

23. ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU (C71)

23.1 Low-grade gliomy (oligodendrogliom, astrocytom)

23.1.1 Adjuvantní léčba

Pro indikaci pooperační léčby je vhodné kromě radikality výkonu zhodnocení dalších rizikových faktorů (astrocytom, věk ≥ 40 , KPS $< 70\%$, nádor ≥ 6 cm, přechod přes střední čáru a neurologický deficit před operací). Přítomnost 3 a více faktorů řadí pacienta do skupiny vysokého rizika (high-risk). K posouzení prognózy pacienta nám mohou pomoci i molekulární markery jako kodelece 1p/19q, mutace genu pro IDH 1 nebo 2. Jejich přítomnost je naopak známkou příznivé prognózy a měly by být standardně vyšetřovány. U IDH wild type nádorů zvážit vyšetření metylace promotoru genu pro MGMT (predikce chemosenzitivity).

Indikace adjuvantní chemoterapie (6× PCV) po proběhlé radioterapii je podložena výsledky studie RTOG 9802 (pacienti po neradikální resekci a/nebo věk ≥ 40 let). Lepší celkové přežití bylo zaznamenáno u oligodendrogliomů a u žen.

Vliv molekulárních markerů na přežití nebyl dosud vyhodnocen. Náhrada režimu PCV za méně toxický temozolomid je zatím z pohledu účinnosti diskutabilní, neproběhlo přímé srovnání režimů v rámci velkých klinických studií. Režim PCV vzhledem k jeho toxicitě zvažovat jen pro pacienty v dobrém klinickém stavu (KI $\geq 80\%$).

Low-risk skupina

- sledování (preferováno) (2A),
- adjuvantní radioterapie (2A),
- adjuvantní chemoterapie (2B).

High-risk skupina

- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (6× PCV), preference u oligodendrogliomů (1),
- adjuvantní radioterapie (2A),
- sledování (2A)*,
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim) (2B)**,
- adjuvantní chemoterapie (temozolomid) (2B).

*Sledování jen u pacienta neurologicky stabilního nebo asymptomatického.

**možnost u IDH-wt difuzního astrocytomu s metylací MGMT.

Režimy pro adjuvantní chemoterapii

- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin),
- temozolomid v monoterapii.

Pozn.: Indikace adjuvantní radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech – radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).

23.1.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie.

Paliativní chemoterapii zvažovat u symptomatických onemocnění nebo při známkách anaplastického zvratu.

Režimy pro paliativní chemoterapii

- PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin), nebo nitrosourea v monoterapii,
- temozolomid v monoterapii,
- ostatní režimy paliativní chemoterapie (viz níže).

23.2 High-grade gliomy (anaplastický oligodendrogliom, anaplastický astrocytom, glioblastoma multiforme)

23.2.1 Adjuvantní léčba

23.2.1.1 Anaplastický oligodendrogliom s kodecí 1p/19q (marker příznivé prognózy a prediktor citlivosti k chemoterapii).

- radioterapie + (neo)adjuvantní chemoterapie s PCV (1),
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie temozolomidem (2A),
- radioterapie (KI < 60 %) (2A).

Režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – možno zvážit 4× před nebo 6× po radioterapii u anaplastických oligodendrogliomů s přítomnou kodecí 1p/19q. Dle randomizovaných klinických studií RTOG 9402 a EORTC 26951 byl u této skupiny pacientů potvrzen signifikantní vliv (neo)adjuvantní chemoterapie na prodloužení celkového přežití ve srovnání se samotnou radioterapií. Samotná radioterapie je vhodná jen u pacientů neschopných následné chemoterapie (KI < 60%).

23.2.1.2 Anaplastický astrocytom

- radioterapie + temozolomid (2A),
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (2A)*,
- radioterapie (2A),
- chemoterapie PCV nebo temozolomid (2B).

* konkomitantní chemoradioterapie je obecně akceptovaný postup, zvláště u pacientů s metylací promotoru genu pro MGMT. Účinnost u anaplastických astrocytomů by měly potvrdit výsledky ze studie III. fáze CATNON. Zatím jsou k dispozici pouze data potvrzující význam adjuvantní chemoterapie (12 cyklů TMZ) po ukončení radioterapie. Vliv konkomitantní chemoterapie je nejasný, data ještě nebyla publikována.

23.2.1.3 Glioblastoma multiforme

- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim) (1),
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem (Stuppův režim) + TTF* (1),
- hypofrakcionovaná radioterapie s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem u pacientů > 65 let (1), (při předpokladu obtížného zvládnutí dlouhého šestitýdenního Stuppova režimu)
- hypofrakcionovaná radioterapie (preferenci u pacientů > 70 let nebo u pacientů s KI < 60 %) (2A),
- chemoterapie s temozolomidem při metylaci MGMT (možnost u pacientů > 70 let (2A) nebo pacientů s KI < 60 %) (2A).

* Léčbu s TTF (Tumor Treating Fields – systém Optune) v kombinaci s adjuvantní chemoterapií s temozolomidem lze zvážit u dospělých pacientů s nově diagnostikovaným supratentoriálním glioblastomem, kteří jsou po provedené konkomitantní chemoradioterapii bez známek progresu nebo recidivy nádoru. Léčba s TTF probíhá do progresu onemocnění. O úhradě léčby s TTF ze zdravotního pojištění nebylo k 1. 3. 2019 rozhodnuto.

Pozn.: Indikace adjuvantní radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech - radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).

23.2.2 Léčba recidivy/progrese

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie. Individuálně po resekci recidivy glioblastomu zvážit pooperační konkomitantní chemoradioterapii následovanou samotnou chemoterapií (3).

23.2.2.1 U pacientů s progresí po předchozí chirurgické a radiační terapii

- preference režimů temozolomid monoterapie, lomustin monoterapie, PCV.

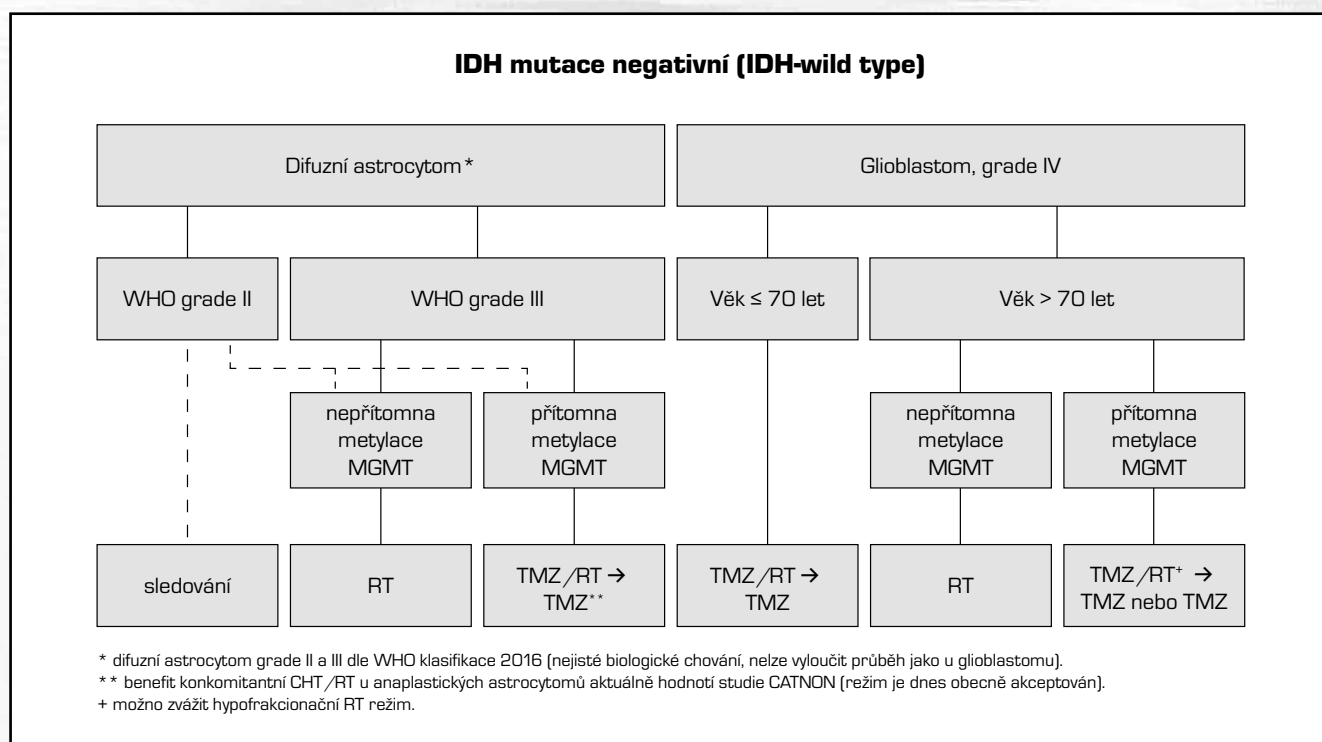
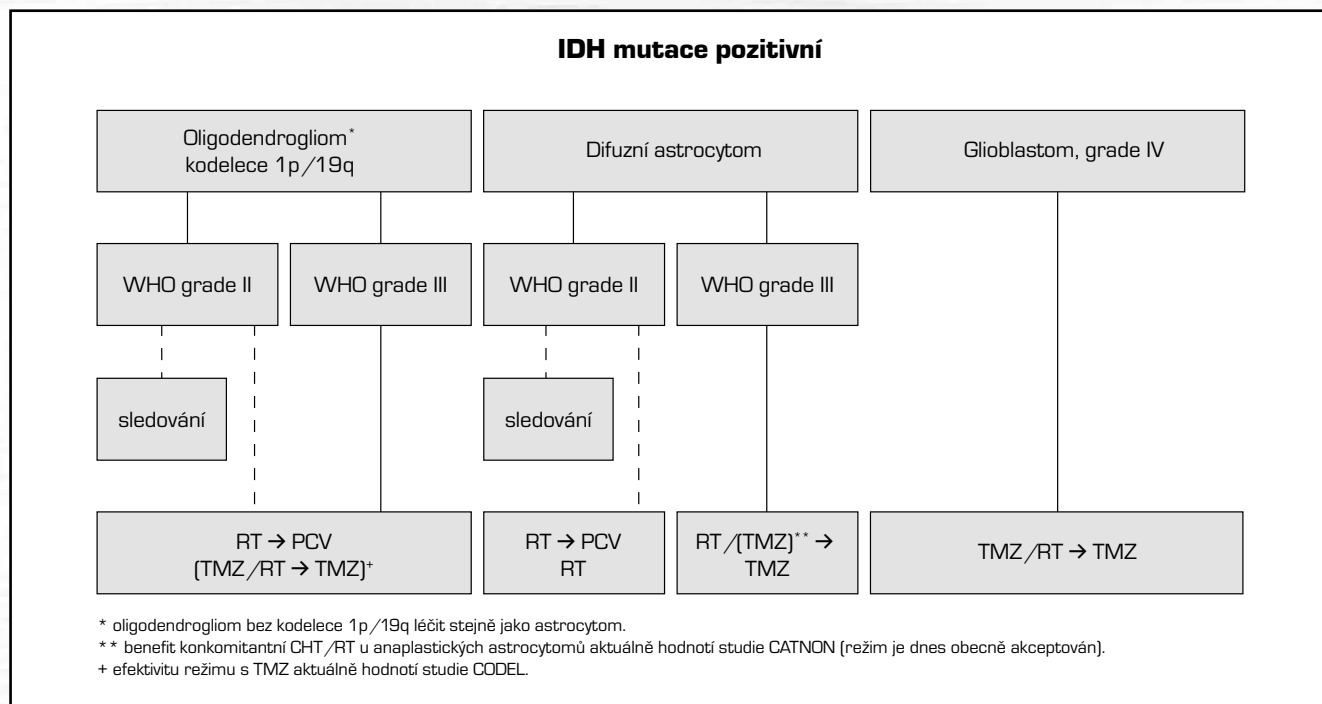
23.2.2.2 U pacientů s progresí po 1. linii chemoterapie, v celkově dobrém stavu

- 2. linie chemoterapie – volba odlišného režimu od režimů podaných v adjuvanci nebo 1. linii paliativní chemoterapie:
 - temozolomid v monoterapii,
 - PCV,
 - lomustin (CCNU) v monoterapii,
 - režim PEI (pro 3. a další linii),

- režim EP (pro 3. a další linii),
- fotemustin v monoterapii – indikovat u pacientů ve velmi dobrém stavu.

* Léčebná strategie nádorů CNS, zvláště pooperační léčba a léčba recidiv má být určena multidisciplinárním týmem. Standardem by dnes mělo být vyšetřování molekulárních markerů - kodelece 1p/19q, mutace IDH, mutace ATRX, metylace promotoru genu pro MGMT. U intrakraniálního supratentoriálního ependymomu (G2/3) vyšetřovat RELN fúzní gen (prognostický faktor).

Léčebný algoritmus gliálních nádorů mozku (dle molekulárních markerů)



Adjuvantní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
PCV (RTOG 9402)				
prokarbazin	75	p.o.	8.–21.	à 6 týdnů, 4 cykly před radioterapií
CCNU – lomustin	130	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	

PCV (EORTC 26951, RTOG 9802)

prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	à 6 týdnů (EORTC 26951), à 8 týdnů (RTOG 9802) 6 cyklů po radioterapii
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	

Temozolomid s konkomitantní RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastoma multiforme)

temozolomid	75	p.o.	1.–42. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	à 4 týdny, 6 cyklů
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	

Temozolomid s konkomitantní hypofrakcionovanou RT a následnou aplikací temozolomidu (glioblastoma multiforme, pacienti > 65let)

temozolomid	75	p.o.	1.–21. (po celou dobu RT, včetně víkendů) pauza 4 týdny, poté	à 4 týdny, max. 12 cyklů
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	

Temozolomid (po samostatné RT a/nebo operaci)

temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny, max. 12 cyklů
-------------	---------	------	-------	-----------------------------

Temozolomid (EORTC 22033, low-grade gliomy)

temozolomid	75	p.o.	1.–21.	à 4 týdny max. 12 cyklů
-------------	----	------	--------	----------------------------

Paliativní chemoterapeutické režimy**PCV**

prokarbazin	60	p.o.	8.–21.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
CCNU – lomustin	110	p.o.	1.	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	

CCNU v monoterapii

CCNU–lomustin	110	p.o.	1.	à 6–8 týdnů 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
---------------	-----	------	----	--

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
temozolomid v monoterapii				
temozolomid	150–200	p.o.	1.–5.	à 4 týdny dle efektu a tolerance
PEI				
ifosfamid	750–1200	i.v.	1.–3.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
karboplatina	75	i.v.	1.–3.	
etoposid	75	i.v.	1.–3.	
EP				
karboplatina	400	i.v.	1.	à 4 týdny 4–6 cyklů dle efektu a tolerance
etoposid	100	i.v.	1.–3.	
fotemustin v monoterapii				
fotemustin – nasycovací fáze	100	i.v.	1., 8., 15.	poté pauza 4–5 týdnů
fotemustin – udržovací fáze	100	i.v.	1., 22.	interval aplikace 21 dnů dle efektu a tolerance

23.3 Ependymomy

Možno zvážit paliativní chemoterapii na basi derivátů nitrosourey, temozolomidu, platiny a etoposidu u pacientů s vyčerpanými možnostmi chirurgie a radioterapie. Adjuvantní chemoterapie není standardně indikována.

23.4 PNET tumory (meduloblastomy)

U skupiny **s běžným rizikem rekurence** (reziduální nádor <1,5 cm², bez metastáz v páteřním kanálu na MR, cytologicky negativní mozkomíšní mok, absence vzdálené diseminace) je indikována pooperační radioterapie kraniospinální osy nebo konkomitantní chemoradioterapie kraniospinální osy s následnou chemoterapií.

U skupiny **s vysokým rizikem rekurence** (neresekebilní nebo reziduální nádor >1,5 cm² nebo metastázy v páteřním kanálu na MR nebo cytologicky pozitivní mozkomíšní mok nebo vzdálená diseminace nebo velkobuněčný/anaplastický meduloblastom nebo supratentoriální PNET) je indikována pooperační konkomitantní chemoradioterapie kraniospinální osy s následnou chemoterapií.

V případě recidivy zvažovat resekční výkon s následnou radioterapií a/nebo chemoterapií nebo high-dose chemoterapií s autologní transplantací PBSC.

Adjuvantní chemoterapeutické režimy

režim	dávka (mg/m²)	způsob podání	den	opakování cyklu
vinkristin konkomitantně s RT a následným režimem s DDP/CCNU/VCR				
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	1., 8., 15. 22., 29., 36.	konkomitantně s radioterapií
pauza 6 týdnů, následně				
cisplatina	75	i.v.	2.	à 6 týdnů max 8 cyklů
CCNU – lomustin	75	p.o.	1.	
vinkristin	1,5 (max. 2 mg)	i.v.	2., 8., 15.	
DEC režim				
cisplatina	25	i.v.	1.–4.	cyklus à 4 týdny max. 8 cyklů
etoposid	40	i.v.	1.–4.	
± cyklofosamid	1000	i.v.	4.	

*U dospělých pacientů možno ozařovat bez vinkristinu (horší tolerance ve srovnání s dětskými pacienty).

23.5 Primární lymfomy CNS

- a) u pacientů s KI 40 % a více indikována high-dose chemoterapie s metotrexátem ± radioterapie. Při postižení mening zvážit intrathekální chemoterapii,
- b) u pacientů s KI < 40 % indikována primárně radioterapie nebo chemoterapie. Při postižení mening zvážit intrathekální chemoterapii.

*Podrobně viz kapitola: Zhoubné novotvary lymfatických tkání.

23.6 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

Dispenzarizaci provádí radiační a klinický onkolog, neurochirurg, případně praktický lékař. Klinické kontroly probíhají ve spolupráci s neurologem (EEG vyš., antiepileptická léčba).

Histologický typ	Klinické kontroly	MR mozku
Low grade gliomy (grade 1 a 2)	á 3–6 měsíců po 5 let, poté 1x ročně	á 3–6 měsíců po 5 let, poté 1x ročně
High grade gliomy (grade 3 a 4)	á 3–4 měsíce po 3 roky, poté á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně	á 3–4 měsíce po 3 roky, poté á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně První MR vyšetření za 1–2 měsíce po ukončení radioterapie
Ependymomy	á 3–4 měsíce po 2 roky, poté á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně	á 3–4 měsíce 1. rok, poté á 4–6 měsíců 2. rok, poté á 6–12 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně (+ MR vyš. páteřního kanálu, pokud byl vstupně postižen)
Meduloblastomy dospělých a supratentoriální PNET	á 3 měsíce po 2 roky, poté á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně	á 3 měsíce po 2 roky, poté á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně (+ MR vyš. páteřního kanálu, pokud byl vstupně postižen)

Laboratorní vyšetření:

- standardně jen při chemoterapii
- při kortikoterapii glykémie a kalémie
- při antiepileptické terapii dle indikace hladina antiepileptik v séru, dále KO+dif., jaterní testy.

Zdroj: ESMO guidelines 2014, NCCN guidelines v 2.2018, EANO guidelines 2017.

Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře!!!

Literatura:

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers, Version 2.2018
2. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. et al., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide for Glioblastoma, *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, no. 10, s. 987-996.
3. Hegi, M.E., Diserens, Gorlia T. et al., MGMT gene silencing and benefit from Temozolomide in Glioblastoma, *N Engl J Med*, 2005, vol. 352, no. 10, s. 997-1003.
4. Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy for patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2012;13(9):916-26.
5. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2012;13(7):707-15.
6. 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): 1344–55.
7. 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): 1521–32.
8. 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): 5874–80.
9. 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): 337–43.
10. 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): 344–50.
11. 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): 1570–4.
12. 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.
13. 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): 1529–37.
14. van den Bent MJ, Afra D, De Witte O, et al. Long term results of EORTC study 22845: a randomized trial on the efficacy of early versus delayed radiation therapy of low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in the adult. *Lancet.* 2005; 366(9525): 985–90.
15. 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): 783–90.
16. 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): 1515–22.
17. 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): 803–20.
18. van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2016;34 (suppl):abstract LBA2000.
19. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. A phase III randomized controlled trial of short-course radiotherapy with or without concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma (CCTG CE.6, EORTC 26062-22061, TROG 08.02, NCT00482677). Plenary presentation at: ASCO 2016 Annual Meeting; June 3-7, 2016; Chicago, IL.
20. 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 Dec 29. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.204. [Epub ahead of print]
21. Kazda T, Pospíšil P, Jančálek R, et al. Novinky a trendy v léčbě glioblastomů. *Acta medicae*, 2016; 5(8): 9-11.
22. Pospíšil P, Kazda T, Šlampa P, et al. Aktuální onkologická léčba high-grade gliomů. *Neurol. praxi* 2016; 17(5): 287–292.
23. 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.
24. Národní radiologické standardy - radiační onkologie, *Věstník MZ ČR*, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).
25. Šlampa P a kol. Radiační onkologie v praxi. MOÚ, 2014, s. 221-250.
26. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study. *Eur J Cancer* 2013; 49:893–903.
27. Franceschi E, Bartolotti M, Paccapelo A, et al. Adjuvant chemotherapy in adult medulloblastoma: is it an option for average-risk patients? *J Neurooncol* 2016; 128:235–240.
28. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(23): 2306-2316.
29. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017; 390(10103): 1645-1653.
30. Lakomý R, Kazda T, Šlampa P. Gliomy. *Současná diagnostika a léčba*. 2. vydání. Maxdorf Jessenius, 2018.