymeru (carmustine wafer), jež je umístěn intraoperačně do resekční dutiny, zlepšila medián přežití na 13,9 měsíců oproti 11,6 měsíců při samotné radioterapii (Valtonen, 1997). Pokud ovšem byli ze souboru vyčleněni pacienti s anaplastickými gliomy, nebyl rozdíl pro GBM statisticky signifikantní. Dalším hendikepem studie bylo, že jako standard léčby byla použita samostatná radioterapie. Účinnost a bezpečnost této metody při použití s dnes obvyklou chemoradioterapií s temozolomidem bude muset být ověřena. Současným standardem pro pacienty s nově diagnostikovaným GBM v dobrém celkovém stavu a bez výraznějšího neurologického deficitu (KPS ≥60) a ve věku ≤70 let je tedy konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s alkylačním cytostatikem temozolomidem. Jde o režim dle Stuppovy studie publikované v roce 2005, kde je temozolomid podáván v dávce 75 mg/m^2 během radioterapie (včetně víkendů) a následně adjuvantně v dávce 150–200 mg/m^2, den 1.–5. čtyřtýdenního cyklu, celkem v šesti cyklech (Stupp, 2005). Přidání bevacizumabu ke standardní chemoterapii s temozolomidem vede pouze ke zlepšení intervalu bez progrese, nemá ale patrně vliv na celkové přežití.

Starší pacienti (věk >70) s GBM jsou specifickou léčebnou skupinou, která má poněkud odlišné biologické charakteristiky a nesporně horší prognózu. Na podkladě výsledků německé studie NOA-08 a skandinávské studie Nordic trial, obě publikované v roce 2012, byl pro tyto pacienty definován nový léčebný postup, založený na testování metylace MGMT promotoru (Wick, 2012; Malmström, 2012). MGMT je DNA reparační enzym, který je příčinou rezistence na alkylační cytostatika. V obou těchto studiích byla srovnávána samostatná radioterapie oproti samostatné chemoterapii temozolomidem. Ve skupině starších pacientů (nad 65, popřípadě nad 70 let) nebyl prokázán horší efekt léčby temozolomidem. Pacienti z obou studií, kteří byli v ramenech s temozolomidem a kteří měli metylaci MGMT promotoru, měli signifikantně delší přežití než pacienti bez metylace (9,7 vs. 6,8 měsíců; HR, 0,56; 95 % CI, 0,34–0,93). Tento rozdíl nebyl pozorován v ramenech s radioterapií. Dle těchto nálezů je optimální léčbou pro pacienty starší 70 let s prokázanou metylací MGMT promotoru samostatná chemoterapie temozolomidem.

Pro léčbu recidiv neexistuje jednotné nebo jednoznačně platné doporučení. Terapie vždy zohledňuje předchozí léčbu, věk pacienta, celkový výkonnostní stav, charakter, rozsah a lokalitu recidivy. Na prvním místě je třeba zvážit operační řešení. Kandidáti operace jsou zejména pacienti s rozsáhlejší, ale dobře ohraničenou recidivou způsobující neurologickou symptomatiku, pokud je doba od první operace alespoň půl roku anebo byla-li primární resekce suboptimální. Zásadou je možnost bezpečného provedení reoperace, bez rizika vzniku nového neurologického deficitu. Přínos reiradiace není jednoznačný. Pro indikaci ozařování recidivy glioblastomu platí podobné zásady jako pro recidivy anaplastických gliomů. Systémová terapie recidiv je založená na derivátech nitrosourey (například lomustin), alternativních dávkovacích režimech temozolomidu a v některých státech případně i na podávání bevacizumabu. Benefit lomustinu byl ověřen v několika randomizovaných studiích, kde se 6měsíční interval bez progrese pohyboval kolem 20 %. Aktivita testovaných cílených biologických preparátů, například inhibitoru proteinkinázy C (enzastaurin) nebo inhibitoru VEGF receptoru (cediranib), nedosahovala signifikantně lepších výsledků. Alternativní režimy dávkování temozolomidu, jako je jeho kontinuální podávání (50 mg/m^2 denně) nebo dávkové intenzifikace (75–100 mg/m^2, den 1–21 čtyřtýdenního cyklu), měli jen marginální přínos. V některých státech je pro léčbu recidiv schválen bevacizumab. Jde o antiangiogenní preparát, monoklonální protilátku proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF). Bevacizumab prokázal účinnost ve dvou nerandomizovaných studiích fáze 2 (Friedman, 2009; Kreisl, 2009). Při nepřímém srovnání s historickými kontrolami byla u tohoto preparátu

zjištěna výraznější radiologická odpověď a delší interval bez progrese, než u standardně používaných cytostatik. V klinické praxi je důležitou vlastností bevacizumabu, že efektivně potlačuje symptomy, snižuje otok a vede ke snížení dávek kortikosteroidů. Zatím ale nebylo prokázáno, že by zlepšoval přežití. V České republice a v Evropské unii není bevacizumab pro tuto indikaci registrován. Pro stanovení standardní léčby recidiv bude třeba vyčkat na výsledky probíhajících randomizovaných studií.

Závěr

High-grade gliomy jsou nejčastějšími intrakraniálními tumory. Spojuje je původ v podpůrné tkáni centrální nervové soustavy. Jedná se o různorodou skupinu nádorů, jež se liší histologicky, molekulárně, ale i léčbou a prognózou. Přes relativně malou četnost jsou závažné svou vysokou morbiditou a mortalitou a tím, že negativně ovlivňují fyzické, kognitivní a emoční funkce pacienta, čímž významně snižují kvalitu jeho života. Přes veškerou snahu a s použitím kombinované léčby s operací, radioterapií a chemoterapií se však přežití v posledních desetiletích zlepšilo jen málo.

Podpořeno MZ ČR-RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

1. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. British J Cancer 1991; 64: 769–774.
2. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol 2013; 31: 337–343.
3. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 704–710.
4. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009; 27: 4733–4740.
5. Gebhardt BJ, Dobelbower MC, Ennis WH, Bag AK, Markert JM, Fiveash JB. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following limited-margin radiation and concurrent temozolomide. Radiation Oncology. 2014; 9: 130.
6. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, Vogelbaum MA. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after Sumery for glioblastoma. J Neurosurg. 2014; 121(5): 1115–1123.
7. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint radiation therapy oncology group and eastern cooperative oncology group study. Cancer 1983; 52(6): 997–1007.
8. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009; 27: 740–745.
9. Kreth FW, Thon N, Simon M, Westphal M, Schackert G, Nikkhah G, Hentschel B, Reifenberger G, Pietsch T, Weller M, Tonn JC. Gross total but not incomplete resection of GBM prolongs survival in the era of radiochemotherapy. Ann Oncol 2013; 24: 3117–3123.
10. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg. 2001; 95(2): 190–198.
11. Li YM, Suki D, Hess K, Sawaya R. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? J Neurosurg. 2016; 124(4): 977–988.
12. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, and the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. Radiother Oncol 2002; 64: 259–273.
13. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R. And the Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 916–926.
14. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B, Reni M, Brandes AA, Curschmann J, Villa S, Cairncross G, Allgeier A, Lacombe D, Stupp R. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. J Clin Oncol 2006; 24: 2563–2569.
15. MRC (Medical Research Council) Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. J Clin Oncol 2001; 19: 509–518.
16. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, Stroup NE, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006–2010. Neuro-Oncology. 2013; 15(Suppl. 2): ii1–ii56.
17. Roa W1, Brasher PM, Bauman G. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2004; 22(9): 1583–1588. Epub 2004 Mar 29.
18. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R. High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5 (10):1733–1740
19. Sanai N, Berger MS. Recent surgical management of gliomas. Adv Exp Med Biol. 2012; 746: 12–25.
20. Snyder LA, Wolf AB, Oppenlander ME, Bina R, Wilson JR, Ashby L, Brachman D, Coons SW, Spetzler RF, Sanai N. The impact of extent of resection on malignant transformation of pure oligodendrogliomas. J Neurosurg. 2014; 120(2): 309–314.
21. Stewart LA. And the Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet 2002; 359: 1011–1018.
22. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. And the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987–996.
23. Uihlein A, Colby MY Jr, Layton DD, Parsons WR, Carter TL. Comparison of surgery and surgery plus irradiation in the treatment of supratentorial gliomas. Acta Radiol Ther Phys Biol. 1966; 5: 67–78.
24. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, Kalimo H, Kivipelto L, Heiskanen O, Unsgaard G, Kuurne T. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: a randomized double-blind study. Neurosurgery 1997; 41(1): 44–48; discussion 48–9.
25. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WN, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol 2013; 31: 344–350.
26. Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study. Acta Neurochir 2003; 145: 5–10.
27. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1979; 5(10): 1725–1731.
28. Wick W, Hartmann C, Engel C, Stoffels M, Felsberg J, Stockhammer F, Sabel MC, Koeppen S, Ketter R, Meyermann R, Rapp M, Meisner C, Kortmann RD, Pietsch T, Wiestler OD, Ernemann U, Bamberg M, Reifenberger G, von Deimling A, Weller M. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. J Clin Oncol 2009; 27: 5874–5880.
29. Wick W, Meisner C, Hentschel B, Platten M, Schilling A, Wiestler B, Sabel MC, Koeppen S, Ketter R, Weiler M, Tabatabai G, von Deimling A, Gramatzki D, Westphal M, Schackert G, Loeffler M, Simon M, Reifenberger G, Weller M. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. Neurology 2013; 81: 1515–122.
30. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhah G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M. And the NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 707–715.