



Onkološka obravnava difuznih gliomov odraslega tipa

Adjuvant therapy of adult-type diffuse gliomas

Miha Toplak, dr.med.^{1,2}

1. Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Sedanja WHO klasifikacija tumorjev še nadalje integrira molekularno-genetske značilnosti tumorjev. Difuzni gliomi odraslega tipa so heterogena skupina tumorjev z različno prognozo in različnimi odzivi na zdravljenje, obravnava po operaciji je odvisna od značilnosti tumorja, dejavnikov tveganja in stanja zmogljivosti bolnika. Pri večini bolnikov s tumorji gradusa 3 in 4 po maksimalni varni resekciji v dobrem stanju zmogljivosti prihaja v poštev kombinirano zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo. Pri tumorjih nizkega gradusa je po kirurški obravnavi eventuelno dodatno zdravljenje individualizirano.

Ključne besede: difuzni gliomi odraslega tipa, difuzni gliomi, adjuvantno zdravljenje, obsevanje, oligodendrogliom, glioblastom, astroцитom

Abstract

The current WHO classification of tumors further integrates the molecular characteristics of tumors. Adult-type diffuse gliomas are a heterogeneous group with different prognoses and different responses to treatment, adjuvant therapy depends on the characteristics of the tumor, risk factors and the performance status of the patient. In most patients with grade 3 and 4 tumors after maximal safe resection in good performance status combined treatment with radiation and chemotherapy is recommended. In case of low-grade tumors eventual adjuvant therapy after surgery is individualized.

Key words: Adult-type diffuse gliomas, diffuse gliomas, adjuvant therapy, radiation, oligodendroglioma, glioblastoma, astrocytoma

1. Uvod

Sedanja, 5. izdaja, WHO klasifikacije primarnih možganskih tumorjev še nadalje integrira nova spoznanja glede molekularnih značilnosti tumorjev in deli difuzne gliome odraslega tipa v več podtipov; IDH(izocitrat dehidrogenaza)-mutirani astroцитomi, oligodendrogilomi, 1p/19q-kodeletirani in IDH-mutirani ter glioblastomi, IDH divji tip. V prispevku se bom osredotočil na obravnavo novoodkritih gliomov odraslega tipa po opravljeni diagnostiki oziroma po operativnem zdravljenju.

2. Visoko maligni gliomi

Visoko maligni gliomi, definirani kot gradusa po WHO 3 in 4, predstavljajo več kot polovico malignih primarnih možganskih tumorjev, predvsem pri glioblastomu je prognoza slaba s srednjim preživetjem izbranih bolnikov v kliničnih študijah 15-18 mesecev, IDH-mutirani astroцитomi imajo ocenjeno srednje preživetje 3 do 4 leta za gradus 4, 7 do 9 let za gradus 3 in tudi več kot 10 let za gradus 2. Oligodendrogliom IDH-mutiran, 1p19q kodeliran, gradusa po WHO 3 je redek, ampak ima boljšo prognozo kot ostali visoko maligni gliomi z ocenjenim srednjim preživetjem 14 let, 20 let pri gradusu 2.

2.1. Glioblastom, IDH-divji tip, gradus po WHO 4

Radomizirana študije faze 3 (EORTC-NCIC) je pokazala daljše preživetje pri bolnikih, ki so prejeli konkomitantni in dodatni temozolomid napram samo obsevanju (14.6 proti 12.1 mesecev) in večje 2-letno preživetje (26.5% proti 10.4%), izboljšano je bilo tudi 5-letno preživetje (10% proti 2%). Analiza podatkov posameznih bolnikov iz štirih randomiziranih študij je pokazala, da podaljšanje dodatnega temozolomida za več kot 6 ciklov ne izboljša preživetja, tudi ne za bolnike, ki imajo metilacijo promotora MGMT, prav tako lahko poveča toksičnost. Randomizirana študija faze 3 (EF-14) je pokazala podaljšanje preživetja pri bolnikih, ki so po kombiniranem zdravljenju s temozolomidom in obsevanjem dodatno prejeli še zdravljenje z napravo, ki oddaja alternirajoča električna polja (20,9 proti 16 mesecev). Študija ima

precejšnje omejitve, in sicer so bili izključeni bolniki s psevdoprogresom 1 mesec po zaključeni radiokemoterapiji, po vmesni analizi je bila predčasno zaključena, kar lahko preceni korist intervencije, v standardni roki ni bilo placeba. Zdravljenje zahteva izrazito motiviranega bolnika v dobrem stanju zmogljivosti, zdravljenje je slabše dostopno, nošenje naprave je potrebno vsaj 18 ur dnevno.

2.1.1. Glioblastomi, ki imajo metilacijo promotorja MGMT

MGMT (O⁶-metilgvanin-DNA metiltransferaza) je zadolžena za popravilo alkilacije gvanina na položaju O⁶. Prisotnost metilacije promotorja ima ugodno prognozično ter prediktivno napoved na zdravljenje z alkilirajočimi agensi. Randomizirana študija faze 3 (CeTeG/NOA-09), v katero so bili vključeni bolniki z glioblastomom z metilacijo promotorja MGMT je pokazala daljše preživetje pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo obsevanja, lomustina in temodala (48,1 proti 31,4 meseca, p=0,0492).

2.1.2. Starejši bolniki

V randomizirani študiji faze 3 pri bolnikih starejših od 65 let se je izkazalo, da imajo s hipofrakcioniranim obsevanjem v kombinaciji s temozolomidom v primerjavi s hipofrakcioniranim obsevanjem daljše preživetje brez ponovitve bolezni ter boljše preživetje predvsem bolniki z metilacijo promotorja MGMT (13,5 proti 7,7 mesecev), korist v podskupini bolnikov brez metilacije promotorja MGMT je bila manjša in ni bila statistično značilna (10 proti 7,9 mesecev, p=0,08). Opravljeni sta bili dve randomizirani študiji faze 3 pri starejših bolnikih, ki sta primerjali zdravljenje s temozolomidom proti obsevanju, pri obeh se je izkazalo, da so bolniki z metilacijo promotorja MGMT imeli boljšo prognozo in boljši odziv na zdravljenje s temodalom, zdravljenje s samo temodalom je bilo neinferiorno v primerjavi z hipofrakcioniranim obsevanjem.

2.1.3. Priporočena obravnava

Po maksimalni varni resekciji je pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti priporočeno obsevanje s terapevtsko dozo 60 Gy v 30 frakcijah s konkomitantim in 6-12 dodatnih ciklov s temozolomidom. Pri bolnikih starejših od 70 let v dobrem stanju zmogljivosti ter mlajših, za katere ocenimo, da bi imel standarden režim obsevanja več stranskih učinkov glede na dobrobiti, lahko uporabljamo kombinirano zdravljenje v kombinaciji s hipofrakcioniranim obsevanjem (npr. 40 Gy v 15 frakcijah). Pri prisotni metilaciji promotorja MGMT je glede na NCCN smernice možno zdravljenje tudi z obsevanjem v kombinaciji s temozolomidom in lomustinom.

Pri starejših bolnikih, ki niso kandidati za kombinirano zdravljenje, in pri bolnikih v slabšem stanju zmogljivosti se odločamo glede na status metilacije promotorja MGMT. Pri bolnikih s prisotno metilacijo je priporočeno zdravljenje samo s temozolomidom, pri bolnikih brez metilacije pa hipofrakcionirano obsevanje. Pri bolnikih v slabem stanju zmogljivosti je primerna odločitev tudi za paliativno podporno obravnavo.

2.2. IDH-mutirani astroцитomi gradusa po WHO 3 in 4

Podatki kažejo, da obsevanje v kombinaciji s kemoterapijo (temozolomid ali PCV) izboljša preživetje v primerjavi s samo obsevanjem. Randomizirana študija faze 3 (RTOG 9813) je pokazala podobne izhode zdravljenja z obsevanjem s konkomitantnim temozolomidom ali nitrozeureami, s temozolomidom je bilo rahlo boljše preživetje brez ponovitve bolezni in manj toksičnosti ter prekinitev zdravljenja. Pri še potekajoči CATNON študiji je vmesna analiza pokazala podaljšanje preživetja pri bolnikih z IDH mutiranimi tumorji z dodatnim temozolomidom, ne pa pri bolnikih z IDH-divjim tipom, prav tako ni bilo značilne dobrobiti konkomitantnega temozolomida pri IDH-mutiranih tumorjih.

2.2.1 Priporočena obravnava

Po maksimalni varni resekciji je priporočeno obsevanje s TD 59,4-60 Gy v 30-33 frakcijah z ali brez konkomitantega temozolomida in 6-12 dodatnih ciklov temozolomida.

2.3. Oligodendrogliom, IDH mutiran, 1p19q kodeliran, gradusa po WHO 3

Obsevanje in sistemsko zdravljenje po shemi PCV je podprto z rezultati dveh randomiziranih študij faze 3 (EORTC 26951 in RTOG 9402), ki sta pokazali skoraj podvojitev srednjega preživetja s kemoterapijo PCV pred ali po obsevanju. V teku je randomizirana študija faze 3 (CODEL), ki je bila po rezultatih omenjenih študij spremenjena, da primerja obsevanje v kombinaciji s temozolomidom ali PCV, vmesna

analiza je pokazala, da so bolniki, ki so bili zdravljeni samo s temozolomidom imeli krajše preživetje brez ponovitve bolezni kot bolniki, ki so bili zdravljeni samo z obsevanjem ali z obsevanjem v kombinaciji s temozolomidom. Rezultati študije NOA-4 kažejo, da se samo kemoterapija (PCV ali temozolomid) ni izkazala bolje od samo obsevanja pri nobeni od podskupin bolnikov z anaplastičnimi gliomi.

2.3.1. Priporočena obravnava

Razlikovanje med obravnavo oligodendrogliomov gradusa 2 in 3 ostaja kontroveržno, pri gradusu 3 je lahko obseg resekcije prognostični dejavnik, budno spremljanje je lahko možnost glede na dejavnike tveganja, predvsem za bolnike brez CDKN2A/B delecije po popolni makroskopski resekciji brez nevroloških primanjkljajev. Sicer je obravnava podobna kot pri gradusu 2 (glej spodaj), pri obsevanju navadno uporabljamo terapevtsko dozo 59,4 Gy v frakcijah po 1,8 Gy.

3. Nizko maligni gliomi

Nizko maligni limfomi so raznolika skupina relativno redkih malignih bolezni, opredeljene kot gradusa 1-2 po WHO klasifikaciji. Predstavljajo 5-10% možganskih tumorjev. Kirurška obravnava in maksimalna varna resekcija sta temeljni del zdravljenja.

3.1. Astroцитom, IDH-mutiran gradusa po WHO 2

Metaanaliza je potrdila, da operacija in nato obsevanje podaljša preživetje brez ponovitve bolezni, ne pa tudi preživetja pri bolnikih z nizko malignimi gliomi. Zgodnje pooperativno obsevanje v primerjavi s kasnejšim obsevanjem ni imelo vpliva na preživetje.

3.1.1. Priporočena obravnava

Po operaciji se lahko odločimo za budno spremljanje, v kolikor ocenimo, da je dodatna terapija po operaciji potrebna, je zdravljenje s kombinacijo kemoterapije in obsevanja učinkovitejše, možnost je obsevanje s terapevtsko dozo do 54 Gy in 12 dodatnih ciklov temozolomida, možnost je tudi sistemska terapija s PCV po obsevanju. V primeru tumorjev, ki bi zahtevali velika obsevalna polja, se lahko odločimo za zdravljenje samo s kemoterapijo.

3.2. Oligodendrogliom, IDH-mutiran, 1p19q kodeliran, gradusa po WHO 2

Randomizirana študija faze 3 (RTOG 9802) pri bolnikih z nizko malignimi gliomi je pokazala daljše preživetje z obsevanjem in dodatkom PCV napram samo obsevanju (13,3 proti 7,8 let), korist je bila najbolj izražena pri oligodendrogliomih in IDH-mutiranih astroцитomih.

3.2.1. Priporočena obravnava

Pri bolnikih je glede na dejavnike tveganja (starost > 40 let, nepopolna resekcija) možno budno spremljanje, tudi pri nepopolni resekciji, če bolnik nima drugih nevroloških primanjkljajev razen dobro obvladane epilepsije. Če ocenimo, da je po operaciji potrebno dodatno zdravljenje, je standardno zdravljenje obsevanje s terapevtsko dozo do 54 Gy, ki mu sledi sistemska zdravljenje po shemi PCV. Možna je tudi uporaba temozolomida. Uporaba samo kemoterapije je možnost, predvsem pri bolnikih z velikimi tumorji z namenom zmanjšanja poznih posledic zdravljenja.

Literatura

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021.
- Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M. et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 2021.
- National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers (Version 2.2022) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf pridobljeno 1.11.2022.
- Mohile AN, Messersmith H, Gatson NT et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2022.