

Nechirurgická terapie maligních gliomů

Josef Růčka

Onkologická klinika, FN Ostrava

Hlavní léčbou maligních mozkových gliomů je operační výkon, při němž je snaha o odstranění co největší nádorové masy. Rozhodnutí o indikaci nechirurgické léčby závisí především na celkovém stavu pacienta a na histopatologickém gradingu mozkového nádoru. Mezi nechirurgické léčebné modalitty patří zevní radioterapie a chemoterapie.

Klíčová slova: maligní gliomy, radioterapie, chemoterapie, high-grade gliomy, low-grade gliomy.

Nonsurgical treatment of malignant gliomas

The mainstay of treatment for malignant brain gliomas is surgery aimed at removing as much tumour mass as possible. The decision to indicate nonsurgical treatment primarily depends on the patient's general condition and the histopathological grading of the brain tumour. Nonsurgical treatment modalities include external radiotherapy and chemotherapy.

Key words: malignant gliomas, radiotherapy, chemotherapy, high-grade gliomas, low-grade gliomas.

Onkologie 2011; 5(2): 75–76

Radioterapie

Zevní radioterapie je druh léčby vhodný pro většinu maligních mozkových gliomů. Radioterapii musí předcházet bezpodmínečně histologické ověření nádorového ložiska. Ve výjimečných případech, kdy je provedení odběru na bioptické vyšetření vzhledem k lokalitě nádorového procesu spojeno s rizikem ohrožení života pacienta a pomocí vyšetřovacích zobrazovacích metod lze vyslovit jednoznačně nález gliomu s vyšším stupněm malignity, může být od provedení histologického vyšetření upuštěno.

Před zahájením plánování radioterapie je nezbytné provedení magnetické rezonance (MRI), s jejíž pomocí se nej přesněji stanoví anatomická lokalizace nádorového ložiska (u pacientů, kteří podstoupili chirurgický výkon, se při plánování radioterapie vychází z předoperační MRI).

Plánování radioterapie je zahájeno tím, že se pacientovi v ozařovací poloze vleže na zádech s předklonem hlavy zhotoví fixační ozařovací pomůcka (umělohmotná maska s podhlavníkem), která znehybněním hlavy a krku zajistí každodenní snadnou reprodukovatelnost stejné polohy pacienta a tím zpřesnění ozařování.

V ozařovací poloze s fixační pomůckou je radiologickým asistentem provedeno CT vyšetření, čímž se získá trojrozměrný obraz neurokrania, který je přenesen po síti do počítačového plánovacího systému, v němž dojde k fúzi s již dříve provedeným záznamem z MRI. Takto získaný obraz slouží jako materiál k 3D konformnímu plánování.

Radiační onkolog provede zakreslení ozařované oblasti a kritických orgánů ve třech rovinách (transverzální, sagitální a frontální). Fúze MRI s CT slouží k co nej přesnějšímu konturování nádorového objemu (Gross Tumour Volume –

GTV). Vzhledem k tomu, že mozkové nádory jsou obvykle neostře ohraničené od okolní zdravé tkáně, zakreslí se bezpečnostní lem, který s GTV vytvoří plánovaný léčebný objem (PTV – Planning Treatment Volume). Konturují se i kritické orgány, kterými jsou v případě ozařování neurokrania obě oční čočky a zraková dráha. Obraz se zakreslenými konturami je po síti přenesen do dalšího výpočetního systému, v němž se odehrává fyzikální fáze přípravy ozařovacího plánu.

Radiační fyzik se snaží vytvořit pokud možno co nej ideálnější ozařovací plán, který je souborem parametrů pro ozařovací přístroj (nejčastěji lineární urychlovač), na jehož základě probíhá každodenní ozařování pacienta. Tento plán je vytvořen pomocí výkonného počítače s instalovaným speciálním programem, tzv. 3D plánovacím systémem, jehož součástí jsou také data o ozařovacích přístrojích, pro něž je plán vytvářen. Protože materiály o pacientovi jsou pořízeny na CT řezech ve třech rovinách (viz výše), je možné vyhotovit dokonalý 3D model pacienta.

Úkolem ozařovacího plánu je namodelovat svazek (resp. svazky) záření tak, aby byl zářením co nejhomogenněji ozářen PTV a aby záření zasáhlo pacientovy kritické orgány co nejméně, nejvýše však do předepsané maximální toleranční dávky (pro oční čočku jsou to 4 Gy, pro zrakovou dráhu 55 Gy). Doporučení mezinárodní komise pro radiologické míry a jednotky je pro minimální a maximální dávku v PTV 95–107 % z dávky předepsané lékařem. Ozařovací plán je charakterizován dávkově-objemovým grafem pro PTV (Dose Volume Histogram – DVH), kdy je patrné, jakou dávkou je ozářeno konkrétní procento každé sledované struktury.

Při zhotovení ozařovacího plánu určí radiologický fyzik (případně radiologický asistent) tzv. izocentrum, což je jakýsi ozařovací střed, v němž se sbíhají svazky záření při všech polohách ozařovače. Pomocí tohoto izocentra se na těle pacienta při tzv. simulaci nakreslí značky, s jejichž pomocí je pacient umístěn při každé frakci ozáření do naprosto stejné polohy. Poloha izocentra je určena s ohledem na velikost a polohu PTV.

Následně je zadán takový počet svazků a jsou určeny takové úhly ramene ozařovače, aby byl vytvořen předpoklad kvalitního ozařovacího plánu. Do jednotlivých svazků jsou v případě nutnosti vloženy modifikátory v podobě klínových filtrů s nastavitelnou velikostí, které v ozařovaném objemu utlumí svazek v požadovaném místě.

Každý svazek záření je vymodelován pomocí mnohlostového kolimátoru (Multileaf Collimator – MLC) a je určen úhel jeho natočení. MLC je zařízení urychlovače, jde o soustavu lamel, které svým zasunutím, resp. vysunutím prostorově vytvářejí PTV podle požadované potřeby.

Na závěr se pomocí počítačového softwaru provede výpočet dávkové distribuce a kontrola DVH křivek.

Pokud není výsledek optimální, je třeba předchozí kroky modifikovat (změna velikosti a umístění klínů, ozařovací techniky z jiného počtu polí apod.), pak je ozařovací plán odeslán po síti do počítače ovládajícího ozařovací přístroj.

Při první frakci ozáření se na ozařovací provede verifikace ozařovacího plánu, což je jeho srovnání se skutečnými parametry docílenými v poloze pacienta na ozařovači. Snímky ozařované oblasti se z tzv. portálu urychlovače při nastavení pacienta na základě polohy izocen-

tra porovnají s parametry ozařovacího plánu (Electronic Portal Imaging).

Pokud je urychlovač vybaven systémem kontroly radioterapie obrazem (Image Guided Radiotherapy – IGRT), je verifikace provedena ve 3D pomocí rentgenového objemového zobrazování (X-ray Volume Imaging – XVI). Při diskrepanci v jednotlivých rovinách (vertikální, horizontální a longitudinální) se provede úprava v nastavení. Verifikace se provádí vždy minimálně jednou týdně, v případě potřeby kdykoliv častěji.

Součástí verifikace je i dozimetrické měření in vivo. Polovodičové detektory se umístí na několik míst povrchu ozařovaného pole a naměřená povrchová dávka se porovnává s předpokládanou dávkou v ozařovacím plánu.

Chemoterapie

Cytostatická léčba je další léčebnou modalitou nechirurgické léčby maligních mozkových gliomů. Problematika tohoto druhu léčby je dána existencí hematoencefalické bariéry v endotelu mozkových kapilár (HEB), díky níž do mozkové tkáně pronikají z cév jen lipofilní látky a malá rychlost prostupu těchto látek neumožňuje dosáhnout uspokojivou koncentraci cytostatika v mozковém nádoru. Navíc se vlivem vyššího nitrolebního tlaku způsobeného nádorovou expanzí mění tlakový gradient mezi mozkovými kapilárami a extravazálním prostorem. Některé typy gliomů (především gliomy s vyšším stupněm malignity) sice vytvářejí podobně jako jiné maligní nádory méněcenný novotvořený cévní systém bez HEB (proces tzv. neovaskularizace), část populace nádorových buněk však využívá preexistující cévní systém s HEB.

V HEB existuje řada transportních proteinů, které jsou zodpovědné za omezení penetrace celé řady cytostatik. Inhibicí těchto proteinů můžeme napomoci k potenciaci chemoterapie. Proces angiogeneze při neovaskularizaci je ovládán růstovými faktory, nejdůležitější z nich je VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). V cévách se vyskytují také hypoxií indukované transkripční faktory, tzv. HIF systémy (HIF-1 α a HIF-2 α), které jsou za normoxických podmínek hydroxylovány a jejich exprese je tím korigována. V hypoxických podmínkách, které se uplatňují v nádoru při jeho neovaskularizaci, však jejich exprese stoupá. Cílem chemoterapie je proto ovlivnit faktory odpovědné za angioneogenezi u mozkových nádorů pomocí inhibice VEGF a HIF systému.

V chemoterapii se v minulosti užívaly především přípravky s dobrou liposolubilitou, mezi něž patří preparáty nitrozourey, vincristin, cisplatina a procarbazin.

Dnes se ukazuje jako nejvýhodnější přípravek temozolamid. Jde o alkylační cytostatikum s možností perorálního podávání. Temozolamid je neaktivní, neenzymaticky se mění na metylovanou formu, která metylací alkyluje DNA na pozici N₇ guaninu. Molekula temozolamidu je stabilní v kyselém pH, zatímco v neutrálním a zásaditém pH je hydrolyzována. Výhodou tohoto cytostatika je rychlá absorpce, vylučuje se močí a nepatrně stolicí. Temozolamid je jen mírně hematotoxický, během léčby jsou dostačující pravidelné kontroly krevního obrazu, jen sporadicky se objevuje mírná leukopenie a trombocytopenie.

Pro účinnost temozolamidu v léčbě mozkových gliomů je důležitá přítomnost reparačního enzymu metyl-guanin-metyl-transferáza (MGMT), který v metylované formě inhibuje transkripci DNA, případně vede k „umlčení“ genu zodpovědného za opravu DNA po radioterapii a chemoterapii. Pokud je enzym MGMT přítomen v metylované formě, je prokázán významně větší efekt temozolamidu v rámci konkomitantního i adjuvantního podávání než u nemetylované formy MGMT.

Maligní gliomy tvoří 50 % všech primárních mozkových nádorů u dospělých.

Řadíme mezi ně anaplastický astrocytom (maligní gliom grade III), který tvoří 10 % primárních mozkových nádorů, a multiformní glioblastom (maligní gliom grade IV), který tvoří 30 % primárních mozkových gliomů. Tyto dva histopatologické typy nádorů tvoří skupinu gliomů s vyšším stupněm malignity (high-grade gliomy).

Zbýlých 10 % tvoří gliomy s nižším stupněm malignity (low-grade gliomy), jejichž hlavními představiteli jsou různé histologické formy astrocytomů a oligodendrogliomů grade I a II.

Gliomy s vyšším stupněm malignity

U této skupiny mozkových gliomů je při indikaci nechirurgické léčby rozhodující celkový stav pacienta vyjádřený pomocí Karnofského indexu (KI). Je-li KI vyšší než 60 %, je léčba zářením indikována bez ohledu na to, zda jde o neoperované pacienty, nebo o pacienty po operaci s různým stupněm radikality. Gliomy s vyšším stupněm malignity se vyznačují tím, že rostou infiltrativně

a stupeň radikality je obtížné určit i po operaci s užitím nejdokonalejších operačních technik.

PTV je ozářen celkovou dávkou 60 Gy ve 2 fázích: PTV1 (GTV s bezpečnostním lemem 3 cm) je ozářen dávkou 40 Gy ve 20 frakcích v průběhu 4 týdnů a PTV2 (GTV s bezpečnostním lemem 1 cm) dávkou 20 Gy v 10 frakcích během 2 týdnů.

U pacientů se špatnými prognostickými faktory (rozsáhlý inoperabilní nález, psychoorganický syndrom apod.) lze provést paliativní radioterapii tumoru s bezpečnostním lemem 3 cm dávkou 30 Gy v 10 frakcích během 2 týdnů.

Užitím hyperfrakcionačních a akceleračních frakcionačních režimů nebyly dosud zaznamenány lepší léčebné výsledky.

U vhodných pacientů v celkově dobrém stavu (KI nad 70 %) lze provést konkomitantní radiochemoterapii přípravkem temozolamid perorálně v dávce 75 mg/m² po celou dobu radioterapie (včetně víkendových dní, kdy radioterapie neprobíhá).

Pokud nedojde po absolvování této léčby ke zhoršení stavu, je indikována adjuvantní chemoterapie. Temozolamid je aplikován perorálně v dávce 150–200 mg/m² 1.–5. den každých 28 dní v 6 cyklech.

Gliomy s nižším stupněm malignity

Pro tuto skupinu gliomů je z histopatologického hlediska charakteristickým znakem nízký počet mitóz, známky nekrotizace a cévní proliferace zcela chybí.

Hlavní léčebnou modalitou je kompletní resekce nádoru, po níž není indikována žádná další adjuvantní terapie.

U pacientů s částečnou resekcí závisí další postup na klinickém stavu. Pooperační radioterapie bývá indikována jen v případech, vyvolávali by zbytečný nález klinické příznaky. Nádor je ozářen dávkou 50–55 Gy ve 25–28 frakcích po 1,8, resp. 2 Gy.

Při nepřítomnosti klinických příznaků není radioterapie obvykle indikována.

Chemoterapie nemá v léčbě low-grade gliomů žádný přínos a není tedy indikována.

Literatura u autora

MUDr. Josef Růčka

Onkologická klinika, FN Ostrava

17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba

jozef.rucka@seznam.cz