

Postavení chemoterapie v pooperační léčbě low-grade gliomů

The Role of Chemotherapy in the Treatment of Low-grade Gliomas

Lakomý R.¹, Kazda T.^{2,3}, Poprach A.¹, Pospíšil P.², Jančálek R.⁴, Šlampa P.²

¹ Klinika komplexní onkologické péče LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

² Klinika radiční onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

³ CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno

⁴ Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Východiska: Ke standardním pooperačním přístupům u low-grade gliomů dnes patří sledování nebo adjuvantní radioterapie, rozhodující je přítomnost rizikových faktorů recurence. Role chemoterapie je obecně považována za kontroverzní, nicméně nedávno publikované výsledky prvních dvou velkých randomizovaných klinických studií fáze III (RTOG 9802 a EORTC 22033-26033) zaměřených na účinnost chemoterapie v primární léčbě nízkostupňových gliomů vedou k přehodnocení jejího významu. Výsledky z dlouhodobého sledování pacientů léčených ve studii RTOG 9802, srovnávající efekt samotné pooperační radioterapie a kombinace radioterapie s šesti cykly chemoterapie v režimu PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) u pacientů s high-risk low-grade gliomy, pravděpodobně změní naši klinickou praxi. Prodloužení mediánu celkového přežití ze 7,8 na 13,3 roku je ohromující, a to hlavně u oligodendrogliomů, nicméně toxicita režimu je vysoká a analýza molekulárních markerů ve studii byla nedostatečná. Stále není jasné, zda temozolomid může nahradit režim PCV a zda může být použit v 1. linii léčby místo radioterapie. Tuto otázku řeší probíhající studie EORTC 22033-26033. Dle předběžných výsledků zatím nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v přežití bez progresu u pacientů, kteří byli léčeni samotnou radioterapií nebo temozolomidem. Léčba temozolomidem nebyla spojena se zlepšením stavu kognitivních funkcí v porovnání se samotnou radioterapií. Byť zatím s limitovanou dobou sledování, již nyní studie jednoznačně potvrdila význam molekulární charakterizace low-grade gliomů, jak je v současnosti definováno v nové WHO klasifikaci mozkových nádorů z roku 2016. **Cíl:** Cílem sdělení je shrnout základní informace vyplývající z klíčových klinických studií s chemoterapií u low-grade gliomů a poukázat na řadu nezodpovězených otázek.

Klíčová slova

gliom – astrocytom – chemoterapie – PCV – temozolomid – RTOG 9802

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/amko2017343

Summary

Background: The standard postsurgical options for low-grade gliomas include watchful waiting or radiotherapy depending on the risk factors for recurrence. The use of chemotherapy for the treatment of this disease is generally controversial, although the recently published results of the first of two large randomized phase III clinical trials (RTOG 9802 a EORTC 22033-26033), focusing on the evaluation of chemotherapy for the upfront treatment of newly diagnosed low-grade gliomas, are reassuring in this respect. The long-term results of a RTOG 9802 comparing radiotherapy alone with radiotherapy and six cycles of adjuvant PCV chemotherapy (procarbazine, lomustine, vincristine) in patients with high-risk low-grade gliomas will probably have an impact on daily clinical practice. The increase in median overall survival from 7.8 years to 13.3 years, mainly for patients with oligodendrogliomas, is unprecedented, but the toxicity of PCV is too high and molecular marker analysis remains inadequate. It is still unclear whether less toxic temozolomide can replace PCV and whether temozolomide can be used upfront alone instead of with radiotherapy. This question is addressed by the ongoing EORTC 22033-26033 study. The preliminary results show no significant difference in progression-free survival between patients receiving radiotherapy and those receiving temozolomide alone. Treatment with temozolomide was not associated with an improvement in cognitive function compared with treatment with radiotherapy. Despite limited follow-up, the study clearly confirmed the importance of molecular characterization of low-grade gliomas, as currently defined in the new 2016 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. **Aim:** The aim of the review is to summarize available information from listed key clinical trials of chemotherapy for low-grade gliomas and draw attention to unresolved issues concerning the use of chemotherapy for the treatment of this disease.

Key words

glioma – astrocytoma – chemotherapy – PCV – temozolomide – RTOG 9802

Úvod

Npilocytické low-grade gliomy (LGG) jsou difuzní pomalu rostoucí nádory mozku postihující dospělé pacienty nejčastěji ve 3. a 4. dekádě života. Jde o heterogenní skupinu onemocnění, jejichž přirozený průběh je hodně variabilní a optimální léčebné doporučení je proto stále nejasné [1,2]. Standardní léčba LGG léta spočívala v maximální bezpečné resekci s následným sledováním nebo adjuvantní radioterapií (RT) [3,4]. O její indikaci rozhodovaly klinické prognostické faktory, předpokládané riziko maligní transformace a potenciální toxicita léčby [5]. K obecně uznávaným negativním klinickým prognostickým faktorům u LGG patří věk ≥ 40 , histologie astrocytomy, nádor ≥ 6 cm, překračující přes střední čáru (souvislost s jeho operabilitou) a přítomnost neurologického deficitu před operací [6]. Postavení chemoterapie (CHT) v časně fázi léčby bylo kontroverzní. CHT byla vyhrazena pro období recidivy nebo progresse nádoru, zpravidla po vyčerpání možností neurochirurgie a RT. Její relativní úspěšnost u rekurentních LGG však vedla k iniciaci řady klinických studií s jejím pooperačním začleněním. Nedávno publikované výsledky prvních dvou velkých randomizovaných klinických studií fáze III (RTOG 9802 a EORTC 22033-26033) zaměřených na účinnost CHT v primární léčbě LGG nás nutí k zamyšlení nad budoucí léčebnou strategií [7–9]. Cílem sdělení je

shrnout základní informace vyplývající ze zmíněných klíčových klinických studií a poukázat na řadu sporných otázek, se kterými se budeme potýkat v běžné klinické praxi.

Studie RTOG 9802

Jedná se o multicentrickou randomizovanou klinickou studii fáze III, jejímž cílem bylo srovnat parametry přežití u pacientů s vysoce rizikovými LGG léčebnými samotnou pooperační RT nebo RT následovanou šesti cykly CHT v režimu PCV (procarbazin, lomustin, vinkristin) [7]. Do studie byli zařazeni dospělí pacienti se supratentoriálními gliomy stupně 2 dle původně platné WHO klasifikace. High-risk skupina byla definována jako pacienti ve věku 18–39 let po neradikální resekci nebo pacienti ve věku ≥ 40 let s jakoukoli resekci. Pacienti s gliomatosi cerebri nebo metastázami meningy byli ze studie vyloučeni. Podmínkou byl Karnofsky performance status (KPS) ≥ 60 . Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 do ramene samotnou RT (54 Gy/30 frakcí) nebo RT + šest cyklů kombinované CHT v režimu PCV (procarbazin 60 mg/m² p.o. den 8–21, lomustin 110 mg/m² p.o. den 1, vinkristin 1,4 mg/m² (max. 2 mg) i.v. den 8 a 29, délka cyklu byla 8 týdnů), léčba byla zahájena do 12 týdnů od operace. V letech 1998–2002 bylo zařazeno celkem 254 pacientů, hodnotitelných bylo 251 (126 pacientů se sa-

motnou RT a 125 pacientů s RT + PCV). Aktuální medián sledování (follow-up) je 11,9 roku, 55 % pacientů zemřelo, oligodendrogliom nebo dominantní oligodendrogliální komponentu mělo téměř 60 % pacientů. Progrese byla definována jako 25% zvětšení plochy průřezu sytící nebo nesytící se léze na MRI nebo výskyt nové léze. Výrazná klinická deteriorace při absenci radiologických známek progresse byla spolu s úmrtím pacienta také považována za progresi onemocnění.

Výsledky

Pacienti s kombinací RT + PCV měli ve srovnání se samotnou RT významně delší období bez progresse onemocnění (progression-free survival – PFS) i celkové přežití (overall survival – OS). Medián PFS v rameni s kombinovanou léčbou byl 10,4 vs. 4,0 roku; HR 0,50; $p < 0,001$; 5leté PFS 61 vs. 44 %; 10leté PFS 51 vs. 21 %. Nejlepších výsledků dosáhli pacienti s čistými oligodendrogliomy (HR 0,36; $p < 0,001$), nejmenší benefit přidání CHT byl u pacientů s čistými astrocytomy (HR 0,58; $p = 0,06$). Mutace genu pro IDH1 R132H (izocitrát dehydrogenáza) potvrdila roli pozitivního prognostického faktoru, PFS byl u mutovaných pacientů signifikantně delší, a to bez ohledu na léčbu ($p = 0,003$). Z pohledu léčby byla kombinace RT + PCV u mutovaných pacientů účinnější než samotná RT (HR 0,32; $p < 0,001$). U pacientů *IDH1wt* bylo k datu hodnocení zana-

menáno málo událostí potřebných pro vyhodnocení.

Medián OS byl u kombinace RT + PCV také významně delší – 13,3 vs. 7,8 roku (HR 0,59; $p = 0,003$), 5leté OS 72 vs. 63 %, 10leté OS 60 vs. 40 % (tab. 1). Podobně jako u PFS nebyly rozdíly v OS v úvodu patrné a začaly být zjevné až po úmrtí cca 25 % pacientů (cca 4 roky od randomizace) a dále se zvětšují s časem, což je neobvyklý fenomén. Rozdíly v OS můžeme pozorovat u všech histologických jednotek, i když u astrocytomů nedosahují statistické významnosti (HR 0,73; $p = 0,31$). Nejlepší výsledky ve prospěch kombinace byly opět u oligodendrogliomů (HR 0,43; $p = 0,009$). Pacienti s mutací genu pro *IDH1* měli delší OS, bez ohledu na léčbu (13,1 vs. 5,1 roku; $p = 0,02$). A stejně jako u PFS byl medián OS u mutovaných pacientů delší, pokud byli léčeni kombinací s CHT (HR 0,42; $p = 0,02$). U *IDHwt* pacientů zatím nedošlo k dostatečnému počtu úmrtí ke zhodnocení vlivu léčebné modalit. Mezi příznivé prognostické faktory pro OS dle multivariační analýzy patřila kombinace RT + PCV, oligodendrogliom a věk < 40 let; mutace *IDH1* nedosáhla statistické významnosti (pro PFS ale ano). Nádorová tkáň pro imunohistochemické testování mutace genu pro *IDH1* byla získána jen u 45 % pacientů. Mutace byla prokázána u 61 % testovaných vzorků v rameni s RT a u 64 % v rameni s RT + PCV, častěji u oligodendrogliomů ve srovnání a astrocytomy (78 vs. 48 %). Bohužel nebyla získána kvalitní tkáň pro analýzu kodelece 1p/19q u dostatečného počtu pacientů (29 s RT a 34 u RT + PCV), což znemožnilo provést validní analýzu a korelaci s léčebnými výsledky.

Toxicita

Samotnou RT zvládlo 98 % pacientů, u kombinace úspěšně podstoupilo RT 93 % pacientů, ale jen 56 % dokončilo plánovaných šest cyklů CHT PCV (medián čtyři cykly). K nejčastějším toxicitám patřily únava, nechutenství, nevolnost a zvracení. U kombinace RT + CHT dominovala navíc hematologická toxicita 3. a 4. stupně (8 a 3 % u samotné RT vs. 51 a 15 % u RT + PCV; $p < 0,001$). Bohužel jsou omezené informace stran

Tab. 1. Parametry přežití pacientů ve studii RTOG 9802 [7].

	RT + PCV	RT	HR; p
mPFS (roky)	10,4	4,0	0,50; < 0,001
5leté PFS (%)	61	44	
10leté PFS (%)	51	21	
mOS (roky)	13,3	7,8	0,59; 0,003
5leté OS (%)	72	63	
10leté OS (%)	60	40	

RT – radioterapie, PCV – prokarbazin, lomustin, vinkristin, mPFS – medián času bez progresu onemocnění, mOS – medián celkového přežití, HR – hazard ratio

pozdní neurologické toxicity. K dispozici jsou pouze data z 5letého sledování po randomizaci podle testu MMSE (Mini-Mental State Examination), dle kterých nejsou významné rozdíly mezi léčebnými skupinami. MMSE se ale užívá pro screening demence a není vhodnou metodou pro hodnocení kognitivní deteriorace po onkologické léčbě. Neuropsychologické vyšetření u dlouhodobě žijících pacientů by bylo jistě přínosné.

Závěry z RTOG 9802 pro praxi

Kombinace RT + PCV ve srovnání se samotnou RT významně prodloužila přežití (PFS i OS) u pacientů s high-risk low-grade gliomy. Tento benefit byl nejvíce patrný u pacientů s oligodendrogliální složkou a u pacientů s mutací genu pro *IDH1*. Studii je vytýkána nedostatečná analýza z pohledu molekulárních markerů, především chybí základní informace o kodeleci 1p/19q (nedostatek nádorové tkáně pro analýzu). Další slabinou je insuficientní hodnocení kvality života, především se zaměřením na pozdní neurologickou poradiační toxicitu. I přes tyto limitace je RTOG 9802 první prospektivní randomizovanou studií s dostatečně dlouhým follow-up prokazující zlepšení OS pacientů s LGG ve vztahu k léčebné intervenci a jako taková poskytuje léčebné doporučení úrovně 1 [10,11].

Studie EORTC 22033-26033

Jde o multicentrickou randomizovanou open-label studii fáze III srovnávající efekt RT vs. CHT s temozolomidem

(TMZ) u pacientů s LGG indikovaných k pooperační léčbě dle níže uvedených kritérií [8]. Na rozdíl od RTOG 9802 jde o studii probíhající v současné éře, tedy s molekulární charakteristikou tumorů a moderní RT, podmínkou zařazení pacientů byla dostupná nádorová tkáň pro molekulární analýzu. Primárním cílem studie byl PFS, k sekundárním cílům patřily OS, toxicita, zhodnocení neurokognitivních a neurologických funkcí, kvality života a asociace molekulárních markerů s parametry přežití. Cílovou skupinou byli pacienti ≥ 18 let se supratentoriálními gliomy stupně 2 dle původně platné WHO klasifikace, WHO výkonnostní stav 0–2. Pacienti byli registrováni a následně randomizováni do jednoho z výzkumných ramen v momentě, kdy byla vyžadována další nechirurgická léčba, což bylo v případě splnění alespoň jednoho z následujících kritérií – věk ≥ 40 let, radiologicky progredující onemocnění, nádor > 5 cm, přesahující přes střední čáru nebo přítomnost nových či zhoršujících se neurologických symptomů vč. refrakterní epilepsie. Léčba tedy nezačínala ihned po operaci, ale až po splnění klinických kritérií (velký časový rozptyl mezi histologickou diagnózou a léčbou; 0,7–151,5 měsíce, medián 5,6 měsíce). Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 (RT s modulovanou intenzitou svazku v celkové dávce 50,4 Gy/28 frakcí, v délce 5–6 týdnů nebo dose-dense režim CHT s TMZ 75 mg/m², den 1–21 à 28 dní; max. dvanáct cyklů). Všichni pacienti byli klinicky a neurologicky sledováni à 3 měsíce vč. dotazníků kvality života a MRI

Tab. 2. Čas bez progresu onemocnění dle molekulární analýzy pacientů s LGG ve studii EORTC 22033-26033 [8].

	Celkem* (n = 318)	IDHmt/codel (n = 104)	IDHmt/non-codel (n = 165)	IDHwt (n = 49)
mPFS (měsíce)				
TMZ	40,5	55	36	23,7
RT	51	61,6	55,4	19,1
HR (TMZ vs. RT); p	1,18; 0,30	1,04; 0,91	1,86; 0,004	0,67; 0,24
5letý PFS (%)				
TMZ	28,9	47,4	19,4	17,8
RT	40,2	58,5	42,5	0

*všichni pacienti s provedenou analýzou mutace IDH a kódelece 1p/19q

LGG – low-grade gliomy, TMZ – temozolomid, RT – radioterapie, mPFS – medián času bez progresu onemocnění, PFS – přežití bez progresu, IDHmt/codel – přítomna mutace izocitrát dehydrogenázy a kódelece 1p/19q, IDHmt/non-codel – přítomna IDH mutace, ale není kódelece 1p/19q, IDHwt – není mutace IDH, HR – hazard ratio

vyšetření mozku, které bylo prováděno až 6 měsíců (vše do progresu). Z molekulárních markerů byla testována kódelece 1p/19q, mutace genu pro IDH1 a IDH2 a metylace promotoru genu pro MGMT (O⁶-metylguanin-DNA-metyltransferasa). V letech 2005–2012 bylo randomizováno celkem 477 pacientů (240 pacientů s RT, 237 pacientů s TMZ).

Výsledky

Při mediánu sledování 48 měsíců byl medián PFS 39 měsíců ve skupině s TMZ a 46 měsíců ve skupině s RT (HR 1,16; p = 0,22); medián OS nebyl zatím dosažen. U 318 pacientů (67 %) proběhla kompletní molekulární analýza s rozdělením pacientů do tří prognostických skupin – IDH mutace + kódelece 1p/19q (IDHmt/codel), IDH mutace bez kódelece 1p/19q (IDHmt/non-codel) a IDHwt. U 269 (85 %) pacientů byla prokázána IDHmt (104 s kódelecí a 165 bez kódelece 1p/19q), zbývajících 49 (15 %) pacientů bylo IDHwt. U pacientů s IDHmt/codel byla ve 100 % případů prokázána metylace MGMT, u IDHmt/non-codel byla metylace MGMT u 86 % a u IDHwt byla metylace MGMT jen u 56 %. Skupiny měly významné rozdíly v mediánu PFS, a to bez ohledu na léčbu – IDHmt/codel vs. IDHmt/non-codel vs. IDHwt (62 vs. 48 vs. 20 měsíců). Pacienti s IDHmt/non-codel měli signifikantně delší medián PFS, pokud byla použita RT ve srovnání s CHT (55 vs. 36 měsíců, HR 1,86; p = 0,0043), kdežto u zbývajících dvou podskupin nebyly rozdíly mezi použitými metodami statisticky významné (tab. 2). V době analýzy zemřelo cca 25 % pacientů (26 % v rameni s RT a 24 % s TMZ), což zatím neumožňuje provést analýzu OS.

nání s CHT (55 vs. 36 měsíců, HR 1,86; p = 0,0043), kdežto u zbývajících dvou podskupin nebyly rozdíly mezi použitými metodami statisticky významné (tab. 2). V době analýzy zemřelo cca 25 % pacientů (26 % v rameni s RT a 24 % s TMZ), což zatím neumožňuje provést analýzu OS.

Toxicita

Celkem 91 % pacientů absolvovalo plánovanou RT a 75 % pacientů zvládlo dvanact cyklů CHT. Hematologická toxicita 3. a 4. stupně byla zaznamenána u 14 % pacientů s TMZ a < 1 % s RT, významná únava byla také častější v rameni s TMZ (7 vs. 3 %). Výsledky hodnocení kvality života a kognitivních funkcí se během prvních 3 let nelišily [9].

Závěry z EORTC 22033-26033 pro praxi

Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v PFS u pacientů s low-grade gliomy, kteří byli léčeni samotnou RT nebo TMZ. Nejlepších výsledků v PFS, bez ohledu na léčbu, dosáhla skupina pacientů s IDHmt/codel 1p/19q. Z pohledu použité metody byl signifikantní rozdíl v PFS pouze u pacientů IDHmt/non-codel 1p/19q, a to ve prospěch RT. Data stran definitivního hodnocení OS zatím nejsou k dispozici. Léčba TMZ je častěji doprovázena významnou hematologickou toxicitou, kvalita života a kognitivní funkce se během prvních 3 let sledování nelišily. Zatím se jedná o první randomizovanou studii přímo porovávající efekt TMZ a RT na kvalitu života u pacientů s LGG. Léčba TMZ nebyla spojena se zlepšením stavu kognice v porovnání s RT, jak bylo hypotetizováno. Byť s limitovanou dobou sledování, již nyní studie jednoznačně potvrdila význam molekulární charakterizace LGG, jak je v současnosti definováno v nové WHO klasifikaci mozkových nádorů z roku 2016 [12].

šily. Zatím se jedná o první randomizovanou studii přímo porovávající efekt TMZ a RT na kvalitu života u pacientů s LGG. Léčba TMZ nebyla spojena se zlepšením stavu kognice v porovnání s RT, jak bylo hypotetizováno. Byť s limitovanou dobou sledování, již nyní studie jednoznačně potvrdila význam molekulární charakterizace LGG, jak je v současnosti definováno v nové WHO klasifikaci mozkových nádorů z roku 2016 [12].

Diskuze

Léčba LGG si v průběhu posledních 20 let prošla několika etapami [4,13]. V úvodu s rozvojem chirurgie, RT a CHT byl preferován agresivní přístup s cílem maximálně prodloužit délku života, často mladých pacientů, bez ohledu na potenciální toxicitu léčby a následnou kvalitu života. V tomto období proběhla klinická studie RTOG 9802 fáze III (nábor v letech 1998–2002), ze které byly publikovány výsledky dlouhodobého sledování v dubnu 2016. Dle této studie kombinace RT + PCV signifikantně prodloužila medián OS o 5,5 roku (13,3 vs. 7,8 roku) ve srovnání se samotnou RT u vysoce rizikových LGG (≥ 40 let a/nebo pacienti s neradikálním výkonem) [7]. Výrazný rozdíl mezi skupinami nebyl ovlivněn ani faktem, že 77 % pacientů v rameni se samotnou RT při progresi dostávalo CHT [10]. Časné podání CHT (v návaznosti na RT) je tedy lepší než její aplikace

až v době progresu. 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 sekvenční podání CHT (CHT až v době recidivy/progrese) a data PFS predikovala výsledek OS [14,15]. Problém ale je, že v případě PCV jde o poměrně toxický režim a studie RTOG 9802 neposkytla jasné informace z oblasti molekulárních markerů, které by vedly k přesnější selekci vhodných, případně nevhodných pacientů. S příchodem méně toxického TMZ s jednodušším léčebným schématem se začala řešit otázka jeho náhrady za režim PCV. Zatím není jasné, jaké léčebné schéma použít. Zda sekvenční podání po RT jako v jednom rameni studie u anaplastických gliomů bez kodelece 1p/19q (studie CATNON), nebo konkomitantní a adjuvantní TMZ jako u glioblastomů [16,17]. U LGG s kodelecí 1p/19q nám na výše uvedené otázky částečně odpoví výsledky ze studie CODEL fáze III. Cílem této studie je srovnat dva režimy – RT + PCV (šest cyklů) vs. konkomitantní a adjuvantní CHT/RT s TMZ (adjuvantně, max. dvanáct cyklů). Do studie aktuálně probíhá nábor pacientů, a to jak pacientů s LGG, tak i anaplastickým gliomem s kodelecí 1p/19q (NCT00887146). Relativní úspěšnost TMZ u recidivujících LGG a jeho příznivý profil toxicity vedly k myšlence možné náhrady TMZ za potenciálně neurotoxickou RT – klinická studie EORTC 22033-26033 fáze III (2005–2012).

Je evidentní, že management léčby LGG bude v budoucnu vycházet z molekulární charakteristiky nádorů [18,19]. Podobně jako u anaplastických oligodendrogliomů i u LGG je kodelece 1p/19q pozitivní prognostický a pravděpodobně i prediktivní faktor [20,21]. Bohužel ve studii RTOG 9802 toto nemohlo být pro nedostatek nádorové tkáně potvrzeno [7]. Většina nádorů s kodelecí 1p/19q má také *IDH1mt* a tato mutace je často spojena s fenotypem CIMP (hypermetylační stav ostrůvků cytozin-guanin nádorového genomu), který je asociován s lepší prognózou [22]. *IDHmt* je charakteristická pro LGG a je přítomna u cca 75–80 % těchto tumorů, zvláště

oligodendrogliomů [23,24]. Dle studie EORTC 22033-26033 měli nejlepší prognózu pacienti s *IDHmt/codel* 1p/19q. Naopak nejhorší výsledky měli pacienti s *IDHwt*. Tyto nádory mají pravděpodobně blíže k jiným histologickým jednotkám (nejčastěji glioblastom) a je potřeba je blíže popsat. *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 [25,26]. Vyšetření stavu *IDH1/2* a 1p/19q je v rámci stanovení tzv. integrované diagnózy již součástí nové WHO klasifikace mozkových nádorů z roku 2016 [12]. Zdá se, že molekulární profil tumoru může být v mnoha případech důležitější než výsledek tradičního histopatologického vyšetření. Podskupina s horší prognózou (*IDHwt*, případně *IDHmt/non-codel*) bude pravděpodobně vyžadovat agresivnější přístup i za cenu vyšší toxicity. Jak přistoupit k prognosticky příznivým pacientům (*IDHmt/codel*), jejichž délka života často přesahuje 10 let a jeho kvalita může být významně ovlivněna pozdní toxicitou léčby, není v současné době jasné. Samotný TMZ zatím není u této skupiny lepší než RT, ale může být alternativou, pokud má pacient obavy z potenciální RT indukované neurologické toxicity. Na druhou stranu právě u této skupiny lze očekávat největší přínos kombinace RT + CHT z pohledu prodloužení PFS i OS [27]. Definitivní rozhodnutí, zda jít cestou intenzivní léčby (RT + PCV) s cílem maximálního prodloužení délky života nebo volit méně agresivní přístup (samotná RT nebo TMZ), bude záležet na domluvě mezi lékařem a pacientem. Pokud pacient nemá kontraindikace, měla by mu být léčba s RT + PCV alespoň nabídnuta (minimálně v rámci informovaného souhlasu, resp. nesouhlasu s léčbou), zvláště pokud jde o oligodendrogliom s kodelecí 1p/19q a/nebo mutací *IDH*, i přes svou toxicitu jde totiž aktuálně o nejúčinnější režim [28].

Závěr

CHT se stane důležitou součástí primární léčby vysoce rizikových LGG.

Důležité slovo při její indikaci budou hrát molekulární prognostické a prediktivní markery. Všichni pacienti s LGG by dnes měli být vyšetřeni na mutaci genu pro *IDH1/2* a kodelecí 1p/19q. Vyšetřování metylace *MGMT* může být přínosem u *IDHwt* pacientů (predikce chemosenzitivity). Molekulární charakteristika LGG bude do budoucna nezbytná pro správné rozhodnutí o načasování léčby, volbě léčebné modalit a intenzitě léčby. V loňském roce publikovaná studie RTOG 9802 je první prospektivní randomizovanou studií s dostatečně dlouhým follow-up prokazující zlepšení OS pacientů s high-risk LGG ve vztahu k léčebné intervenci a jako taková poskytuje léčebné doporučení úrovně 1. Pacient musí být součástí rozhodovacího procesu v rámci multidisciplinárních indikačních komisí, musíme znát jeho preference.

Literatura

1. van den Bent MJ. Chemotherapy for low-grade glioma: when, for whom, which regimen? *Curr Opin Neurol* 2015; 28(6): 633–938. doi: 10.1097/WCO.0000000000000257.
2. 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.
3. 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.
4. Youland RS, Schomas DA, Brown PD et al. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. *Neuro Oncol* 2013; 15(8): 1102–1110. doi: 10.1093/neuonc/not080.
5. 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.
6. Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002; 20(8): 2076–2084.
7. 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.
8. 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/S1470-2045(16)30313-8.
9. Reijneveld JC, Taphoorn MJ, Coens C et al. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1533–1542. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30305-9.
10. van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2014; 16(12): 1570–1574. doi: 10.1093/neuonc/nou297.

11. Ziu M, Olson JJ. Update on the evidence-based clinical practice parameter guidelines for the treatment of adults with diffuse low grade glioma: the role of initial chemotherapy. *J Neurooncol* 2016; 128(3): 487–489. doi: 10.1007/s11060-016-2137-6.
12. 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.
13. Mandonnet E, Wager M, Almairac F et al. Survey on current practice within the European Low-Grade Glioma Network: where do we stand and what is the next step? *Neurooncol Pract*. In press 2017. doi: 10.1093/nop/npw031.
14. 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.
15. 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.
16. van den Bent MJ. Results of the interim analysis of the EORTC randomized phase III CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q co-deletion: An Intergroup trial. 2016 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): abstr. LBA2000.
17. 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.
18. 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.
19. 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. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.204.
20. 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.
21. 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.
22. Kramář F, Minárik M, Belšánová B et al. Genetické a epigenetické faktory podmiňující vznik a prognózu mozkových gliomů – souhrn současných poznatků. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(4): 400–405.
23. 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.
24. 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.
25. van den Bent MJ, Erdem Eraslan L, Idbaih A et al. MGMT-PT27 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.
26. 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.
27. 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.semradonc.2015.02.004.
28. Kazda T, Lakomy R, Pospisil P. Kontroverze v pooperační léčbě low-grade gliomů. *Klin Onkol* 2017; 30(5): 337–342. doi: 10.14735/amko2017337.