

# Kontroverze v pooperační léčbě low-grade gliomů

## Controversy in the Postoperative Treatment of Low-grade Gliomas

Kazda T.<sup>1,2</sup>, Lakomý R.<sup>3</sup>, Poprach A.<sup>3</sup>, Pospíšil P.<sup>1</sup>, Jančálek R.<sup>4</sup>, Šlampa P.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>2</sup> CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

<sup>3</sup> Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>4</sup> Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

### Souhrn

**Východiska:** Optimální léčba low-grade gliomů je stále kontroverzní. K hlavním léčebným metodám patří chirurgie, radioterapie a chemoterapie. Přes pokroky v onkologii stále neznáme ani optimální sekvenci a kombinaci léčebných metod, ani jejich správné načasování. Pořád není jasné, zda temozolomid může nahradit efektivní, ale příliš toxický režim PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) a zda může být použit v 1. linii léčby místo radioterapie. Na tyto otázky nám možná odpoví zralá data z dalších studií fáze III (CODEL, EORTC 22033-26033). Analýza přežití v korelaci s molekulárními markery (kodelece 1p/19q, mutace genu pro IDH1/2 a metylace promotoru genu pro MGMT) je nezbytná. Obecným problémem všech klinických studií zabývajících se low-grade gliomy je nutnost dlouhodobého sledování pro získání validních dat. Jedná se totiž o pomalu progredující onemocnění. V mezidobí jsou však k dispozici nové léčebné postupy a poznatky ze základního výzkumu a zralá data proběhlých klinických studií jsou tak těžko uplatnitelná v klinické praxi. Příkladem je nedávno publikovaná studie RTOG 9802 hodnotící význam přidání adjuvantní chemoterapie PCV k radioterapii u vysokorizikových pacientů s low-grade gliomy, kde nábor pacientů probíhal před téměř dvěma dekádami. Kvalita života po léčbě u pacientů s pravděpodobným dlouhodobým přežitím je také velmi důležitá a na její zachování je kladen čím dál větší důraz. **Cíl:** Cílem sdělení je shrnout výsledky z klíčových klinických studií a poukázat na řadu sporných otázek, se kterými se budeme potýkat v běžné klinické praxi. Cílem je také diskutovat tuto problematiku ve světle nově etablovaných molekulárních markerů z nové WHO klasifikace mozkových nádorů.

### Klíčová slova

gliom – astrocytom – radioterapie – temozolomid – PCV – kognitivní funkce

### Summary

**Background:** The optimal treatment for low-grade gliomas remains controversial. Neurosurgery, radiotherapy, and chemotherapy are the main treatment options. Despite advances in oncology, there are still a lot of uncertainties, and the optimal sequences, combinations, and timings of these procedures have not yet been optimized. It is still unclear whether temozolomide can replace effective, but toxic PCV chemotherapy (procarbazine, lomustine, vincristine) and whether temozolomide can be used upfront alone instead of radiotherapy alone. Mature results from phase III trials (CODEL, EORTC 22033-26033) will provide answers to these questions. Correlative analyses of survival data and molecular marker findings (1p/19q co-deletion, IDH1/2 mutation, and MGMT promoter methylation status) are essential. Due to slow progressive nature of the disease, all clinical trials with low-grade gliomas are complicated by the need for long-term follow-up to obtain valid mature data, which makes any new treatment procedures or developments in basic research developed during the course of closed clinical trials difficult to apply in daily clinical practice. An example is the recently published RTOG 9802 study evaluating the role of adjuvant PCV in combination with radiotherapy for the treatment of high-risk low-grade glioma patients where the recruitment of patients was initiated almost two decades ago. Health-related quality of life after treatment of patients with expected long-term survival is also very important and its maintenance is currently the focus of considerable interest. **Aim:** The main objective of the present review is to summarize the results of key clinical trials and highlight controversial issues that could have an impact on future daily practice. Another aim is to discuss these issues in the light of newly established molecular markers from the new 2016 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System.

### Key words

glioma – astrocytoma – radiotherapy – temozolomide – PCV – cognition

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805) a projektem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky CEITEC 2020 (LQ1601).

This work was supported by MH CZ – RVO (MMCI, 00209805) and by project of the Ministry of Education, Youths and Sports of the Czech Republic CEITEC 2020 (LQ1601).

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 zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče  
LF MU a Masarykův onkologický  
ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: lakomy@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 2. 2017

Přijato/Accepted: 20. 3. 2017

doi: 10.14735/amko2017337

## Úvod

Low-grade gliomy (LGG) představují cca 5–10 % všech primárních mozkových nádorů u dospělých. Nejčastěji postihují mladé pacienty ve 3. a 4. dekádě jejich života. Téměř u všech pacientů dochází během několika roků k progresi onemocnění, s postupnou neurologickou deteriorací a následným předčasným úmrtím. K základním léčebným metodám stále patří neurochirurgický výkon, radioterapie (RT) a chemoterapie (CHT). Možnosti jednotlivých metod, stejně jako diagnostiky se v posledních letech významně zlepšily. Pacientům jsme tak schopni nabídnout radikálnější operační výkony, modernější RT techniky či méně toxickou CHT. Jejich optimální sekvence, kombinace, ale i načasování jsou však stále kontroverzní a jsou předmětem dalšího výzkumu [1–3]. Cílená léčba nebo moderní imunoterapie s checkpoint inhibitory se v léčbě LGG zatím neuplatnily. S přibývajícím znalostmi z oblasti molekulární biologie a genetiky můžeme již lépe predikovat biologické chování onemocnění a jeho prognózu, což se také odráží v nové WHO klasifikaci z roku 2016 [4,5]. Je jen otázkou času, kdy budeme znát u LGG nejen prognostické, ale i prediktivní molekulární markery a budeme mít také k dispozici nové terapeutické cíle. Naše léčba pak bude efektivnější, což se projeví v lepších léčebných výsledcích se zachováním dobré kvality života těchto převážně mladých pacientů. Cílem sdělení je shrnout základní informace o jednotlivých léčebných metodách a především poukázat na sporné otázky, se kterými se potýkáme v běžné klinické praxi.

## Optimální čas zahájení pooperační léčby

Rozsah resekčního výkonu a jeho vliv na parametry přežití byl předmětem řady retrospektivních analýz. Podobně jako u high-grade gliomů, i u LGG pacienti profitují z maximální možné a časné resekce [6–10]. Pomineme-li konkrétní operační techniku a taktiku, zůstávají významnější nejasnosti u primárně radikálně inoperabilních LGG, kde se praxe liší mezi jednotlivými pracovišti vč. použití neoadjuvantní léčby temozolomidem (TMZ) [11,12]. Složitější je

otázka zahájení pooperační léčby u pomalu progredujících nádorů. Odložením RT se snažíme vyhnout pozdní neurologické toxicitě, kterou popsali Douw et al u pacientů s LGG po RT v porovnání s RT naivními pacienty [11]. Navíc odložená RT vs. časná RT nemá dle velké klinické studie (EORTC 22845, tzv. Non-Believers Trial) významný rozdíl v celkovém přežití (overall survival – OS), i když časná RT signifikantně prodlužuje čas bez progresse onemocnění [13,14]. Bohužel tato studie nehodnotila kvalitu života pacientů a dat z jiných prospektivních studií je málo. Zda je tedy odklad RT i dnes správná volba, není úplně jasné, protože je jisté, že se na deterioraci kognitivních funkcí podílejí i jiné faktory, kdy tím nejdůležitějším může být (brzy progredující) tumor samotný [15,16]. Objektivně zhodnotit vliv samotné progresse nádoru na kognitivní funkce má za úkol observační studie RTOG 0925. Toxicita s využitím moderních technik RT totiž nemusí být tak významná jako dříve (např. radioprotekce kontralaterálního, event. i ipsilaterálního hipokampu či jiných struktur mozku) [17–19]. Navíc pacienti ve zmiňované studii Douw et al nebyli randomizováni (pacienti s RT měli závažnější, větší tumory) a ti, kteří podstoupili RT, absolvovali mnohem vyšší dávku (průměrně 56,5 Gy), než je v současné době doporučovaných 45–50,4 Gy à 1,8 Gy [11]. Srovnáním dávky pooperační RT u LGG se zabývala druhá velká studie (EORTC 22844, tzv. Believers Trial) srovnávající 45 vs. 59,4 Gy, kdy vyšší dávka nevedla ani k lepšímu OS, ani PFS, naopak způsobovala vyšší únavu a emoční labilitu [20,21].

Pokud jde o vhodný interval pro zahájení adjuvantní CHT, tak zde je ještě méně jednoznačných doporučení. Ve většině studií byla léčba s CHT zahájena do 12 týdnů od operace. Podobně i délka adjuvantní CHT není pevně stanovena, neměla by však přesáhnout 12 měsíců [22]. Určité spekulace nabízí post hoc analýza nedávno publikované randomizované studie fáze III RTOG 9802 srovnávající samotnou RT s RT + PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) u high-risk LGG [23,24]. Celkem 77 % pacientů, kteří měli progresi v rameni se samotnou RT, bylo dále léčeno

CHT. V této podskupině jde tedy *de facto* o srovnání RT + brzká CHT vs. RT + opožděná CHT při progresi. Jisté tak ale nelze interpretovat základní pozorovaný rozdíl v OS 13,3 vs. 7,8 roku. Iniciální léčba RT + PCV se ale zdá účinnější než primární RT a salvage (záchranná) CHT až v době progresse [23,25]. Jako další důležitý nezávislý negativní prognostický faktor se ukazuje rychlost růstu nádoru (parametr velocity), jež je asociována s časnější maligní progresí [26].

## CHT a její kontroverze v léčbě high-risk LGG

### Samotná CHT nebo kombinace či sekvence s RT

Odložení RT a primární užití CHT, nejlépe s TMZ, je často diskutované téma. Srovnáním CHT vs. RT v 1. linii léčby se zabývaly dvě velké klinické studie fáze III – NOA-04 u anaplastických gliomů (PCV nebo TMZ vs. RT) a studie EORTC 22033-26033 u low-grade gliomů (TMZ vs. RT) [22,27,28]. U studie NOA-04 byl medián přežití bez progresse (progression-free survival – PFS) v rameni s CHT 31 měsíců (18,2 měsíce pro anaplastické astrocytomy, 52,7 měsíce pro anaplastické oligodendrogliomy). U studie EORTC 22033-26033 byl medián PFS u CHT s TMZ 39 měsíců (55 měsíců s kódelecí 1p/19q a 30 měsíců bez kódelece). V ramenech se samotnou iniciální RT bylo PFS u NOA-04 30,6 měsíce, EORTC 22033-26033 46 měsíců a u RTOG 9802 48 měsíců. Žádný výsledek se ani zdaleka neblíží PFS u kombinace RT + PCV u studie RTOG 9802 (10,4 roku) [23]. V současné době tedy není k dispozici žádný důkaz potvrzující lepší výsledky samotné CHT v porovnání se samotnou RT [29]. Ačkoli může být takovéto srovnání zkresleno zařazováním různých pacientů do jednotlivých studií (grade 3, resp. grade 2 gliomy), ve světle aktuální WHO klasifikace z roku 2016 se zdá být důležitější molekulární profil konkrétního nádoru, a zastoupení jednotlivých nádorů ve zmiňovaných studiích (NOA-04, EORTC 22033-26033 a RTOG9802) tak mohlo být dosti podobné (už jen zařazování pacientů s diagnózou „oligoastrocytom“ je dle klasifikace WHO 2016 jednoznačně zdrojem bias). Tak např. studie EORTC 22033-26033 naznačila, že u pro-

gnosticky příznivé skupiny LGG definované molekulárně-biologickými markery (*IDHmt* a 1p/19q kodelece) nebude CHT TMZ horší, z pohledu parametru PFS, než samotná RT, a tím by se část pacientů mohla RT a její potenciální neurologické toxicitě vyhnout, resp. ji alespoň oddálit. Bude ale třeba ještě vyčkat na data týkající se OS. Podobné výsledky přinášejí i další dvě velké studie fáze III s anaplastickými oligodendrogliomy s kodelecí 1p/19q (RTOG 9402, EORTC 26951). I zde byla kombinace RT + PCV lepší než sekvence (CHT až v době progresu) a data PFS predikovala výsledek OS [30,31].

Zatím nelze jednoznačně doporučit režim kombinující TMZ s RT (Stuppův režim), protože se nedá vyloučit potenciace pozdních neurologických následků RT [32]. Předběžné výsledky jednoramenné klinické studie RTOG 0424 fáze II s konkomitantní a adjuvantní CHT s TMZ a RT 54 Gy/30 frakcí u high-risk LGG (tři a více rizikové faktory) ale ukazují, že TMZ prodlužuje OS ve srovnání s historickými kontrolami se samotnou RT ( $p < 0,001$ ). Při mediánu sledování 4,1 roku nebyl zatím medián OS dosažen, 3leté OS bylo 73,1 % a 3leté PFS 59,2 % [33]. Pokud je tedy u informovaného pacienta s LGG na základě multidisciplinární rozvahy indikována další onkologická léčba, pak by měla podle současné medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine – EBM) sestávat z RT následované PCV CHT. Samotná indikace je ale v praxi problematická. Je možné řídit se ve světle poznatků z EORTC 22033-26033 o významu molekulární charakterizace (a s vědomím velké interobservační variability v histologické diagnostice grade 2 gliomů) striktně vstupními kritérii studie RTOG 9802 (věk 18–39 let po neradikální resekci nebo věk  $\geq 40$  let s jakoukoli resekci)? Pak by byla stejná léčba indikována pro 45letého pacienta po radikální resekci LGG – *IDHmt* oligodendrogliomu s 1p/19q kodelecí a pro 45letého pacienta s radikálně resekovaným triple-negativním astrocytomem (bez 1p/19q kodelece, *IDHwt* a *TERTwt*) [34]. Oba splňují indikační kritéria pro zařazení do RTOG 9802. Označení high-risk, tak jak bylo použito ve studii RTOG 9802, může být ve finále matoucí. Bez ohledu na zmí-

něné kontroverze v definici high-risk pacientů (a tedy indikace k pooperační onkologické terapii) zůstává neoddiskutovatelnou skutečností, že neselektování pacientů splňujících kritéria pro zařazení do RTOG 9802 mají naprosto bezprecedentní prodloužení OS o 5,5 roku při léčbě RT + PCV ve srovnání s RT samotnou, a to bez ohledu na histologické nebo molekulární varianty tumoru. Jako taková splňuje studie RTOG 9802 kritéria důkazu úrovně 1 a je právem mnohými označována jako „practice changing“ ve světě EBM. Důvodem, proč léčíme podle zásad EBM, je skutečnost, že nikdo nedokáže dostatečně přesně predikovat účinnost nebo toxicitu dané léčby bez EBM [2]. Tak např. dokáže někdo odhadnout, zda by při antiangiogenní terapii LGG byla pozorována vyšší invazivita recidivy, jako bylo popsáno u high-grade gliomů? Změna charakteru růstu nemusí být problém u rychle rostoucích a progredujících glioblastomů, ale u pomalu rostoucích LGG u pacientů s prognózou  $\geq 10$  let by se již mohlo jednat o vážný problém [35].

#### Nejlepší CHT režim – PCV nebo TMZ

Oligodendrogliomy jsou obecně více chemosenzitivní než astrocytomy, zvláště pokud je přítomná kodelece 1p/19q a *IDHmt*. Optimální CHT režim však stále neznáme. PCV režim byl vytvořen v polovině 80. let minulého století na základě kombinace cytostatik působících v odlišných fázích buněčného cyklu. Režim byl velmi populární pro vysokou četnost léčebných odpovědí u rekurentních oligodendrogliomů. V poslední dekádě je ale režim často nahrazován méně toxickým a snadněji aplikovatelným TMZ [36]. Bohužel zatím nelze říci, že TMZ je stran účinnosti rovnocenná alternativa, nemáme data ze studií přímo porovnávajících oba režimy v primární léčbě u LGG. Pouze orientační srovnání obou režimů je zatím možné jen u anaplastických gliomů ve studii NOA-04, kde TMZ potvrdil svoji nižší toxicitu [27]. Dle recentní publikace ze studie NOA-04 vycházející z dlouhodobého sledování pacientů není rozdíl v PFS a OS mezi RT a CHT (TMZ nebo PCV) [28]. Jak u RT, tak i u CHT byl zaznamenán

delší PFS u pacientů s *IDH1mt* a metylací promotoru genu *MGMT* ( $O^6$ -metylguanin-metyltransferázy). Pokud jde o CHT, tak pacienti s CIMP (hypermetylační stav ostrůvků cytozin-guanin nádorového genomu) a kodelecí 1p/19q měli PFS delší u režimu PCV než u TMZ (HR 0,39;  $p = 0,031$ ). Výsledky je ale třeba brát jen jako orientační, protože cílem studie nebylo přímé srovnání režimů CHT [28]. Na obě otázky – náhrada PCV za TMZ a indikace konkomitantní a adjuvantní CHT/RT s TMZ nám možná odpoví studie CODEL fáze III u anaplastických gliomů a LGG s kodelecí 1p/19q. Cílem studie je srovnat RT + PCV (šest cyklů) vs. konkomitantní a adjuvantní CHT/RT s TMZ (adjuvantně šest až dvanáct cyklů), studie aktuálně běží (NCT00887146).

#### Molekulární prognostické a prediktivní markery u LGG

Ve studiích s PCV u anaplastických oligodendrogliomů (RTOG 9402, EORTC 26951) byl jasný benefit CHT prokázán u pacientů s kodelecí 1p/19q a/nebo *IDHmt* [37]. Vztah k *IDH* naznačuje třetí studie v pořadí – RTOG 9802. K dalším příznivým markerům se dnes řadí CIMP a metylační stav promotoru genu *MGMT* [38]. Stejně výsledky nám přinesly také retrospektivní analýzy souborů pacientů s low-grade oligodendrogliomy. I zde je kodelece 1p/19q pozitivní prognostický a prediktivní faktor [39,40]. Bohužel ve studii RTOG 9802 toto nemohlo být pro nedostatek nádorové tkáně potvrzeno [23]. Většina nádorů s kodelecí 1p/19q má také *IDH1mt* a tato mutace je často spojena právě s fenotypem CIMP. Silná asociace mezi CIMP a metylací promotoru *MGMT* naznačuje, že metylační stav promotoru *MGMT* je součástí komplexního, prognosticky příznivého genomového stavu, který kromě chemosenzitivity může mít vztah i k relativní radiosenzitivitě těchto gliálních nádorů. *IDHmt* je charakteristická pro LGG a je přítomna u více než 80 % těchto tumorů, zvláště u oligodendrogliomů [41,42]. Dle studie EORTC 22033-26033 měli nejlepší prognózu pacienti s *IDHmt* a kodelecí 1p/19q. Naopak nejhorší výsledky měli pacienti *IDHwt*. *IDHwt* nádory mají pravděpodobně blíže k jiným histologickým jednotkám (nej-

Tab. 1. Základní informace o hlavních diskutovaných studiích.

Studie	Fáze	Diagnóza	Nábor	Stav studie	Počet	Ramena	Výsledek
RTOG 9802 [23]	III	high-risk LGG	1998–2002	ukončena, dlouhý follow-up	254	RT vs. RT + 6× PCV	PFS i OS lepší při kombinované léčbě
EORTC 22033-26033 [22]	III	high-risk LGG	2005–2012	ukončena, krátký follow-up	477	dose-dense TMZ vs. RT	PFS stejné, kvalita života a kognice stejné
CODEL	III	anaplastické gliomy a LGG s kodelecí 1p/19q	2009–doposud	nábor pokračuje	360	RT + PCV vs. RT s konkomitantní a adjuvantní TMZ	–
EORTC 22845 [14]	III	LGG	1986–1997	ukončena, dlouhý follow-up	314	brzká vs. opožděná RT (54 Gy)	OS stejné, PFS lepší pro brzkou RT
EORTC 22844 [20]	III	LGG	1985–1991	ukončena, dlouhý follow-up	379	RT 45 Gy vs. 59,4 Gy	OS i PFS stejné
NOA-04 [28]	III	anaplastické gliomy	1999–2008	ukončena, dlouhý follow-up	318	RT vs. PCV nebo TMZ	OS i PFS stejné
RTOG 9402 [30]	III	AOD	1994–2005	ukončena, dlouhý follow-up	291	RT vs. PCV + RT	OS stejné (s 1p/19q kodelecí lepší OS při kombinaci)
EORTC 26951 [31]	III	AOD	1996–2002	ukončena, dlouhý follow-up	368	RT vs. RT + PCV	OS i PFS lepší při kombinaci
RTOG 0424 [33]	II	high-risk LGG	2005–2009	ukončena, krátký follow-up	129	RT + konkomitantní a adjuvantní TMZ	3leté OS lepší, než u historických kontrol

LGG – low-grade gliomy, AOD – anaplastický oligodendrogliom, TMZ – temozolomid, RT – radioterapie, PCV – prokarbazin, lomustin, vinkristin, PFS – přežití bez progresu, OS – celkové přežití

častěji glioblastom) a je potřeba je blíže popsat [22]. *MGMT* testování u *IDHmt* nádorů nepřináší další prognostický či prediktivní přínos (metylace *MGMT* je u většiny *IDHmt* pacientů). Význam ale může mít u *IDHwt* pacientů, což bylo potvrzeno u *IDHwt* anaplastických gliomů, kde metylace *MGMT* měla prediktivní význam pro efekt léčby CHT [38,43]. Vyšetření stavu *IDH* a 1p/19q je v rámci stanovení tzv. integrované diagnózy již součástí nové WHO klasifikace mozkových nádorů z roku 2016 [5,44,45]. Zdá se, že molekulární profil tumoru může být v mnoha případech důležitější než výsledek tradičního histopatologického vyšetření.

### Studie s LGG a problematice srovnání jejich výsledků

LGG jsou pomalu progredující onemocnění. Abychom získali zralá data z pohledu OS, musíme čekat téměř dvě dekády. Pokrok v medicíně jde během

této doby kupředu, což v konečném důsledku znemožní srovnání výsledků starších a nových studií. Studie se pak často liší v základních parametrech, jako jsou jejich cíle či klasifikace high-risk skupiny pacientů. Navíc parametry PFS a OS mohou být v novějších studiích delší také díky lepší diagnostice a pokrokům v chirurgii, RT a CHT. Za zlatý standardní parametr pro hodnocení účinnosti léčby v onkologii stále považujeme OS pacientů, nicméně čekat dvě dekády na zralá data ze studií s LGG je do budoucna také nereálné. Proto je třeba dále hledat zástupné markery (surrogates) korelující s léčebnou odpovědí a potažmo s OS, jako je např. kontrola průvodní epilepsie nebo PFS [46]. Interpretace dat týkajících se PFS je ale u nádorů mozku problematická, protože hodnocení a srovnávání progresu na zobrazovacích metodách u pacientů po RT, v rámci vzniklých poradiačních změn, a po CHT je nesnadné. Pro exaktní

hodnocení PFS bude nutné standardizované hodnocení MRI, k čemuž je nutná teprve nedávno stanovená standardizace akvizitních parametrů gliomových MRI protokolů [47,48]. Základní informace výše diskutovaných nejvýznamnějších studií jsou shrnuty v tab. 1.

### Diskuze

Problematika pooperační léčby u LGG je stále velmi složitá. Výsledky nedávno publikovaných klinických studií a poznatky z oblasti molekulárních markerů, které jsou součástí WHO klasifikace z roku 2016, nás nutí ke zjednodušení a vytvoření nových léčebných algoritmů použitelných v běžné klinické praxi [4,5,22,23]. Z tohoto pohledu bychom mohli u pacientů s *IDHmt* a kodelecí 1p/19q doporučovat RT + PCV [23,36]. U pacientů s *IDHwt* by pro jejich podobu s glioblastomy byla vhodná konkomitantní CHT/RT s TMZ (nebo podobně jako u *IDHwt* anaplas-

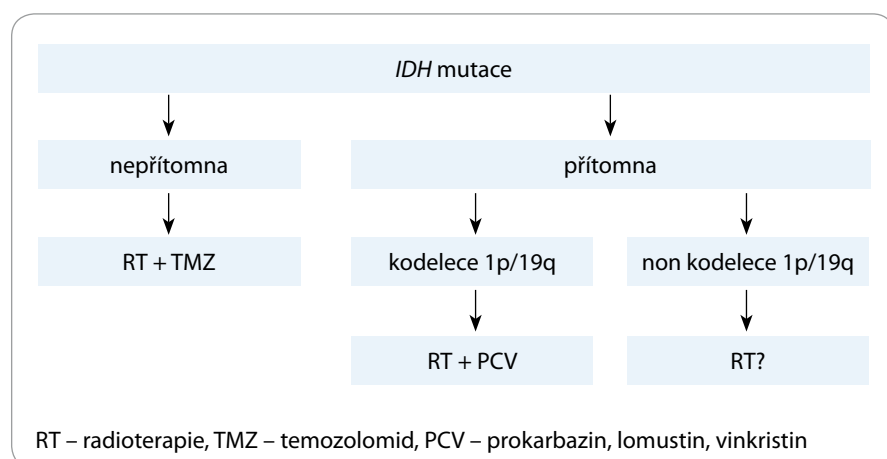


Schéma 1. Algoritmus léčby LGG podle molekulárních markerů [36].

tických astrocytomů bude mít prediktivní význam *MGMT* predikující benefit přidání alkylační CHT). U pacientů *IDHmt*, bez kodelece 1p/19q, by pravděpodobně byla indikována samotná RT, situace však není tak jasná, (schéma 1) [22,36]. Musíme si být vědomi, že rozhodování jen na základě molekulárního profilu může být zatíženo chybou. V úvahu totiž musíme brát i další parametry jako věk, komorbiditu, přítomnost symptomů, kontrolu epilepsie, rozsah resekce, růstovou kinetiku nádoru a samozřejmě také vedlejší účinky použité metody, zvláště pozdní toxicitu RT. Kvalita života se dnes stává významným faktorem pro hodnocení úspěšnosti léčby, i když je její hodnocení pomocí různých dotazníků na mnoha pracovištích z časových důvodů stále opomíjeno [36]. Dalším úskalím je proveditelnost velkých klinických studií u LGG. Vzhledem k dlouhé délce života většiny pacientů s LGG je nutný k dosažení definitivních závěrů dlouhý follow-up. Vývoj v medicíně však mezitím značně postoupil a získaná data je pak problematické uplatnit v praxi. Z tohoto pohledu se budeme v budoucnu pravděpodobně stále více spoléhat na informace získané ze společných mezinárodních databází pacientů s LGG a menší randomizované klinické studie budou zaměřeny na řešení jen dílčích problémů [36].

### Závěr

I přes pokroky v chirurgii, RT a CHT zůstávají LGG inkurabilním onemocněním. S přibývajícím znalostmi z ob-

lasti molekulární biologie a genetiky jsme již schopni lépe odhadnout prognózu pacienta, problémy však stále máme v predikci léčebné odpovědi. Bez těchto znalostí je problematické stanovit optimální léčebné algoritmy. Situaci navíc komplikuje variabilita celé řady klinických faktorů a samozřejmě i snaha o dosažení co nejlepší kvality života po léčbě. Velké naděje jsou dnes vkládány do mezinárodních klinických databází, které nám mohou poskytnout řadu relevantních informací, a to dříve než klasické klinické studie s mnohaletým sledováním.

### Literatura

1. Tandon A, Schiff D. Therapeutic decision making in patients with newly diagnosed low grade glioma. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15(4): 529–538. doi: 10.1007/s11864-014-0304-6.
2. Laack NN, Sarkaria JN, Buckner JC. Radiation Therapy Oncology Group 9802: Controversy or Consensus in the Treatment of Newly Diagnosed Low-Grade Glioma? *Semin Radiat Oncol* 2015; 25(3): 197–202. doi: 10.1016/j.semradi.2015.02.004.
3. Polívka J Jr, Polívka J, Rohan V et al. Aktuální pohled na management nízkostupňových gliových nádorů centrálního nervového systému. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(5): 534–540. doi: 10.14735/amcsnn2016534.
4. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2481–2498.
5. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
6. Ius T, Isola M, Budai R et al. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients: clinical article. *J Neurosurg* 2012; 117(6): 1039–1052. doi: 10.3171/2012.8.JNS.12393.
7. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: proposal of a multi-stage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol* 2015; 17(3): 332–342. doi: 10.1093/neuonc/nou153.

8. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1338–1345. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9337.
9. Jakola AS, Unsgard G, Myrland KS et al. Surgical strategy in grade II astrocytoma: a population-based analysis of survival and morbidity with a strategy of early resection as compared to watchful waiting. *Acta Neurochir* 2013; 155(12): 2227–2235. doi: 10.1007/s00701-013-1869-8.
10. Aghi MK, Nahed BV, Sloan AE et al. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2015; 125(3): 503–530. doi: 10.1007/s11060-015-1867-1.
11. Douw L, Klein M, Fagel SS et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8(9): 810–818. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70204-2.
12. Jo J, Williams B, Smolkin M et al. Effect of neoadjuvant temozolomide upon volume reduction and resection of diffuse low-grade glioma. *J Neurooncol* 2014; 120(1): 155–161. doi: 10.1007/s11060-014-1538-7.
13. Ryken TC, Parney I, Buatti J et al. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2015; 125(3): 551–583. doi: 10.1007/s11060-015-1948-1.
14. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005; 366(9525): 985–990.
15. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002; 360(9343): 1361–1368.
16. Scocciati S, Detti B, Cipressi S et al. Changes in neurocognitive functioning and quality of life in adult patients with brain tumors treated with radiotherapy. *J Neurooncol* 2012; 108(2): 291–308. doi: 10.1007/s11060-012-0821-8.
17. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014; 9: 139. doi: 10.1186/1748-717X-9-139.
18. Kazda T, Pospisil P, Vrzal M et al. Volumetric modulated arc therapy for hippocampal-sparing radiotherapy in transformed low-grade glioma: A treatment planning case report. *Cancer Radiother* 2015; 19(3): 187–191. doi: 10.1016/j.canrad.2014.11.013.
19. Laack NN, Brown PD, Ivinik RJ et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(4): 1175–1183.
20. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36(3): 549–556.
21. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). *EORTC Radiotherapy Cooperative Group. Eur J Cancer* 1998; 34(12): 1902–1909.
22. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1521–1532. doi: 10.1016/S1473-0245(16)30313-8.
23. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma.

- N Engl J Med 2016; 374(14): 1344–1355. doi: 10.1056/NEJMoa1500925.
24. Lakomy R, Kazda T, Poprach A et al. Postavení chemoterapie v pooperační léčbě low-grade gliomů. *Klin Onkol* 2017; 30(5): 343–348. doi: 10.14735/amko2017343.
25. Třebický F, Kubeš J, Bartoš R et al. Treatment for volume upgrading of the low-grade supratentorial glioma after the subtotal neurosurgical resection. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 294–298.
26. Gozá C, Blonski M, Le Maistre G et al. Imaging growth and isocitrate dehydrogenase 1 mutation are independent predictors for diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2014; 16(8): 1100–1109. doi: 10.1093/neuonc/nou085.
27. Wick W, Hartmann C, Engel C et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5874–5880. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6497.
28. Wick W, Roth P, Hartmann C et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol* 2016; 18(11): 1529–1537.
29. van den Bent MJ. Chemotherapy for low-grade glioma: when, for whom, which regimen? *Curr Opin Neurol* 2015; 28(6): 633–638. doi: 10.1097/WCO.0000000000000257.
30. Cairncross G, Wang M, Shaw E et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31(3): 337–343. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2674.
31. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ et al. 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(3): 344–350. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2229.
32. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 987–996.
33. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of radiation therapy oncology group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(3): 497–504. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.012.
34. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 2015; 372(26): 2499–2508. doi: 10.1056/NEJMoa1407279.
35. Fabian M, Jezberová M, Pružincová L et al. Vplyv rýchlosti rastu supratentoriálních grade II gliómů na ich prognózu. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(3): 274–281.
36. Mandonnet E, Wager M, Almirac F et al. Survey on current practice within the European Low-Grade Glioma Network: where do we stand and what is the next step? *Neuro Oncol Practice*. In press 2017. doi:10.1093/nop/npw031.
37. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014; 32(8): 783–790. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3726.
38. van den Bent MJ, Erdem-Eraslan L, Idbaih A et al. MGMT-STP27 methylation status as predictive marker for response to PCV in anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. A report from EORTC study 26951. *Clin Cancer Res* 2013; 19(19): 5513–5522. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1157.
39. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 66(20): 9852–9861.
40. Polivka J Jr, Polivka J, Repik T et al. Co-deletion of 1p/19q as Prognostic and Predictive Biomarker for Patients in West Bohemia with Anaplastic Oligodendroglioma. *Anticancer Res* 2016; 36(1): 471–476.
41. Suzuki H, Aoki K, Chiba K et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet* 2015; 47(5): 458–468. doi: 10.1038/ng.3273.
42. Yan H, Parsons DW, Jin G et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009; 360(8): 765–773. doi: 10.1056/NEJMoa0808710.
43. Wick W, Meisner C, Hentschel B et al. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology* 2013; 81(17): 1515–1522. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a95680.
44. Lhotská H, Zemanová Z, Kramář F et al. Molecular cytogenetic analysis of chromosomal aberrations in cells of low grade gliomas and its contribution for tumour classification. *Klin Onkol* 2014; 27(3): 183–191. doi: 10.14735/amko2014183.
45. Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB et al. Advances in the molecular genetics of gliomas – implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 14(7): 434–452. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.204.
46. Avila EK, Chamberlain M, Schiff D et al. Seizure control as a new metric in assessing efficacy of tumor treatment in low-grade glioma trials. *Neuro Oncol* 2017; 19(1): 12–21. doi: 10.1093/neuonc/nov190.
47. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol* 2011; 12(6): 583–593. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70057-2.
48. Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J et al. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol* 2015; 17(9): 1188–1198. doi: 10.1093/neuonc/nov095.