

# Výsledky multimodální léčby glioblastoma multiforme: Konsektivní série 86 pacientů diagnostikovaných v letech 2003–2009

## Multimodal Treatment of Glioblastoma Multiforme: Results of 86 Consecutive Patients Diagnosed in Period 2003–2009

Lakomý R.<sup>1,2</sup>, Fadrus P.<sup>2,3</sup>, Šlampa P.<sup>1,2</sup>, Svoboda T.<sup>2,3</sup>, Křen L.<sup>2,3</sup>, Lžičarová E.<sup>1,2</sup>, Belanová R.<sup>1,2</sup>, Šiková I.<sup>1,2</sup>, Poprach A.<sup>1,2</sup>, Schneiderová M.<sup>1,2</sup>, Procházková M.<sup>1,2</sup>, Šána J.<sup>1,2</sup>, Slabý O.<sup>1,2</sup>, Smrčka M.<sup>2,3</sup>, Vyzula R.<sup>1,2</sup>, Svoboda M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>3</sup> Fakultní nemocnice, Brno

### Souhrn

**Východiska:** Glioblastoma multiforme patří k nejčastějším primárním nádorům mozku u dospělých. Standardní léčba spočívá v maximální resekci nádoru, adjuvantní konkomitantní chemoradioterapii a následné chemoterapii s temozolomidem. Tento postup zlepšuje medián celkového přežití ve srovnání se samotnou radioterapií. **Soubor pacientů a metody:** Retrospektivně jsme vyhodnotili konsektivní soubor pacientů s histologicky potvrzeným glioblastomem, kteří v období od ledna 2003 do prosince 2009 podstoupili po primárním chirurgickém zákroku konkomitantní radioterapii (1,8–2,0 Gy/den, plánováno celkem 60 Gy) s chemoterapií (temozolomid 75 mg/m<sup>2</sup>/den) s následným záměrem podání 6 cyklů adjuvantní chemoterapie (temozolomid 150–200 mg/m<sup>2</sup> D1–5, interval 28 dní). Primárním cílem bylo zhodnotit vliv klinických faktorů a použité léčby na základní parametry přežití, jako je čas bez progresu onemocnění (PFS) a celkové přežití (OS). Dále jsme se zaměřili na toxicitu léčby a vyhodnocení její bezpečnosti. **Výsledky:** Do souboru bylo zařazeno celkem 86 pacientů. Medián věku byl 56 let (rozmezí 24–69), převažovali muži (60%). Většina pacientů byla v době zahájení chemoradioterapie v dobrém fyzickém stavu, u více než 80% byl performance status (PS) 0–1. U 20% pacientů byla iniciálně provedena makroskopicky totální resekce nádoru, v 65% subtotální resekce, v 9% parciální resekce a v 6% se jednalo pouze o biopsii. Medián PFS byl 7,0 měsíců (2,0–35,5), medián OS byl 13,0 měsíců (2,5–70,0). Pooperační PS, rozsah resekce a absolvování plánované konkomitantní léčby bez nutnosti její redukce měly statisticky signifikantní vliv na PFS i OS. Medián PFS a OS byl u pacientů s PS 0, 1 a 2 22,0, 7,0 a 6,0 měsíců v případě PFS ( $p = 0,0018$ ) a 32,0, 13,0 a 9,0 měsíců v případě OS ( $p = 0,0023$ ). Pacienti, u kterých bylo dosaženo totálního odstranění tumoru, měli delší PFS (14,0 vs 6,0 měsíců, HR = 0,5688,  $p = 0,0301$ ) i OS (23,0 vs 12,0 měsíců, HR 0,4977,  $p = 0,0093$ ), stejně jako pacienti, kteří absolvovali konkomitantní chemoradioterapii bez výraznější redukce. Pokud celková dávka radioterapie přesáhla 54 Gy, byl PFS 8,0 vs 3,0 měsíce (HR = 0,3313,  $p = 0,0001$ ) a OS 15,0 vs 5,0 měsíce (HR = 0,1730,  $p < 0,0001$ ). Podobně pokud počet dnů chemoterapie přesáhl 40, byl PFS 8,0 vs 5,0 měsíců (HR = 0,5300,  $p = 0,0023$ ) a OS 17,0 vs 9,5 měsíců (HR = 0,5943,  $p = 0,0175$ ). Věk, pohlaví a lokalizace nádoru nedosáhly statistické významnosti. U hematologické toxicity hodnocené 3. nebo 4. stupněm závažnosti (grade 3 nebo 4) byla relativně často zaznamenána trombocytopenie (9%), leukopenie (6%), neutropenie (6%) a selektivní lymfopenie (25%). U nehematologické toxicity jednoznačně dominovaly tromboembolické příhody (12%). Toxicita byla častější především u pacientů s horším PS (PS 2). V léčbě recidivy nebo progresu onemocnění přinášel pacientovi benefit zejména neurochirurgický výkon (OS 24,0 vs 12,5 měsíce, HR = 0,5325,  $p = 0,0111$ ). **Závěr:** Performance status, rozsah resekce, úspěšné podání většiny plánované dávky konkomitantní chemoradioterapie a možnost chirurgického řešení případné recidivy/progresu onemocnění významně ovlivnily prognózu našich pacientů s glioblastomy. Dle našich zkušeností má být hlavním faktorem pro rozhodování o typu použité léčby především celkový stav nemocného. Léčba maligních gliomů vyžaduje multidisciplinární přístup.

### Klíčová slova

glioblastoma multiforme – chemoterapie – radioterapie – přežití – toxicita

Tato práce byla podpořena výzkumným zá-  
měrem Ministerstva zdravotnictví ČR: FUNDIN  
MZ0MOU2005.

This study was supported by the following re-  
search programme of the Ministry of Health of  
the Czech Republic: FUNDIN MZ0MOU2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem  
studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential  
conflicts of interest concerning drugs, products,  
or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce  
splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do  
biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript  
met the ICMJE "uniform requirements" for  
biomedical papers.



MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav  
Žlutý kopec 7  
656 53 Brno  
e-mail: msvoboda@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 25. 2. 2011

Přijato/Accepted: 21. 3. 2011

## Summary

**Backgrounds:** Glioblastoma multiforme is the most common malignant primary tumor of the brain in adults. Standard therapy consists in maximal surgical resection and adjuvant concurrent chemoradiotherapy and adjuvant therapy with temozolomid. This approach improves survival in comparison with postsurgical radiotherapy alone. **Patients and Methods:** Consecutive patients with histologically confirmed glioblastoma multiforme in the period from January 2003 to December 2009 underwent postoperative radiotherapy (1.8–2.0 Gy/d, total of 60 Gy) plus concurrent daily chemotherapy (temozolomide 75 mg/m<sup>2</sup>/d), followed by 6 cycles of temozolomide (150 to 200 mg/m<sup>2</sup> for 5 days, every 28 days) and were analyzed retrospectively. The primary end point was to describe the correlation between known clinical factors, treatment and progression free survival (PFS) and overall survival (OS). We assessed the toxicity and safety of the chemoradiotherapy. **Results:** Eighty-six patients (median age, 56 years; 60% male) were included. Most of them (> 80%) were of performance status (PS) 0-1 at the beginning of chemoradiotherapy. Total macroscopic resection was performed in 20% of the patients, subtotal in 65%, partial in 9%, and just biopsy in 6%. Median PFS was 7.0 months (2.0–35.5), median OS was 13.0 months (2.5–70). Postoperative performance status (PS), the extent of resection, and administration of planned treatment without reduction had statistically significant influences on PFS and OS. Median PFS and OS were 22.0, 7.0 and 6.0 months for PFS ( $p = 0.0018$ ) in patients with PS 0, 1 and 2 respectively and 32.0, 13.0 and 9.0 months for OS ( $p = 0.0023$ ). Patients with total removal of tumor had longer PFS (14.0 vs 6.0 months, HR = 0.5688;  $p = 0.0301$ ) and OS (23.0 vs 12.0 months, HR 0.4977;  $p = 0.0093$ ), as did patients without dose reduction of radiotherapy and/or chemotherapy. Patients with radiotherapy dose of over 54 Gy had PFS 8.0 vs 3.0 months (HR = 0.3313;  $p = 0.0001$ ) and OS 15.0 vs 5.0 months (HR = 0.1730;  $p < 0.0001$ ). Similarly, treatment with concurrent chemotherapy for more than 40 days was also important: PFS 8.0 vs 5.0 months (HR = 0.5300;  $p = 0.0023$ ) and OS 17.0 vs 9.5 months (HR = 0.5943;  $p = 0.0175$ ). Age, gender and position of tumor had no significant influence. Treatment-related hematology toxicity grades 3 and 4 occurred relatively often: thrombocytopenia (9%), leukopenia (6%), neutropenia (6%) and lymphopenia (25%). Thrombo-embolic events were dominant in non-hematology toxicity. Serious toxicity occurred mainly in the subgroup of patients with PS 2. Treatment of progression was useful in selected patients. Second surgery was of the most benefit (OS 24.0 vs 12.5 months, HR = 0.5325;  $p = 0.0111$ ). **Conclusion:** Postoperative performance status, extent of resection, successful administration of the majority of planned concurrent chemoradiotherapy and possibility of surgical treatment at the time of recurrence correlate with better prognosis for our patients with glioblastoma. Our experience indicates that performance status should be the main factor in decisions about treatment intensity. Treatment of malignant glioma requires a multidisciplinary team.

## Key words

glioblastoma multiforme – chemotherapy – radiotherapy – survival – toxicity

## Východiska

Glioblastoma multiforme patří k nejčastějším primárním nádorům mozku u dospělých. Incidence se pohybuje mezi 3 a 4 případy na 100 000 obyvatel za rok. Postihuje převážně dospělé mezi 45 a 75 lety, více než 80 % pacientů je v době diagnózy starší 50 let. Radikální operačního výkonu je důležitým prognostickým faktorem [1,2]. Maximální resekční výkon a pooperační radioterapie byla po léta léčebným standardem. Indikace pooperační chemoterapie nejčastěji s deriváty nitrosourey byla sporná, její vliv na prodloužení přežití nebyl významný, léčba byla navíc zatížena vyšší toxicitou [3–6].

V roce 2005 byly publikovány výsledky Stuppovy studie fáze III, kde byla jasně potvrzena účinnost chemoterapie (temozolomid) v konkomitantním podání s frakcionovanou radioterapií a s její následnou adjuvantní aplikací [7]. Pooperační chemoradioterapie s temozolomidem v této studii prodloužila medián celkového přežití z 12,1 měsíce na 14,6 měsíce a dle poslední aktualizace dat sledovaných pacientů zvyšuje i prav-

děpodobnost pětiletého přežití, a to bez ohledu na věk či rozsah výkonu [7,8]. Dle retrospektivního hodnocení této průlomové studie mají největší benefit z léčby pacienti po makroskopicky totální resekci, mladší 50 let, s performance statusem (PS) 0–1 a přítomností metylace promotoru genu reparačního enzymu O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-methyltransferázy (MGMT) [9].

Léčba primárních nádorů mozku má v Masarykově onkologickém ústavu (MOU) dlouholetou tradici. Důležitým faktorem je úzká spolupráce s Neurochirurgickou klinikou Fakultní nemocnice Brno (FN Brno) a dalšími pracovišti. Za zásadní považujeme komisionální řešení každého pacienta.

V následující retrospektivní analýze bude vyhodnocen soubor pacientů s glioblastomou, kteří byli diagnostikováni a léčeni naším multioborovým týmem v letech 2003–2009.

## Soubor pacientů a metody

Do retrospektivního hodnocení byli zařazeni všichni pacienti starší 18 let s histologicky potvrzeným glioblastomem, kteří v období od ledna 2003 do pro-

since 2009 zahájili po chirurgickém zákroku konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem s následným záměrem podání 6 cyklů adjuvantní chemoterapie. Více než 95 % pacientů bylo primárně operováno na Neurochirurgické klinice FN Brno, následná léčba probíhala v Masarykově onkologickém ústavu. Resekce primárního nádoru byla považována za makroskopicky totální (bez přítomnosti evidentního rezidua), pokud bylo dosaženo shody neurochirurga i pooperační zobrazovací metody. V ostatních případech byla resekce vyhodnocena buď jako subtotalní (reziduum do 20 %), nebo parciální (reziduum nad 20 %).

## Schéma konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie

Temozolomid byl podáván v dávce 75 mg/m<sup>2</sup>, den 1.–42., p.o., po celou dobu radioterapie, včetně víkendů.

Konformní radioterapie byla prováděna standardní frakcionací (5 × 1,8–2,0 Gy / týden, celková dávka 60 Gy za 6 týdnů). Nejčastěji byla použita technika dvou la-

terolaterálních nebo konvergentních polí brzdného záření lineárního urychlovače o energii 6 MV a 18 MV. Plánovací cílový objem (PTV 1) zahrnoval lůžko nádoru a reziduum (GTV) s bezpečnostním lemlem 2–3 cm. Po 4 týdnech léčby (aplikovaná dávka  $20 \times 1,8$ – $2,0$  Gy) byl bezpečnostní lem zmenšen na 1–2 cm (PTV 2) a bylo pokračováno v radioterapii ( $10 \times 1,8$ – $2,0$  Gy) do celkové dávky 60 Gy. Adjuvantní léčba temozolomidem v monoterapii byla indikována po ukončení konkomitantní chemoradioterapie (ve 4. týdnu po ukončení ozařování) v dávce  $150$ – $200$  mg/m<sup>2</sup>, p.o., den 1.–5., interval 28 dní, celkem 6 cyklů nebo do progresu onemocnění. Toto léčebné schéma bylo totožné s postupem, který ve své studii uplatnili Stupp et al [7].

#### Schéma sledování pacientů

##### v průběhu léčby a po jejím ukončení

K hodnocení velikosti pooperačního rezidua bylo prováděno časné CT nebo MRI vyšetření (do 72 hod po výkonu). Další CT nebo MRI vyšetření k hodnocení efektu proběhlé konkomitantní chemoradioterapie bylo standardně indikováno za 4 týdny po jejím ukončení. V průběhu adjuvantní chemoterapie s temozolomidem a/nebo následného sledování bylo CT nebo MRI prováděno každé 3 měsíce, pokud aktuální stav pacienta nevyžadoval kontrolu dříve. Ze zobrazovacích metod bylo vždy jednoznačně preferováno MRI vyšetření, CT bylo použito v případech, kdy nebylo MRI dostupné nebo nebylo z medicínských důvodů možné. Odborné neurologické vyšetření atestovaným neurologem bylo standardně prováděno před zahájením konkomitantní chemoradioterapie, dále za 4 týdny po jejím ukončení a poté každé 3 měsíce. V případě klinických potíží byl neurolog konzultován kdykoliv mimo původní plán.

V případě progresu onemocnění (progrese tumoru o 25 % a více, nové satelitní léze, klinické zhoršení s nutností navýšení kortikosteroidů) byl další postup posouzen multidisciplinární komisí pro mozkové nádory. Zde byly zváženy alternativy následné léčby: operace, reiradiace (včetně stereotaktické radioterapie a radiochirurgie), paliativní chemoterapie, symptomatická léčba.

Tab. 1. Charakteristika souboru a orientační srovnání se Stuppovým souborem.

Sledované parametry		CHT/RT n = 86	CHT/RT(Stupp) n = 287
věk (roky) n (%)	< 50	27 (31 %)	90 (31 %)
	> 50	59 (69 %)	197 (69 %)
	50–60	37 (43 %)	
	> 60	22 (26 %)	
věk – medián (roky)		56 (24–69) m 56 (28–68) ž 51 (24–69)	56
pohlaví n (%)	muži	51 (60 %)	185 (64 %)
	ženy	35 (40 %)	102 (36 %)
performance status (PS) dle WHO a Karnofsky index (KI) n (%)	PS 0 (KI 100 %)	11 (13 %)	113 (39 %)
	PS 1 (KI 90 %) (KI 80 %)	64 (74 %) 27 (31 %) 37 (43 %)	136 (47 %)
	PS 2 (KI 70 %) (KI 60 %)	11 (13 %) 11 (13 %) 0	38 (13 %)
	rozsah resekčního výkonu n (%)	totální resekce	17 (20 %)
	subtotální a parciální resekce	56 (65 %) 8 (9 %)	126 (44 %)
	biopsie	5 (6 %)	48 (17 %)
adjuvantní CHT n (%)		34/86 (40 %)	223/287 (78 %)
medián cyklů adjuvantní CHT		4 (1–7)	3 (0–7)
ukončeno 6 cyklů CHT		32 % (11/34)	47 %

CHT/RT – chemoradioterapie, CHT – chemoterapie, n – počet

Primárním cílem studie bylo zhodnotit vliv klinických faktorů (rozsah resekce, celkový stav pacienta, věk, pohlaví, lokalizace nádoru) a použité primární a následné léčby na základní parametry přežití, jako je čas bez progresu onemocnění (PFS), celkové přežití (OS) a čas přežití od zjištění recidivy/progrese (EFS). Parametr PFS je definován jako doba od operace do recidivy/progrese nádoru nebo úmrtí. Parametr OS je definován jako doba od operace do úmrtí pacienta. Parametr EFS je definován jako doba od recidivy/progrese do úmrtí.

Druhotným cílem bylo vyhodnocení bezpečnosti/toxicity léčby. Toxicita léčby byla stanovena na základě klasifikace dle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 3.0.

K základní charakteristice dat byly použity běžné statistické funkce (např. medián, procentuální vyjádření výsledku).

V analýzách přežití byl při porovnání přežívání jednotlivých skupin pacientů využit Gehanův-Wilcoxonův test, případně Ln-pořadový test. Křivky přežití byly sestaveny klasickou Kaplan-Meierovou metodou. Za statisticky signifikantní byly považovány hodnoty  $p \leq 0,05$ . Statistické vyhodnocení dat bylo provedeno pomocí programu MedCalc, verze 9.3.9.0. Práce byla zpracována programovými produkty společnosti Microsoft (Microsoft Word, Microsoft Excel).

Charakteristiku souboru pacientů a jeho srovnání se souborem Stuppovy studie uvádí tab. 1.

## Výsledky

### Výsledky léčby

V době od ledna 2003 do prosince 2009 bylo ke konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem a následné adjuvantní léčbě indikováno

**Tab. 2. Celkové přežití (OS) a čas bez progresu (PFS), orientační srovnání se Stuppovým souborem.**

	CHT/RT (MOU) n = 86	CHT/RT (Stupp) n = 287
<b>medián OS (měsíce)</b>	<b>13,0</b>	<b>14,6</b>
<b>overall survival v (%)</b>		
6 měsíců	84,0	86,3
12 měsíců	57,0	61,1
18 měsíců	39,0	39,4
24 měsíců	26,0	27,2
3 letech	7,0	16,0
4 letech	3,0	12,1
5 letech	3,0	9,8
<b>medián PFS (měsíce)</b>	<b>7,0</b>	<b>6,9</b>
<b>progression-free survival v (%)</b>		
6 měsíců	62,0	53,9
12 měsíců	29,0	26,9
18 měsíců	15,0	18,4
24 měsíců	8,0	10,7

CHT/RT – chemoradioterapie, n – počet

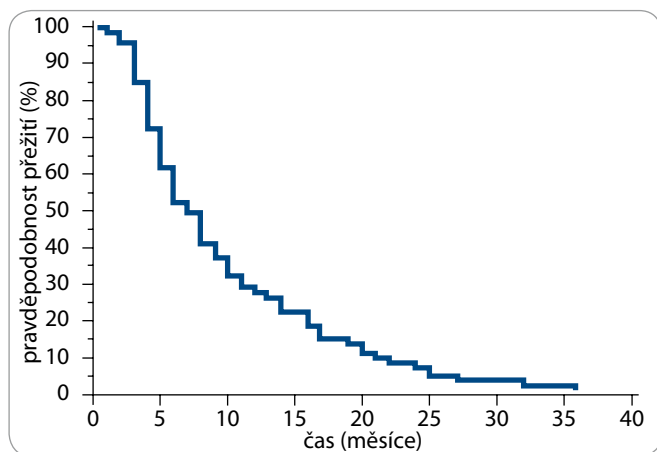
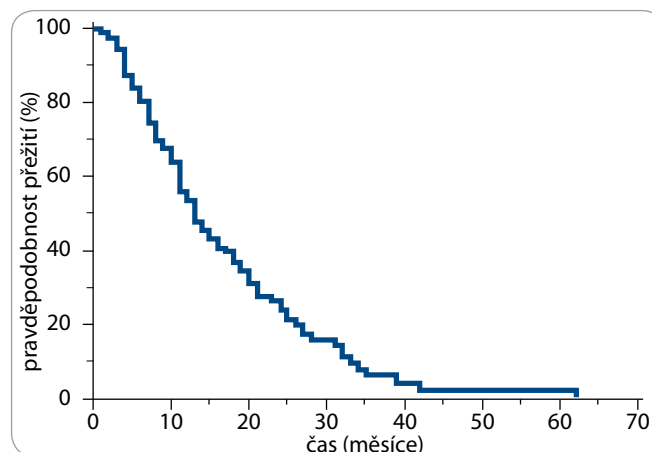
a chemoterapie. Dle očekávání pooperační PS, rozsah resekce a absolvování plánované konkomitantní léčby bez nutnosti její redukce měly statisticky signifikantní vliv na PFS i OS. Medián PFS a OS byl u pacientů s PS 0, 1 a 2 22,0, 7,0 a 6,0 měsíců v případě PFS ( $p = 0,0018$ ) a 32,0, 13,0 a 9,0 měsíců v případě OS ( $p = 0,0023$ ), viz graf 3. Pacienti, u kterých bylo dosaženo makroskopicky totálního odstranění tumoru, měli ve srovnání s pacienty s jakýmkoliv pooperačním reziduem delší PFS (14,0 vs 6,0 měsíců, HR = 0,5688,  $p = 0,0301$ ) i OS (23,0 vs 12,0 měsíců, HR 0,4977,  $p = 0,0093$ ), viz graf 4. V případě hodnocení vlivu dávek konkomitantně aplikované radioterapie a chemoterapie jsme zjistili, že lepší výsledky léčby zaznamenali pacienti, u nichž celková dávka radioterapie přesáhla 54 Gy a počet dnů chemoterapie přesáhl 40. V prvním případě byl PFS 8,0 vs 3,0 měsíce (HR = 0,3313,  $p = 0,0001$ ) a OS 15,0 vs 5,0 měsíců (HR = 0,1730,  $p < 0,0001$ ), ve druhém případě byl PFS 8,0 vs 5,0 měsíců (HR = 0,5359,  $p = 0,0023$ ) a OS 17,0 vs 9,5 měsíce (HR = 0,5943,  $p = 0,0175$ ), viz tab. 3. Naopak věk (tab. 3, graf 5) a pohlaví pacienta nebo lokalizace tumoru neměly v naší studii signifikantní vliv ani na PFS, ani na OS.

Podobně jako v případě primární léčby i možnost pokračovat v adjuvantním podávání temozolomidu měla vliv na přežití pacientů. Dle statistického hodnocení byl PFS u pacientů, kteří pokračovali v adjuvantním temozolomidu, signifikantně delší (10,0 vs 5,0 mě-

celkem 86 pacientů s nově diagnostikovaným glioblastoma multiforme. Medián věku pacientů byl 56 let, převažovali muži (60%). Většina pacientů byla v době zahájení chemoradioterapie v dobrém fyzickém stavu, více než 80% mělo PS 0–1. U 20% pacientů byla iniciálně provedena makroskopicky totální resekce nádoru, v 65% subtotální resekce, v 9% parciální resekce a v 6% se jednalo pouze o biopsii (tab. 1). Medián PFS v našem souboru byl 7,0 měsíců

(2,0–35,5) a medián OS byl 13,0 měsíců (2,5–70,0), viz křivky přežití (graf 1 a 2). V prvním a druhém roce od diagnózy choroby přežívalo 57% a 26% pacientů, ve stejném období bylo bez progresu onemocnění 29% a 8% pacientů (podrobně viz tab. 2).

Data přežití byla podrobena analýze z pohledu PS (stavu fyzické výkonnosti), věku a pohlaví pacienta, lokalizace nádoru, radikality neurochirurgického výkonu, aplikované dávky radioterapie

**Graf 1. Kaplan-Meierova analýza – přežití bez progresu onemocnění (PFS).****Graf 2. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS).**

**Tab. 3. Parametry přežití (medián OS a medián PFS) ve vztahu k věku, rozsahu resekce, stavu výkonnosti po operaci (PS), dávce podané radioterapie a počtu dní chemoterapie při konkomitantní fázi léčby.**

	Věk (roky)		Rozsah resekce		Performance status (PS)			Radioterapie (Gy)		Chemoterapie (počet dní)	
	< 50	> 50	radikální	neradikální	0	1	2	< 54	> 54	< 40	> 40
<b>OS (měsíce)</b>	16,0	11,0	23,0	12,0	32,0	13,0	9,0	5,0	15,0	9,5	17,0
<b>p</b>	p = 0,6159		p = 0,0093		p = 0,0023			p < 0,0001		p = 0,0175	
<b>HR</b>	0,8933		0,4977		-			0,1730		0,5943	
<b>PFS (měsíce)</b>	8,0	6,0	14,0	6,0	22,0	7,0	6,0	3,0	8,0	5,0	8,0
<b>p</b>	p = 0,5217		p = 0,0301		p = 0,0018			p = 0,0001		p = 0,0023	
<b>HR</b>	0,8674		0,5688		-			0,3313		0,5300	

sící, HR = 0,6480, p = 0,0393) než ve skupině, která adjuvantní léčbu z různých důvodů neabsolvovala. V případě OS byl sice rovněž patrný rozdíl mezi oběma skupinami, nicméně nebyl statisticky signifikantní (18,0 vs 11,0 měsíců, HR = 0,6874, p = 0,0896). Výsledky však mohou být ovlivněny relativně nízkým počtem pacientů, kteří pokračovali v adjuvantním temozolomidu (40%). K hlavním příčinám přerušeni léčby již po konkomitantní části patřila progresse onemocnění a především toxicita léčby, která byla vyšší než ve Stuppově studii. K adjuvantnímu temozolomidu byli indikováni jen pacienti, kteří absolvovali konkomitantní chemoradioterapii bez závažnější G3/4 toxicity, bez jasné progresse nádoru na kontrolním CT nebo MRI vyšetření a bez významného zhoršení stavu fyzické výkonnosti.

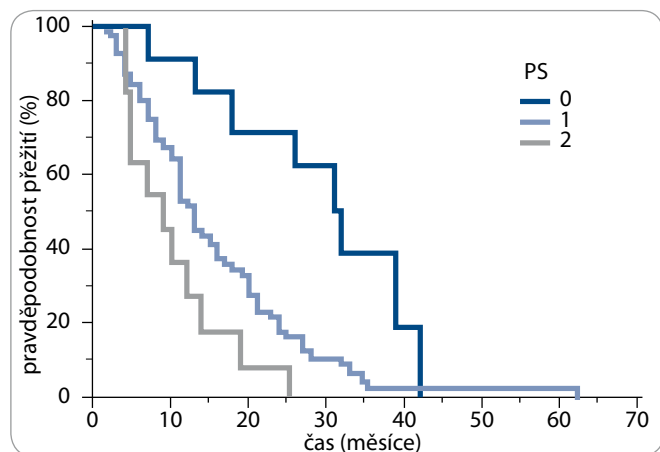
**Tab. 4. Léčba recidivy/progrese po chemoradioterapii a adjuvantní chemoterapii.**

Léčebná metoda	MOU – n (%)	Stupp – n (%)
<b>operace</b>	21/86 (24 %)	64/272 (24 %)
<b>reiradiace</b>	8/86 (9 %)	13/272 (5 %)
<b>paliativní chemoterapie</b>	39/86 (45 %)	148/272 (54 %)

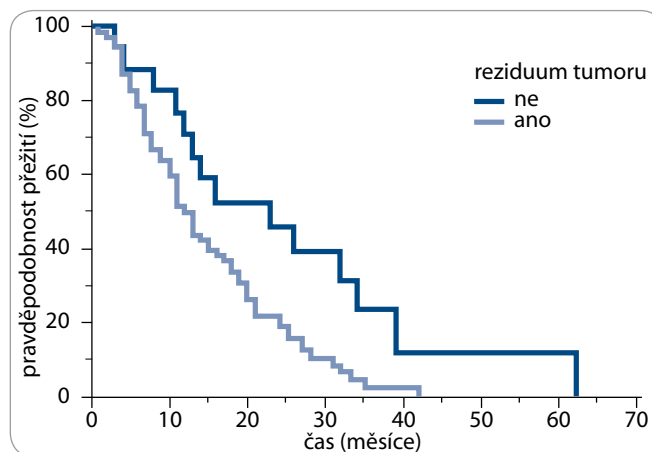
n – počet

Na podskupině 67 pacientů, u kterých byla zobrazovacími metodami (CT nebo MRI) potvrzena recidiva nebo progresse onemocnění, jsme hodnotili vliv dalšího postupu na celkové přežití a na čas přežití od zjištění recidivy/progrese (EFS). V našem souboru byla reoperace provedena u 24% pacientů, v ostatních případech pacienti podstoupili buď paliativní chemoterapii, radioterapii, nebo symptomatickou léčbu. Využití jednotlivých modalit ukazuje tab. 4. Přestože je hod-

nocení výsledků léčby recidivy/progrese značně problematické, neboť charakter progresse významně ovlivňuje celkový stav pacienta a možnost použít protinádorovou léčbu, naše výsledky potvrzují její pozitivní vliv na další vývoj nemoci. Skupina léčených pacientů, bez ohledu na použitou modalitu léčby, znamenala signifikantně delší přežití od recidivy/progrese než pacienti na symptomatické terapii (7,0 vs 3,0 měsíce, HR = 0,5675, p = 0,0187), viz graf 6.

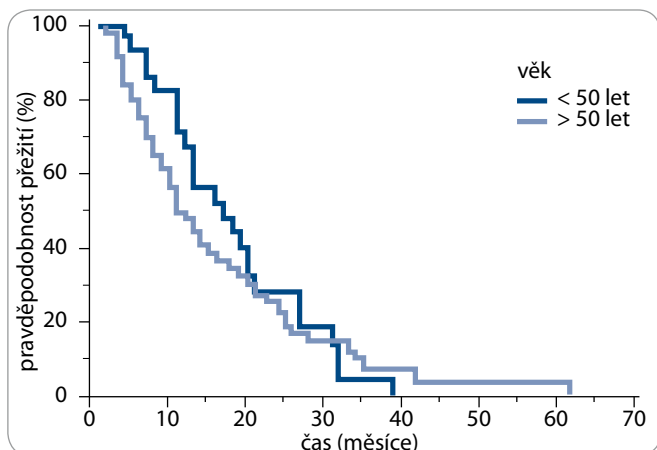


**Graf 3. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na celkovém stavu výkonnosti (PS).**

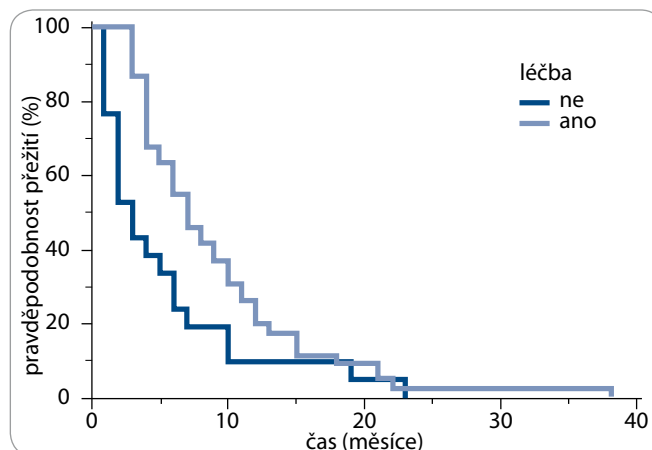


**Graf 4. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na přítomnosti pooperačního rezidua tumoru.**





Graf 5. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na věku.



Graf 6. Kaplan-Meierova analýza – čas přežití od recidivy/progrese (EFS) v závislosti na léčbě.

Tab. 5. Použitá léčba v době recidivy/progrese a ovlivnění délky života (EFS).

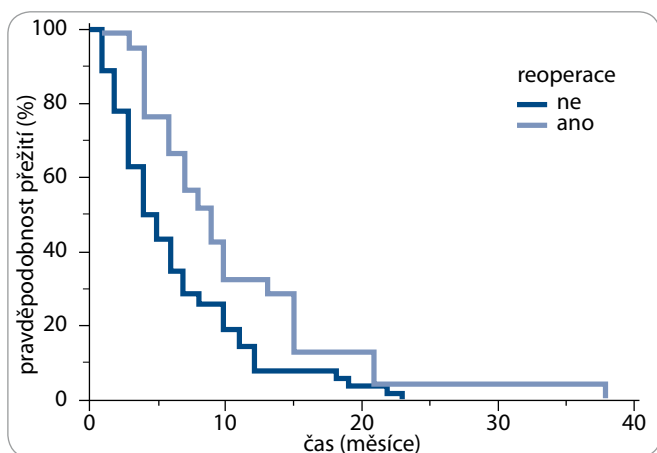
	Léčba relapsu/progrese		Reoperace		Reiradiace		Paliativní chemoterapie	
	ano	ne	ano	ne	ano	ne	ano	ne
n	46	21	21	46	8	59	39	28
přežití od progrese do úmrtí (měsíce)	7,0	3,0	9,0	4,0	11,0	5,0	6,0	4,5
p	p = 0,0187		p = 0,0247		p = 0,1207		p = 0,4008	
HR	0,5675		0,5855		0,5883		0,8286	
n – počet								

### Toxicita léčby

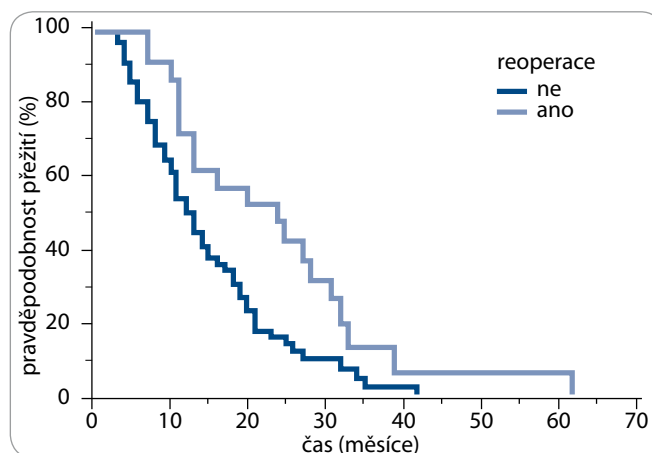
Kromě výsledků léčby jsme se rovněž zajímali o její toxicitu. Výskyt závažné hematologické a nehematologické toxicity, hodnocené stupněm 3 a 4 (G3/4), je uveden v tab. 6. U hematologické toxicity byla ve srovnání se Stuppovým souborem častěji zaznamenána trombocytopenie (celkem 8 pacientů, 9%), ve třech případech s krvácivými projevy s nutností aplikací trombonáplavů. Leukopenie a neutropenie G3/4 byla také častější (celkem 5 pacientů, 6%), ve dvou případech kvůli probíhajícímu infektu s nutnou podporou myelopoézy (G-CSF). Důležité je také poukázat na často podceňovanou G3/4 lymfopenii. V našem souboru se vyskytla u celkem 22 pacientů (25%), ve 4 případech mohla mít podíl na rozvoji infekce (bez dopro-

Z pohledu významnosti použité metody měl největší benefit operační výkon. Pacienti, kteří podstoupili reoperaci, měli ve srovnání s ostatními pacienty EFS 9,0 vs 4,0 měsíce (HR = 0,5855, p = 0,0247)

a OS 24,0 vs 12,5 měsíce (HR = 0,5325, p = 0,0111), viz graf 7 a 8. Samostatný vliv paliativní chemoterapie nebo reiradiace na prodloužení délky života od progrese nedosáhl statistické významnosti (tab. 5).



Graf 7. Kaplan-Meierova analýza – čas přežití od recidivy/progrese (EFS) v závislosti na operabilitě.



Graf 8. Kaplan-Meierova analýza – celkové přežití (OS) v závislosti na možnosti chirurgické léčby progrese nemoci.

**Tab. 6. Závažná toxicita (G3/4) dle NCI-CTC version 3.0 a komplikace konkomitantní chemoradioterapie (v průběhu a do 1 měsíce od ukončení).**

Toxicita	G3	G4	G3+4 (MOU)	G3+4 (Stupp)
<b>Hematologická</b>				
anémie	1	0	1/86 (1 %)	1 (< 1 %)
leukopenie	1	4	5/86 (6 %)	7/284 (2 %)
neutropenie	1	4	5/86 (6 %)	12/284 (4 %)
lymfopenie	16	6	22/86 (25 %)	neuveďeno
trombocytopenie	4	4	8/86 (9 %)	9/284 (3 %)
<b>Nehematologická</b>				
hepatopatie	3	0	3/86 (3 %)	neuveďeno
pneumonie	6/86 (7 %), 4x nekomplikovaná, 2x atypická			3/284 (1 %)
plicní embolizace + flebotrombózy DKK		4/86 (5 %)		12/284 (4 %)
		6/86 (7 %)		
		3/86 (3 %)		
úmrtí	* 2x atypická pneumonie ( <i>Pneumocystis carinii</i> ) * 1x plicní embolizace			2/284 (1 %) * krvácení do mozku

vodné G3/4 neutropenie) i přes profylaxi sumetrolimem u většiny pacientů. U nehematologické toxicity jednoznačně dominovaly tromboembolické příhody, z nichž jedna byla fatální. Zanedbatelná nejsou ani dvě úmrtí na pneumocystovou pneumonii, z nichž jedna vznikla v terénu lymfopenie G4. Tento relativně vysoký výskyt toxicity měl zcela jistě vliv na indikaci adjuvantní léčby a tím pravděpodobně ovlivnil i medián PFS a OS a zřejmě i snížil procento pacientů žijících déle než 2 roky. Na základě známých vstupních klinických faktorů jsme se proto snažili blíže popsat skupinu pacientů, která je vystavena vyššímu riziku vážných nežádoucích účinků léčby. Dle našich zkušeností je evidentní, že především pacienti s PS 2 mají vyšší riziko komplikací při probíhající chemoradioterapii a tím i vyšší pravděpodobnost jejího předčasného ukončení.

Opačná situace nastala v případě adjuvantní léčby temozolomidem, tj. po ukončení chemoradioterapie, kde jsme závažnou toxicitu (G3/4) nepozorovali. Důvodem byla jistě selekce pacientů pro pokračování v adjuvantní léčbě.

## Diskuze

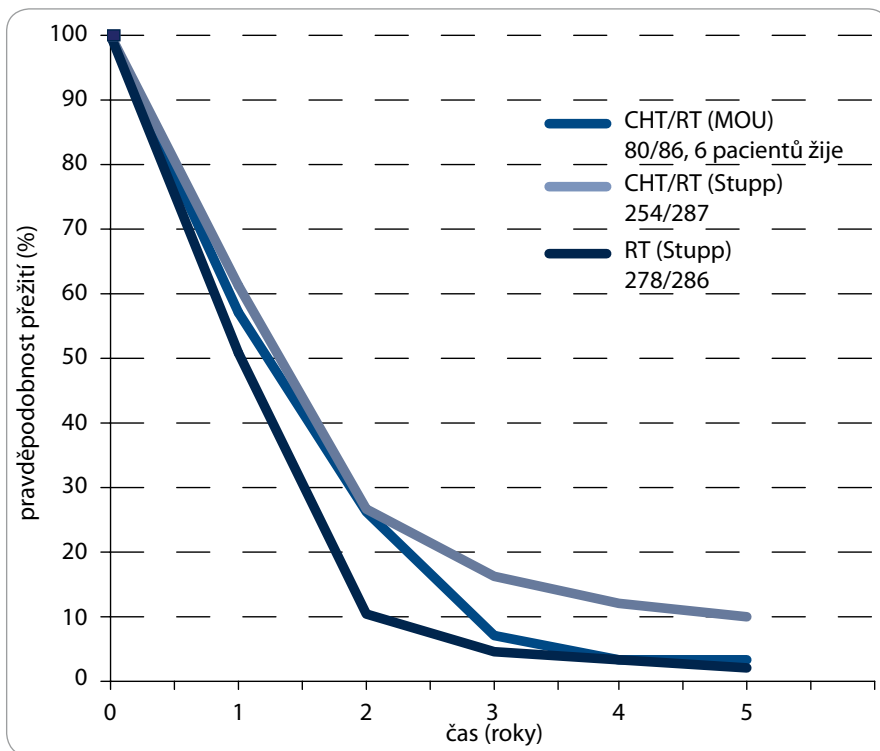
I v případě protinádorové léčby glioblastomů došlo v průběhu posledních 20 let k postupnému vývoji v otázce zařazení chemoterapie a typu cytostatik. Na počátku byly klinické studie zamě-

řeny zejména na hodnocení významu chemoterapie na bázi derivátů nitrosourey aplikovaných po chirurgickém zákroku a radioterapii u pacientů s high-grade gliomy. Dle metaanalýzy 12 klinických studií (GMT Group, 2002) zahrnujících přes 3 000 pacientů léčebných pooperačně samotnou radioterapii nebo současným podáním radioterapie a chemoterapie bylo zjištěno, že díky chemoterapii dochází k absolutnímu navýšení jednoletého přežití ze 40 % na 46 % a hraničnímu prodloužení mediánu přežití o 2 měsíce [6].

Od konce 90. let se začaly objevovat výsledky ze studií fáze II s konkomitantní chemoradioterapií s temozolomidem. V roce 2005 byly Stuppem publikovány výsledky průlomové studie fáze III, které potvrdily významný vliv konkomitantní chemoradioterapie a následné adjuvantní chemoterapie s temozolomidem na prodloužení času bez progresu i mediánu celkového přežití ve srovnání s pacienty léčenými jen operací a radioterapií [7]. Režim použitý v této studii se stal novým standardem léčby pacientů s glioblastomy a je i základem srovnávacím režimem v klinických studiích s novými léky, především z oblasti cílené léčby. Diskuze, která stále probíhá, se týká zejména počtu cyklů adjuvantní chemoterapie po ukončení konkomitantní léčby a také dávkového schématu temozolomidu. Iničiální Stup-

pova studie byla opakovaně podrobena retrospektivním analýzám, jejichž cílem bylo popsat jednotlivé podskupiny pacientů a nalézt zásadní prognostické a prediktivní faktory. Poslední hodnocení s výsledky pětiletého sledování bylo publikováno v březnu roku 2009 [8]. Signifikantní vliv chemoradioterapie na délku přežití byl zaznamenán ve všech analyzovaných podskupinách, bez ohledu na věk či rozsah výkonu. Největší benefit z léčby z pohledu klinických faktorů měli pacienti po makroskopicky totální resekci, mladší 50 let, s performance statusem (PS) 0–1. V případě resekčního výkonu a následné kombinované chemoradioterapie se 5 let dožívalo cca 10 % pacientů versus 1–2 % pacientů, u kterých byla pooperačně aplikována pouze samotná radioterapie. Pokud pacient podstoupil pouze biopsii, byly jeho šance na pětileté přežití při použití konkomitantní chemoradioterapie cca 5 %, kdežto s pouhou radioterapií téměř nulové [8].

V našem souboru jsme rovněž zaznamenali významný vliv radikality resekce a PS na celkové přežití. Věk byl jako prognostický faktor nesignifikantní, což mohlo být ovlivněno skladbou pacientů, kdy v souboru výrazně převažovali pacienti s PS 1 (74 %). Při srovnávání s výsledky Stuppova souboru jsme u našich pacientů dosáhli podobného dvouletého přežití, nicméně v pětiletém přežití



Graf 9. Křivky celkového přežití a orientační srovnání se Stuppovou studií.

jsou naše výsledky horší (podrobně viz tab. 2 a graf 9). Příčinou může být menší podíl pacientů po totálních resekcích (20% vs 39%) a nižší procento pacientů adjuvantně léčených temozolomidem po ukončené konkomitantní chemoradioterapii (40% vs 78%, viz tab. 1).

Naše studie má rovněž určité limity v možnosti přesného hodnocení léčebné odpovědi bezprostředně po primární chirurgické léčbě a po chemoradioterapii. V období od ledna 2003 až června 2005 nebylo vždy možné provádět pooperační MRI vyšetření k posouzení rezidua nádoru (bylo pouze CT vyšetření) a u části těchto pacientů nebylo k dispozici ani MRI za měsíc po ukončení konkomitantní chemoradioterapie. K hodnocení léčebné odpovědi bylo proto nejčastěji používáno CT vyšetření s i.v. kontrastem, u některých nejasných nálezů v kombinaci s PET vyšetřením, což nelze pokládat za optimální algoritmus poléčebného sledování. Dle dnešních doporučení má být pooperační MRI vyšetření provedeno do 24–72 hod po výkonu, další MRI vyšetření s odstupem 2–6 týdnů po ukončení konkomitantní chemoradioterapie a následné MRI kontroly v intervalu 2–4 měsíců

v průběhu adjuvantního temozolomidu a sledování.

Zajímavé bylo i srovnání výskytu závažné hematologické a nehematologické toxicity. V průběhu konkomitantní chemoradioterapie byla zaznamenána častější hematologická toxicita stupně G3/4, a to především trombocytopenie (9% vs 3%) a lymfopenie (25%), což opodstatňuje doporučení profylaktického podávání sumetrolimu. U nehematologické toxicity dominovaly tromboembolické příhody, viz tab. 6. Pacienti s PS 2 častěji konkomitantní léčbu nedokončili a jejich přežití bylo v řadě případů kratší než u podobných pacientů indikovaných k samotné radioterapii. Z toho vyplývá, že indikace konkomitantní chemoradioterapie u pacientů, kteří jsou po operaci v celkově horším klinickém stavu, musí být dobře zvažena. V případě, že kromě PS 2 jsou přítomny další negativní prognostické faktory, např. četné a závažné interkurence nebo inoperabilní nádor, je vhodnější volit pouze samotnou radioterapii.

Kromě klasických klinických prognostických faktorů je v současnosti diskutován i význam molekulárních prognostických a prediktivních faktorů. Za nadějný

prediktivní molekulární faktor se považuje stav metylace promotoru genu reparačního enzymu O<sup>6</sup>-Methylguanin-DNA-methyltransferázy (MGMT) [9–12]. Bohužel problémy se standardizací vyšetřovací metody komplikují zavedení vyšetřování tohoto faktoru do rutinní klinické praxe. Stav metylace MGMT u části našich pacientů je právě testován a výsledky budou publikovány později.

Další velmi významnou problematikou v této oblasti je léčba recidivy/progrese glioblastomu po předchozí primární léčbě. Pro určité pacienty může být metodou volby další neurochirurgický výkon, reiradiace nebo chemoterapie. Výsledky paliativní chemoterapie založené na derivátech nitrosourey v našem souboru nebyly nijak přesvědčivé. Četnost léčebných odpovědí se pohybovala do 10%, trvání bylo krátkodobé, medián času do progrese se pohyboval kolem 3 měsíců. Podobné výsledky byly dosaženy i v případě opakovaní radioterapie, jejíž aplikace je omezena předchozím ozařováním. Naopak i naše zkušenosti jednoznačně potvrzují, že u vybraných pacientů může být významným přínosem reoperace.

Určité zlepšení léčebných výsledků u rekurentních glioblastomů by mohly přinést dose-dense a metronomické režimy s temozolomidem [13,14]. Jejich potenciální účinnost i po selhání režimů se standardně dávkovaným temozolomidem je vysvětlována odlišným patofyziologickým mechanismem působení metronomické protinádorové léčby. Metronomické režimy převyšují dávkovou intenzitou standardní režimy, mohou působit antiangiogenně a díky kontinuálnímu podávání mohou způsobovat chronickou depleci reparačního enzymu MGMT. K dnešnímu datu však neproběhla žádná klinická studie fáze III, která by tyto hypotézy potvrdila. V současné době probíhá řada klinických studií s cílenou léčbou a v této souvislosti jsou i hledány nové molekulární prognostické faktory [15]. Nejčastěji se jedná o léčiva cílená proti mechanismům angiogeneze [16,17], signálním drahám receptorů pro růstové faktory [18–20], m-TOR [21], integrinům [22]. V tomto směru nejnadějnějších výsledků dosáhl bevacizumab [23,24], který je v USA již doporučen



k léčbě rekurentních high-grade gliomů jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií. Začlenění bevacizumabu do první linie léčby ke komokitantní chemoradioterapii s temozolomidem je nyní předmětem probíhajících klinických studií fáze III (AVAGlio, RTOG 0825) [25]. Z dalších testovaných léčiv měl nadějný výsledek ve studiích fáze II orální inhibitor receptorů pro VEGF – cediranib [26]. Bohužel studie fáze III tato očekávání nepotvrdila [27]. Další studie fáze III probíhá také s inhibitorem integrinů – cilengitidem. Tento preparát je zkoušen v rámci první linie léčby se Stuppovým režimem u pacientů s přítomnou metylací promotoru genu pro MGMT.

### Závěr

K dosažení optimálních výsledků léčby pacientů s glioblastoma multiforme je nutné, aby léčebná strategie byla vedena multidisciplinárním týmem. Standardní komplexní léčba je v současnosti založena na chirurgickém výkonu s maximální radikalitou při současném zachování kvality života, následováním komokitantní aplikací radioterapie a chemoterapie s temozolomidem, který dále pokračuje i v adjuvantní léčbě. Větší benefit z uvedené léčby lze očekávat u pacientů po makroskopicky totální resekci, mladších 50 let, s performance statusem 0–1 a přítomností metylace promotoru genu reparačního enzymu MGMT. Důležitým faktorem pro rozhodování o indikaci komokitantní chemoradioterapie je i potenciální toxicita léčby vedoucí k jejímu předčasnému ukončení a v konečném důsledku kratšímu přežití než při radioterapii samotné. Proto je nezbytné každého pacienta posuzovat individuálně. Dle našich zkušeností musíme být zvláště opatrní s indikací chemoradioterapie u pacientů s PS 2. Dalším důležitým faktorem je také léčba recidivy/progrese onemocnění po předchozí primární léčbě. Na zá-

kladě našich výsledků je evidentní, že u vybraných pacientů může být významným přínosem reoperace. Ve snaze zlepšit léčebné výsledky proběhla a probíhá v posledních letech řada klinických studií s cílenou léčbou. Nejdále je výzkum v oblasti inhibice angiogeneze, především s bevacizumabem. Výsledky těchto studií mohou zlepšit obecně špatnou prognózu pacientů s glioblastomy.

### Literatura

1. Laws ER, Parney IF, Huang W et al. Glioma Outcomes Investigators. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg* 2003; 99(3): 467–473.
2. Hentschel SJ, Sawaya R. Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas. *Cancer Control* 2003; 10(2): 190–114.
3. Walker MD, Green SB, Byar DP et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303(23): 1323–1329.
4. Kala M, Cwiertka K, Hajdúch M. Nové trendy v chemoterapii nádorů mozku – léčba dle histologických diagnóz. *Klin Onkol* 2000; 13(4): 107–111.
5. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 1993; 71(8): 2585–2597.
6. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359(9311): 1011–1018.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987–996.
8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(5): 459–466.
9. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 997–1003.
10. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 2000; 343(19): 1350–1354.
11. Hegi ME, Diserens AC, Godard S et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004; 10(6): 1871–1874.
12. Paz MF, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I et al. CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme methyltransferase predicts response to temozolomide in primary gliomas. *Clin Cancer Res* 2004; 10(15): 4933–4938.
13. Perry JR, Bélanger K, Mason WP et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010; 28(12): 2051–2057.
14. Wick A, Pascher C, Wick W et al. Rechallenge with temozolomide in patients with recurrent gliomas. *J Neurol* 2009; 256(5): 734–741.
15. Nečaslová E, Kuglík P, Cejpek P et al. Studium polyzomie chromozomu 7, monozomie chromozomu 10, amplifikace genu EGFR a delece genu p53 u multiformního glioblastomu pomocí metody fluorescenční in situ hybridizace (FISH). *Klin Onkol* 2006; 19(1): 9–14.
16. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285(21): 1182–1186.
17. Fine HA, Figg WD, Jaeckle K et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 1999; 18(4): 708–715.
18. Neyns B, Sadones J, Joosens E et al. Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol* 2009; 20(9): 1596–1603.
19. Rich JN, Reardon DA, Peery T et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 133–142.
20. Peereboom DM, Shepard DR, Ahluwalia MS et al. Phase II trial of erlotinib with temozolomide and radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2010; 98(1): 93–99.
21. Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ et al. Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(23): 5294–5304.
22. Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T et al. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008; 26(34): 5610–5617.
23. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4722–4729.
24. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4733–4740.
25. Radiation Therapy Oncology Group 0825, American College of Radiology. Phase III double-blind placebo-controlled trial of conventional concurrent chemoradiation and adjuvant temozolomide plus bevacizumab versus conventional concurrent chemoradiation and adjuvant temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma [online]. September 29, 2009. Cited 2010-01-20. Available from: <http://www.rtog.org/members/protocols/0825/0825.pdf>.
26. Batchelor TT, Duda DG, di Tomaso E et al. Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(17): 2817–2823.
27. Batchelor T, Mulholland P, Neyns B et al. A phase III randomized study comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, with lomustine alone in recurrent glioblastoma patients. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 8): viii4.