

Léčba nízkostupňového gliomu supratentoriální oblasti mozku po neurochirurgické subtotální resekci s projevem objemového up-gradingu

Treatment For Volume Upgrading of the Low-Grade Supratentorial Glioma After the Subtotal Neurosurgical Resection

Třebický F.¹, Kubeš J.¹, Bartoš R.², Malucelli A.², Sameš M.², Navrátil M.³, Vondráček V.³, Medková S.³, Mašek M.⁴, Zárubová J.⁵

¹ Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

² Neurochirurgická klinika, UJEP a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

³ Radiofyzikální oddělení, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁴ Radiodiagnostická klinika, 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁵ Neurologická klinika, Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Východiska: Nízkostupňové gliomy WHO grade II (LGG) se v dospělé populaci nejčastěji projevují mezi 20. a 45. rokem života epileptickým záchvatem. Prezentujeme kazuistiky 2 pacientů, u kterých ložiska LGG zasahovala do elokventních oblastí, v nichž by další pokračování neurochirurgického resekcijního výkonu znamenalo poškození kognitivních a neurologických funkcí pacienta. Po operaci byli pacienti sledováni v pravidelných intervalech klinických kontrol na neurochirurgické ambulanci a pomocí zobrazovacích vyšetření (MRI, MRS a PET). U obou pacientů došlo k objemové progresi ložisek bez možnosti další neurochirurgické intervence, která by zajistila radikalitu výkonu. **Soubor pacientů a metody:** Vzhledem k riziku i up-gradingu nádoru (overexpres EGFR a VEGF) byli oba pacienti indikováni ke kurativní kombinované léčbě zevní radioterapií s potenciací temozolomidem (Temodal®) a následné adjuvantní chemoterapii. **Výsledky:** U obou pacientů po dokončení kombinované léčby došlo na MRI k výrazné objemové regresi ložisek nádorů a v dalším odstupu 3 měsíců byly na MRI oba případy hodnocené bez známek nádorového rezidua. **Závěr:** Indikace kombinované léčby může stabilizovat progresi LGG, uchránit pacienta od up-gradingu nádoru mozku do stupně IV, a může tak výrazně prodloužit celkové přežití pacienta (OS) i dobu do progresu (TTP). Oba pacienti jsou nadále sledováni i z hlediska prevence duplicitního nádorového onemocnění nervové tkáně.

Klíčová slova

nádorové onemocnění nervové tkáně – gliomy – grading nádoru – chemoterapie – temozolomid – radioterapie

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. Ferdinand Třebický
Ústav radiační onkologie 1. LF UK
a FN Na Bulovce
Na Truhlářce 100
180 00 Praha 8
ferdinand.trebicky@fnb.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 12. 2011
Přijato/Accepted: 27. 7. 2012

Summary

Background: Low-grade gliomas WHO II (LGG) are mostly detected in patients with neurological symptomatology between 20 and 45 years of age very often as secondary epilepsy. We present two cases in which low-grade gliomas attacked neurological zones. Neurosurgical resection was subtotal because of the risk of the damage in neurocognitive functions in both these patients. After the operation, both patients were followed at neurosurgery department in regular intervals using different imaging methods (MRI, MRS and PET). After resections, the MRI detected the enlargement of the volumes of the tumor residua in both patients. **Patients and methods:** Owing to the risk of up-grading to high-grades glial tumors (overexpression of EGFR and VEGF), both patients were indicated for curative treatment by external beam radiotherapy combined with chemotherapy (Temodal®) and adjuvant chemotherapy. **Results:** After the end of this treatment, the MRI proved considerable partial regressions in both patients. Moreover, three months later, the MRI did not prove any residual disease. **Conclusion:** Radiotherapy combined with the administration of Temodal should prolong the OS and TTP in patients with a high risk of up-grading of low-grade gliomas of the brain. Both the patients are in a follow-up program, also because of the risk of duplicate brain tumor.

Key words

brain tumor – glioma – tumor grading – chemotherapy – temozolomide – radiotherapy

Úvodem

Nízkostupňové gliomy WHO grade II [1,2] jsou diagnostikovány nejčastěji v období mezi 20. a 45. rokem života, nejčastějším projevem bývá epileptický záchvat. Pacienti jsou nejčastěji indikováni k neurochirurgické resekci s cílem dosáhnout maximální objemové radikality [3] nebo k léčbě antiepileptiky s cílem dosáhnout remise epileptických obtíží a poté následuje sledování pacienta. Rizikem je u těchto pacientů rychlá progresie objemu nádoru s potenciální verzí onemocnění na vyšší grade gliálního nádoru (anaplastický gliální nádor nebo glioblastom) s podstatně nižší lokální kontrolou nemoci po léčbě a kratším intervalem přežití pacienta [4–6]. Postup na vyšší grade nemoci je vždy spojený s genetickými mutacemi na 10., 17. a 22. chromozomu s následky overexpresí receptorů EGFR a VEGFR. Cílem léčby je u těchto případů snížení rizika verze nemoci na vyšší grade, prodloužení celkové doby přežití pacienta, navýšení lokální kontroly nemoci a stabilizace jeho neurologických obtíží. Pacienti musejí být následně sledováni z důvodu rizika stimulace duplicitního nádorového onemocnění nervové tkáně.

Souhrn pacientů

Na ambulanci onkologického oddělení byli v období dubna až července 2011 konzultováni dva pacienti, muž 33 let a žena 45 let. Muž byl v roce 2003 opeřovaný v celkové anestezii pro smíšený difúzní oligoastrocytom gr. II frontálně vlevo, byla provedena radiograficky radikální resekce. V roce 2008 byla pro

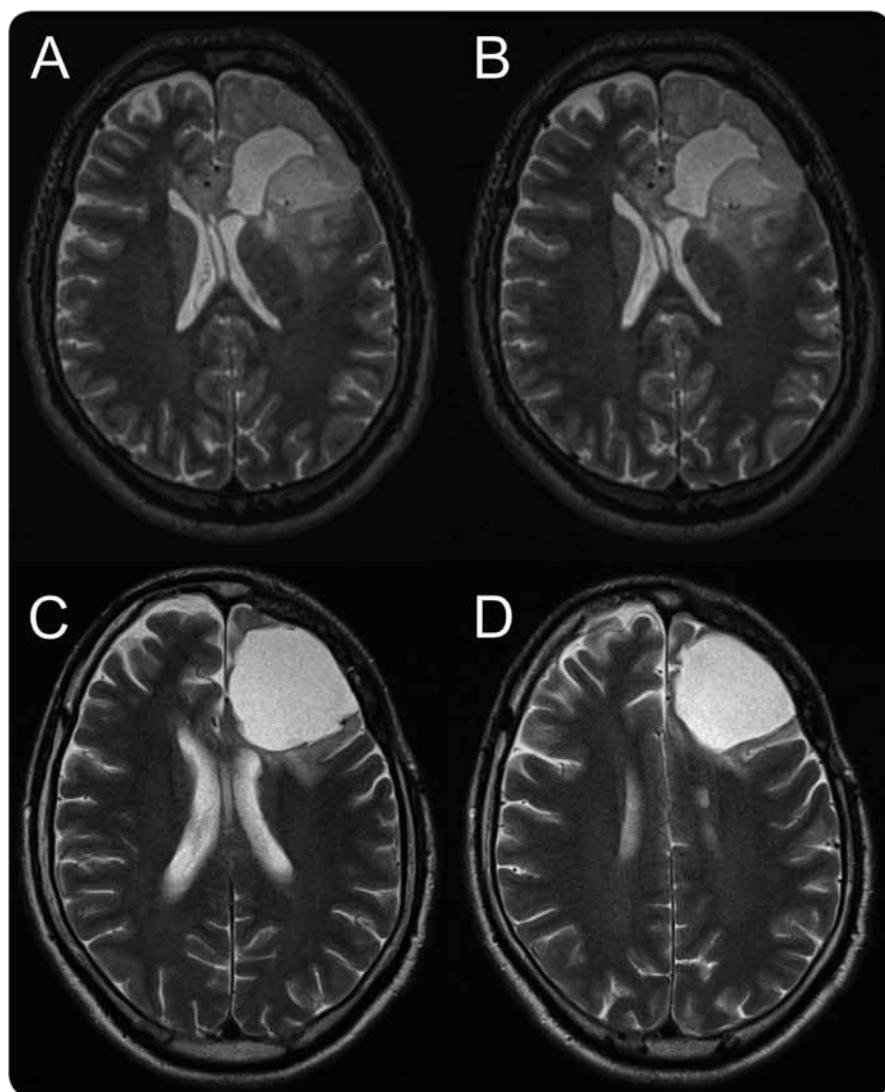
progresi nádoru provedena awake resekce s monitorací řečových funkcí [7], vzhledem k infiltraci elokventní oblasti již pouze subtotální, histologicky byl verifikovaný identický grade nádoru. Pacient byl sledovaný v pravidelných intervalech, na MRI v roce 2011 se známkami objemového zvětšení ložiska bez syčení kontrastní látkou. Byla provedena MRS multivoxel technikou; Volume of Interest byl zvolen tak, aby obsahoval celou postresekční dutinu a její okolí. Spektra z oblasti rezidua neukázala jasné známky malignity, samotné zvýšení cholinu bez výrazného poklesu N-acetyl aspartátu odpovídalo původní histologické diagnóze expanze nižšího stupně. Neurochirurgický výkon by nebyl radikální, případně by s sebou nesl velké riziko poruchy řečových funkcí. Pacientovi byla pro riziko up-gradingu nádoru nabídnuta kurativní chemoradioterapie, se kterou vyjádřil souhlas. V době indikace byl pacient bez jakékoli poruchy neurokognitivních funkcí.

Ženě ve věku 45 let sledované po subtotální resekci fibrilárního astrocytomu inzuly vpravo, gr. II, byla již v roce 2010 pro riziko objemové progresie nabídnuta možnost radioterapie, pacientka souhlasila pouze se sledováním ložiska. V roce 2011 došlo na MRI k další objemové progresi, bez známek patologického syčení kontrastní látkou, pacientka byla bez neurologického deficitu. Pro další progresi objemu nádoru jí opět byla nabídnuta kurativní chemoradioterapie, se kterou již vyjádřila souhlas.

Léčba pacientů

Oba pacienti indikovaní k léčbě zevní aktinoterapií [7–9] z důvodu rizika up-gradingu nízkostupňového nádoru a byli zařazeni do skupiny léčby gliálních nádorů gr. III (anaplastické nádory gliální). Plánování léčby zevní aktinoterapií bylo zahájeno dle standardu léčby mozkových nádorů vyššího stupně (gr. III–IV) v Ústavu radiační onkologie, FNBP Praha. Uložení pacientů proběhlo v supináčnické poloze, fixace hlavy byla provedena pomocí fixačního můstku pro ozáření lokality hlavy a krku (Agmecolet, a. s.) a byly použity fixační termoplastové masky (Orfit®). Konturace objemů byla zajištěna pomocí plánovacího CT (Siemens) s užitím kontrastní látky a fúzí s aktuálním obrazem T1 s kontrastní látkou na MRI. Byly stanoveny objemy [3] GTV (nádorové reziduum a resekční dutina), CTV1 (expanze 5 mm + 20 mm zevně od okraje GTV pro přítomnost úzkého lemu perifokálního edemu) a CTV2 (expanze 5 + 5 mm od zevního okraje GTV), PTV1 (5mm expanze od zevního okraje objemu CTV1) a PTV2 (5 mm od zevního okraje objemu CTV2). Dále byly provedeny konturace rizikových orgánů (kmen mozku, optické chiasma, oba optické nervy, pomocné struktury oka – retina, oční čočka oboustranně, struktury očnic – slzné žlázy, sluchový aparát oboustranně, proximální mícha a parotické žlázy, vedlejší dutiny nosní a ústní dutiny).

Parametry k plánování byly předány na oddělení plánování léčby, kde na plánovacím systému Eclipse Varian® byly stanoveny ozařovací techniky. Pro



Obr. 1. A, B) T2W MRI pacienta s gliomem F sin v době progresu objemu neenhancujícího LGG, bez suspektního up-grade dle MRS. C, D) T2W MRI po kombinované chemoradioterapii s dobrou reakcí a regresí T2 hyperintenzity.

muže z důvodu anatomického uložení GTV a z důvodu expanze objemů byla užitá izocentrická technika ozáření pomocí svazků s modulovanou intenzitou (IMRT), dodaná pomocí sliding windows MLC, pro ženu byla stanovena izocentrická koplanární ozařovací technika stacionárních svazků s klínovými filtry. Dávky pro PTV1 byly stanoveny v rozsahu 4 600 a 5 000 cGy a pro PTV2 1 400 a 1 000 cGy normofrakcionačním režimem. Dávky byly předepsané na 90% izodozu při normalizaci do maxima v cílovém objemu. Dávkové limity u rizikových orgánů byly dodrženy, pouze u muže byl překročen limit pro sluchový aparát na postižené straně.

Pro chemoterapii [10,11] byla stanovena volená medikace Temodal® v dávce 75 mg/m² p.o. denně po celý průběh léčby, oba pacienti splnili indikační kritéria pro podání chemoterapie temozolomidem.

Průběh léčby

V průběhu léčby pacientů nedošlo k projevům poškození kognitivních funkcí ani k projevům epileptickým. U pacientky jsme pozorovali retardaci psychomotorického tempa, jehož porucha se upravila do 3 měsíců po dokončení chemoradioterapie. Hematologická toxicita nebyla u muže přítomna po celou dobu léčby, u ženy byla léčba

ukončena posledním týdnem chemoradioterapie pro hraniční leukopenii v souladu s projevy zpomalení psychomotorického tempa. Objevily se projevy standardní epilepsie vlasové pokrývky, reakce na spojivkách nepřesáhla grading II dle škály akutních reakcí dle RTOG a byla kompenzována lokálními antibiotiky a umělými slzami. Pacienti byli sledováni v pravidelných intervalech na oční ambulanci. Jiné toxické projevy léčby nebyly přítomny. Oba pacienti dokončili radioterapii do stanovené dávky 6 000 cGy a byli konzultováni na ambulanci s odstupem 4 týdnů s výsledky hematologickými, biochemickými a nálezy MRI.

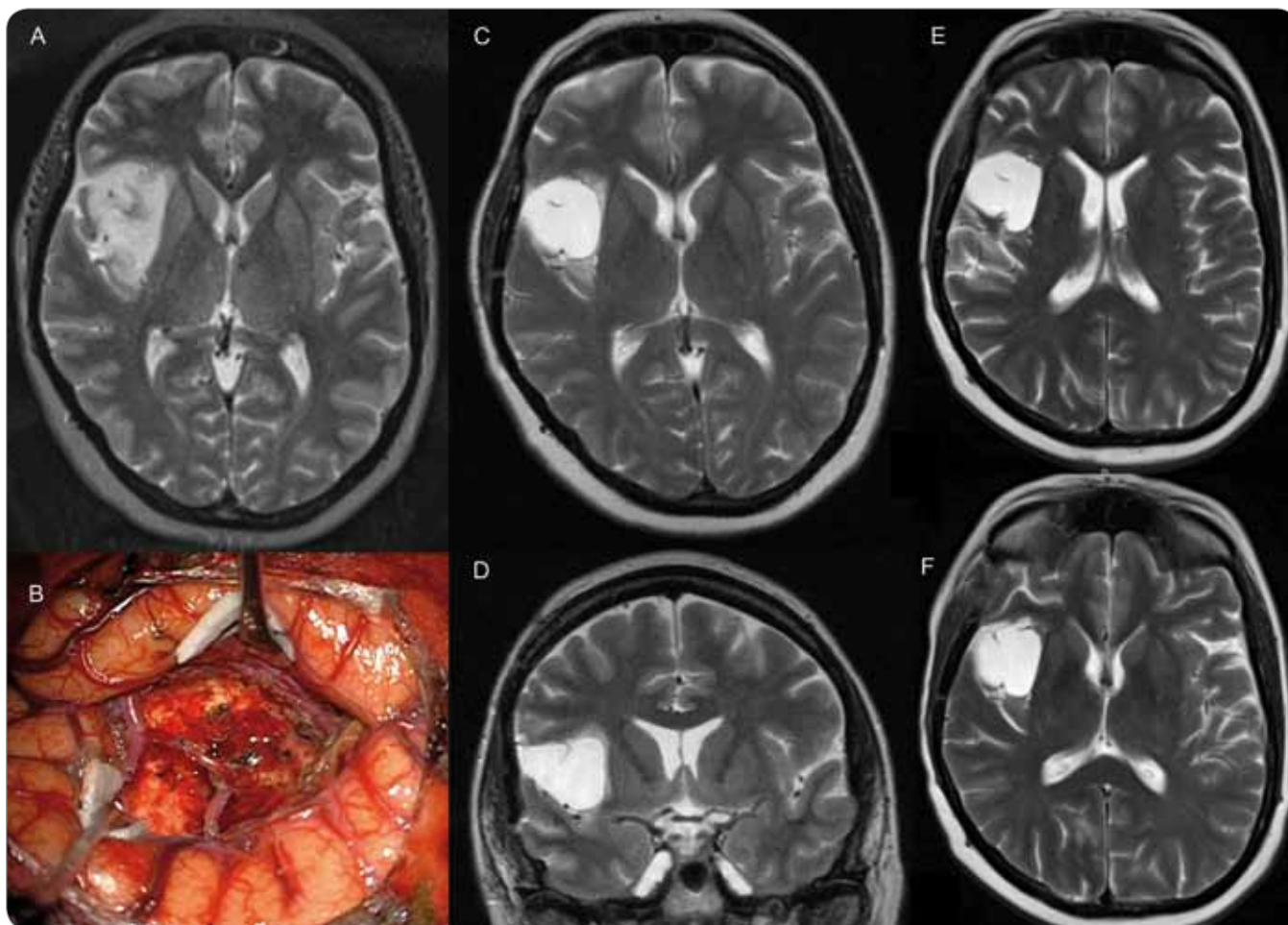
Výsledky léčby pacientů

Oba pacienti byli vyšetřeni na pracovištích MRI, kde jsou pravidelně sledováni, muž 5 měsíců od první konzultace a žena 4 měsíce od konzultace. U obou pacientů došlo k výrazné objemové regresi nádorového rezidua. U žádného z pacientů nedošlo k poruše kognitivních funkcí, muž pokračuje v [11,12] adjuvantní chemoterapii Temodalem® dle protokolu v standardní dávce 200 mg/m² p.o. D 1–5 v intervalu 28 dnů, žena pro trvající hraniční hodnoty bílé krevní řady adjuvantní chemoterapii odmítla a je nadále sledována.

Diskuze

Gliální nádory mozku nízkého stupně u pacientů středního věku jsou velmi kontroverzním tématem [12]. Věková hranice maligního zvratu nízkostupňového gliálního nádoru mozku nebo období projevů vysokostupňových nádorů mozku se pohybují v rozmezí 45. až 55. roku života pacientů dle dat Národního onkologického registru [6,7]. Kontroverznost a obtížnost rozhodování o léčbě u těchto pacientů může být ztížena samotnou pozicí nádoru nebo případnými komorbiditami pacienta [4] znemožňujícími kompletní resekci tumoru při známkách grafické objemové progresu [3] a histologickou verifikaci nádoru.

Vzhledem k objemové, graficky verifikované progresi nádorů u zmiňovaných pacientů a k věku pacientů byl volen radikální přístup léčby jako u pa-



Obr. 2. A) předoperační T2W MRI pacientky s insulárním nízkostupňovým gliomem vpravo typu dle Yaşagila 3A. B) intraoperační fotografie, dokumentující technickou náročnost resekci nádorů v insule (operkulum, větvení arteria cerebri media). C, D) T2W MRI zobrazující residuum nádoru v oblasti horního periinsulárního sulku, v přední a zadní části insuly. E, F) T2W MRI po kombinované chemoradioterapii s dobrou reakcí a regresí T2 hyperintenzity.

cientů s projevy a diagnózou vysoko-
stupňového gliálního nádoru mozku.
U obou pacientů došlo k výrazné lé-
čebné odpovědi nádorových loži-
sek bez projevů poruch kognitivních
funkcí.

Pro zkvalitnění rozhodovacího pro-
cesu o léčbě nebo pouhé dispenzari-
zaci pacientů s projevy nízkostupňo-
vého gliálního nádoru mozku, zvláště
u pacientů bez přítomnosti projevů epi-
lepsie před chirurgickým výkonem [5]
nebo u pacientů s nepříznivým ulože-
ním nádoru, může být výhodou jejich
pravidelná monitorace zobrazovacími
metodami (MRI, MRI + spektroskopia,
FLT + FDG PET/CT). K diskuzi o dal-
ším zkvalitnění rozhodovacího procesu
a prognóze pacientů by mohlo přispět
i klinické sledování skupiny pacientů

s objemovou progresí nízkostupňových
gliálních nádorů mozku.

Závěr

U obou pacientů s diagnózou LGG se
známkami objemové progresie neindikova-
vané vzhledem k elokvenci k neurochi-
rurgické resekci došlo po kombinované
léčbě radioterapií a potencionací che-
moterapií k výrazné regresi nádoru až ke
stupni kompletní remise nádorového
rezidua. Chemoradioterapie indikova-
ná u objemových progresí nízkostup-
ňových gliálních nádorů může mít vliv
na stabilizaci onemocnění a zablokovat
verzi nádoru [6] na vyšší grade s nepří-
znivou prognózou OS a TTP. Pacient po-
kračuje v léčbě adjuvantní chemoterapií
a pacientka je v programu sledování
po onkologické léčbě. Oba pacienti jsou

sledování pomocí MRI a u obou je pláno-
váno vyšetření zobrazující metabolické
funkce (FDG-FLT-PET/CT). Oba pacienti
musejí být i v případě dosažení kom-
pletní remise a stabilizace onemocnění
dlouhodobě onkologicky sledování kvůli
riziku duplicitního nádorového onemoc-
nění nervové tkáně mozku, obalů mozku
a oblasti hlavy a krku.

Literatura

1. Grier J, Batchelor T. Low-Grade Gliomas in Adults. *The Oncologist* 2006; 11(6): 681–693.
2. Pignatti F, van den Bent M, Curran D. European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group. Prognostic Factors for Survival in Adult Patients With Cerebral Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol* 2002; 15(20): 2076–2084.
3. Combs SE, Thilmann C, Edler L et al. Efficacy of Fractionated Stereotactic Reirradiation in Recurrent Gliomas:

Long-Term Results in 172 Patients Treated in a Single Institution. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8863–8869.

4. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al. Prospective Randomized Trial of Low – Versus High-Dose Radiation Therapy in Adults With Supratentorial Low-Grade Glioma: Initial Report of a North Central Cancer Treatment Group/ Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 20(9): 2267–2276.

5. van Veelen M L, Averzaat CJ, Kros JM et al. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(5): 581–587.

6. Shafgat S, Hedley-Whyte ET, Henson JW. Age-dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma. *Neurology* 1999; 52(4): 867–869.

7. Bauman G, Fisher B, Watling C. Adult Supratentorial Low-Grade Glioma: Long-Term Experience at a Single Institution. *Int J Radiat Biol Phys* 2009; 75(5): 1401–1407.

8. Perez CA, Brady LW (eds). Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: JB Lippincott Williams & Wilkins 2008: 737–740.

9. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al. EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed

radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; 366(9490): 985–990.

10. Stupp R, Hegi E, Gilbert MR et al. Chemoradiotherapy in Malignant Glioma: Standard of Care and Future Directions. *J Clin Oncol* 2007; 25(26): 4127–4136.

11. Stupp R, Gander M, Leyvraz S et al. Current and future development in the use temozolomide for the treatment of brain tumors. *Lancet Oncol* 2001; 2(9): 552–560.

12. Pace A, Vidiri A, Galiè E et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiobiological response. *Ann Oncol* 2003; 14(12): 1722–1726.

INFORMACE Z ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti dne 19. 6. 2012 v Pardubicích naleznete na www.linkos.cz.