

Komplexní terapie gliomů mozku

Pavel Fadrus¹, Pavel Šlampa², Radek Lakomý³, Martin Smrčka¹

¹Neurochirurgická klinika, FN Brno – Bohunice a LF MU, Brno

²Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Gliomy patří mezi nejčastější primární mozkové intraaxiální nádory. Jedná se o širokou skupinu nádorů lišících se svojí typickou lokalizací, věkovou predispozicí, morfologií, stupněm malignity a sklonem k progresi. Na základě WHO klasifikace a gradingu se dělí na dvě základní skupiny: gliomy nízkého stupně malignity (low grade glioma – LGG) a gliomy vysokého stupně malignity (high grade glioma – HGG). Tyto dvě skupiny se mezi sebou značně liší svými biologickými vlastnostmi, a tím i celkovou prognózou pacienta. Mezi základní možnosti jejich terapie patří chirurgická resekce s následnou radioterapií a chemoterapií. Ve sdělení jsou rozebrány možnosti a limitace těchto jednotlivých modalit léčby pro LGG i HGG.

Klíčová slova: gliomy mozku, chirurgická resekce, radioterapie, chemoterapie.

Complex therapy of brain glioma

Glioma is a common type of primary brain intraaxial tumors. This is a broad group of tumors that differ in their typical localization, age predisposition, morphology, degree of malignancy and the tendency to progression. On the basis of the WHO classification with grading system are divided into two basic groups: glioma low grade malignancy (low grade glioma – LGG) and glioma high grade of malignancy (high grade glioma – HGG). These two groups in between vary considerably in their biological characteristics and thus the overall prognosis of the patient. Among the basic capabilities of their therapies include surgical resection followed by radiation therapy and chemotherapy. In the article are analyzed the possibilities and limitations of these various modalities of treatment for LGG and HGG.

Key words: brain glioma, surgical resection, radiation therapy, chemotherapy.

Onkologie 2015; 9(5): 214–217

Úvod

Nejčastějšími mozkovými primárními intraaxiálními nádory jsou gliomy (40–50 % všech nádorů mozku). Jedná se o širokou skupinu nádorů lišících se svojí typickou lokalizací, věkovou predispozicí, morfologií, stupněm malignity a sklonem k progresi. Rozdělení vycházející z WHO klasifikace a gradingu (2007) dělí gliomy na dvě základní skupiny: **gliomy nízkého stupně malignity (low grade glioma – LGG) a gliomy vysokého stupně malignity (high grade glioma – HGG)**. Tyto dvě skupiny se mezi sebou značně liší svými biologickými vlastnostmi, a tím i celkovou prognózou pacienta (1). Proto mají i své specifické diagnostické a terapeutické postupy.

Gliomy nízkého stupně malignity

Skupina nízkostupňových gliomů (LGG) představuje v širším slova smyslu všechny gliomy dle WHO klasifikace se stupněm (grade-G) WHO G I – pilocytární astrocytom, subependymom a WHO G II – difuzní astrocytom, ependymom, oligodendrogliom a smíšený oligoastrocytom. Mimo uvedené zástupce jsou v této skupině zastoupeny i některé zřídka se vyskytující gliomy uvedené ve WHO klasifikaci. Vzhledem k výrazně odlišným biologickým vlastnostem hlavně

pilocytárního astrocytomu, který je relativně benigního charakteru a stojí tak stranou této podskupiny gliomů, je v užším slova smyslu skupina LGG reprezentována difúzně rostoucími gliomy které mají podobné biologické vlastnosti. Reprezentují 10–15 % všech mozkových nádorů astrocytární řady a jsou charakteristické pomalým růstem a difúzní infiltrací sousedících struktur mozkové tkáně. Zásadní biologickou vlastností je jejich tendence k maligní transformaci. Nejčastěji se vyskytují mezi 35.–44. rokem s lehkou převahou výskytu u mužů. Převažuje supratentoriální lokalizace (80 %) – často v subkortikální, suplementární motorické a inzulární oblasti. Obvykle prvním neurologickým příznakem je epileptický záchvat (80 %). Fokální neurologický deficit je méně častý a při vyšetření pacienta je potřeba věnovat zvýšenou pozornost i vyšetření řeči a kognitivních funkcí (2). Základní diagnostickou metodou u LGG je magnetická rezonance MR (T1, T2, Flair) vyšetření. Zde se zobrazuje jako hypointenzní ložisko v T1 váženém obraze a hyperintenzní v T2 váženém obraze, bez zvýšení signálu po podání gadolinia. Přítomnost i jen diskrétního zvýšení signálu po podání gadolinia je již známkou jeho maligní transformace (3). V diferenciální diagnostice je potřeba počítat se skutečností, že některé

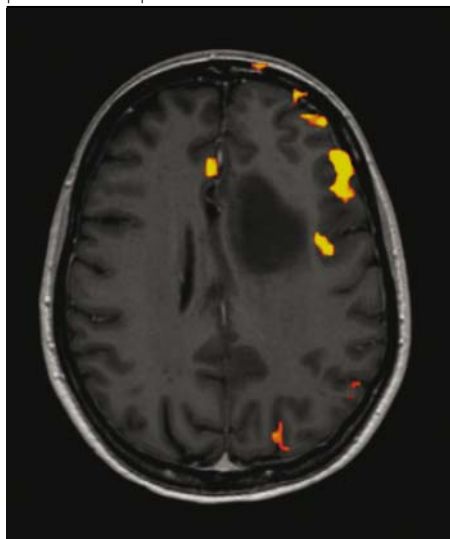
gliomy vyššího stupně (WHO G III) nemusí mít zvýšení signálu po podání gadolinia (až ve 30 %) a současně se může jednat také o léze i jiné etiologie (ischémie, demyelinizační onemocnění). Zde může být nápomocné vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) a případně i MR spektroskopie. Definitivní diagnózu však stanoví až neuropatologické vyšetření.

Mezi hlavní negativní prognostické faktory LGG patří: vyšší věk, histopatologický nálezy astrocytomu, horší klinický stav pacienta (Karnofského index – KI), neurologická zániková symptomatologie, velikost nádoru > 6 cm a jeho progresse do druhé hemisféry. Epileptická aktivita, která je nejčastěji jediným neurologickým příznakem, je v literatuře převážně hodnocena jako pozitivní prognostický faktor. Oligodendrogliomy mají lepší prognózu než astrocytomy. Pokud je u oligodendrogliomu zjištěná delece 1p s/nebo bez delece 19q tak tato skutečnost je pozitivní prognostický faktor (4).

Gliomy vysokého stupně malignity

Nejčastějším a nejmalignějším zástupcem této skupiny je glioblastom (G IV) tvořený málo diferencovanými nádorovými astrocyty. Vytváří se buďto sekundárně maligní transformací z di-

Obrázek 1. Předoperační vyšetření řečových funkcí pomocí fMR u pacienta s LGG



fuzního astrocytomy (G II), přes anaplastický astrocytom (G III), kdy vzniká tzv. **sekundární glioblastom**. Druhou, častější možností je vznik de novo, bez známek předchozího více diferencovaného nádoru – **primární glioblastom**. Průměrný věk výskytu je kolem 60 let, anamnéza potíží je v týdnech či měsících. Ložiskové příznaky závisí na lokalizaci a často se vyskytují s příznaky nitrolební hypertenze. Dalšími představiteli skupiny HGG jsou anaplastický ependymom (GIII), oligodendrogliom (GIII), oligoastrocytom (GIII) a hlavně anaplastický astrocytom (G III), který má nižší průměrný věk výskytu (45 let) s delší anamnézou. V CT a MR obraze pro HGG je typické jejich nepravidelné postkontrastní scvení se známkami centrálních nekrot, s kolaterálním edémem a se známkami expanzivity.

K obecně uznávaným a klinicky podloženým prognostickým faktorům, které mají vliv na délku života pacientů s glioblastomy patří: věk pacienta (50 let), jeho celkový zdravotní stav (KI), přítomnost neurologického deficitu a délka jeho příznaků. Další faktory souvisí s vlastním nádorem, kdy rozhodující je jeho lokalizace a velikost. Prognostický význam má i řada molekulárně – genetických faktorů, kterým je nyní věnována značná pozornost (např. status metylace promotorové oblasti genu pro MGMT) (5).

Terapie

Strategie léčby závisí na biologickém charakteru nádoru, jeho velikosti a lokalizaci, na věku a celkovém stavu pacienta. Mezi základní možnosti terapie nádorů mozku patří chirurgická resekce s následnou radioterapií a chemoterapií. Tento komplexní onkologický postup zahajuje chirurgická léčba. Radikálním chirurgickým výkonem dosáhneme dočasného zmírnění nebo

odstranění vlastních příznaků onemocnění, histologické verifikace procesu, a hlavně možnost absolvovat následnou komplexní onkologickou terapii, a tím i získat zvýšení šance na prodloužení života současně se zlepšením jeho kvality.

Chirurgická léčba gliomů mozku

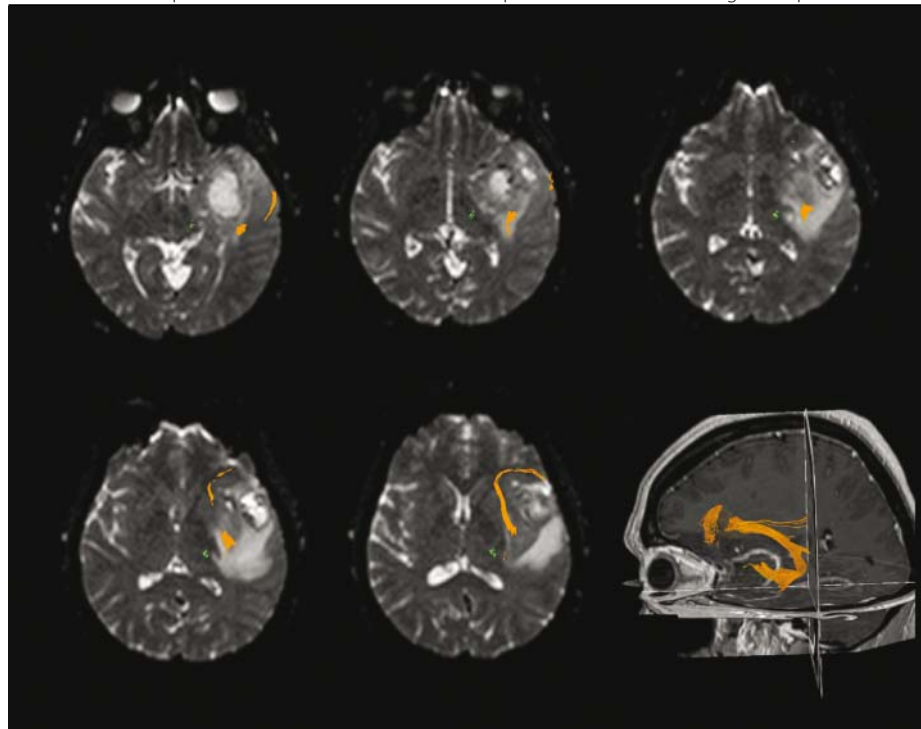
S ohledem na infiltrativní a biologické vlastnosti této skupiny nádorů, je potřeba si uvědomit, že kurativní resekce zde není možná. V současné době převládá koncept nejen maximálně možné radikality ale současně i maximálně možné bezpečné resekce nádoru s ohledem na individuální funkčně – anatomické poměry a výsledný funkční stav pacienta se snahou minimalizovat výskyt a rozsah pooperačního neurologického deficitu. U nádorů uložených v hlubokých strukturách mozku nebo ve funkčně důležitých oblastech mozku (elokventní zóny) je často indikována stereobiopsie. Získaný biologický materiál je také nezbytný k určení definitivní histologické diagnózy a k jeho molekulárně genetickému vyšetření. Radikální chirurgická resekce je signifikantně efektivnější než méně radikální resekce nebo biopsie a má pozitivní vliv na sledované prognostické faktory, tj. celkovou dobu přežití (OS – Overall Survival) a čas do progresu onemocnění (PFS – Progression-Free Survival). K radikální a přitom relativně bezpečné chirurgické resekcí nám napomáhají zobrazovací a funkční metody. Při resekcích nádorů v elokventních zónách lze využít jejich předoperační radiologické zobrazení pomocí MR a funkčního MR (fMR) (obrázek 1) a difúzní traktografie (obrázek 2) a tyto využít peroperačně v kombinaci s dalšími metodami: neurofyzologie, kortikální a subkortikální stimulace, peroperační fluorescence, neuronavigace, peroperační ultrazvuk a awake kraniotomie (6, 7). V poslední době je věnována značná pozornost další nové technologické modalitě pozitivně ovlivňující radikalitu resekce gliomů a tou je intraoperační MR (iMR). Možnost peroperačního zobrazení operační oblasti na MR umožní nejen vyšší radikalitu resekce ale hlavně lepší i její bezpečnost. Celá řada studií prokázala pozitivní vliv těchto peroperačních technologií na výsledný neurologický stav pacienta se snížením rizika nového pooperačního deficitu.

Chirurgická léčba LGG: Jejich pomalý růst a infiltrativní charakter umožňuje využití různých modalit terapie, které v přirozeném průběhu onemocnění na sebe postupně navazují. V případě symptomatických nádorů s projevy nitrolební hypertenze je indikována časná chirurgická resekce. U nádorů asymptomatických,

nebo s příznivými prognostickými faktory lze léčbu zahájit stereobiopsií k přesnému stanovení diagnózy. V případě, že není indikována časná chirurgická resekce, je zvolen konzervativní postup s pravidelnými MR kontrolami (observace – tzv. watch and wait). V tomto případě je nutnou podmínkou standardní vyšetřovací protokol MR vyšetření a absolvování kontrolních vyšetření na stejném přístroji. Chirurgická resekce je poté indikována až odloženě při progresi sledovaných faktorů. Další významnou skutečností ovlivňující rozsah resekce nádoru je jeho lokalizace a vztah k elokventním oblastem. Přestože chybí randomizované studie zaměřené na efekt rozsahu resekce, tak v doposud dostupné literatuře převládá názor favorizující jednoznačně více extenzivní resekce LGG (8). U pacientů s nepříznivým prognostickými faktory s nemožností radikální bezpečné resekce, je po stanovení diagnózy z biopsie indikována radioterapie.

Chirurgická léčba HGG: Nádory této skupiny jsou charakterizovány rychlým a invazivním infiltrativním růstem s aktivní proliferací. Přes všechny současné možnosti je radikální resekce tohoto nádoru termín pouze graficky – radiologický, nikoliv však biologický. Z toho plyne, že cílem neurochirurgického výkonu je zde maximálně možné odstranění nádorové masy s jejich cytoredukcí, bez poškození funkčně důležitých oblastí mozku. Z anatomického pohledu jsou kontraindikovány nádory zasahující mozkový kmen, bazální ganglia a nádory prorůstající corpus callosum (tzv. butterfly glioma). U pacientů, kde není možné vzhledem k limitujícím faktorům provést radikální resekcí přichází v úvahu stereotaktická biopsie s následnou radioterapií.

V současné době na základě dostupných literárních údajů lze říci, že neurochirurgický výkon s radikální resekcí má ve srovnání s méně rozsáhlou resekcí nebo biopsií pozitivní vliv na délku života pacientů a patří k všeobecně uznávaným pozitivním prognostickým faktorům (9). Stejně tak signifikantně výraznější rozdíl v době přežití je ve skupině pacientů, kteří absolvovali operační resekcí oproti skupině pacientů, kteří podstoupili pouze stereotaktickou biopsii (10). Operace rekurentního nádoru by měla být indikována v závislosti na celkovém stavu pacienta, věku, biologických vlastnostech nádoru a jeho odpovědi na absolvovanou onkologickou terapii. Uvádí se, že průměrně 20–40% pacientů s rekurentním GBM absolvoje reoperaci. Tento poměr kolísá v závislosti na zkušenosti jednotlivých center. Neexistují formální doporučení k indikaci reoperace. Každopádně favorizujícími faktory jsou: nižší věk pacienta, dobrý KI, velikost

Obrázek 2. Předoperační zobrazení fasciculus arcuatus pomocí MR difuzní traktografie u pacienta s HGG

a lokalizace rekurentního tumoru v neokventní oblasti mozku a časový interval recidivy delší než 6 měsíců od první operace (11).

Radioterapie gliomů mozku

Radioterapie má v léčbě nádorů centrální nervové soustavy nezastupitelnou roli.

Radioterapie HGG: Zvláště v případě nemožnosti provedení bezpečné totální resekce významně zlepšuje léčebné výsledky u této skupiny gliomů. Pokud je stav nemocného odpovídající, je současně s radioterapií u HGG aplikována i chemoterapie. Zpravidla se aplikuje pro HGG dávka záření 60 Gy/5×2,0 Gy/týden, v délce šesti týdnů respektive 45–54 Gy u LGG.

Celkovou dávku záření je nutno upravit s ohledem na velikost ozařovaného objemu a podle dávek v oblasti kritických orgánů. Při eskalaci dávky nad 60 Gy či při použití hyperfrakcionace (ozařování 2× denně) nebylo jednoznačně prokázáno prodloužení přežití.

Kurativní radioterapii u gliomů lze indikovat u inoperabilních nádorů, je však málo efektivní. Obvykle se aplikuje na oblast tumoru v dávce 60 Gy standardní frakcionací (5×2,0 Gy/týden), event. akceleračním schématem frakcionace (podle stavu pacienta; např. 5×2,3–3,0 Gy/týden) s ekvivalentní radiobiologickou efektivitou k dávce 60 Gy standardní frakcionací. U pacientů v průměrném celkovém stavu (KI 70 % a výše) lze zvážit **konkomitantní chemoradioterapii** (s temozolomidem) (12).

V případě reziduálního tumoru u pacienta v dobrém stavu (min. KI 70 %) po ukončení kurativ-

ní radioterapie lze zvážit cílené ozáření rezidua (boost) stereotaktickou radioterapií.

U pacientů staršího věku s interkurentními chorobami a u pacientů v horším celkovém stavu (KI dostatečné pro adekvátní spolupráci na ozařování) je možné aplikovat 34 Gy v 10 frakcích nebo 40 Gy v 15–16 frakcích. Prospektivní randomizované studie fáze tři porovnávající u starších pacientů (nad 60 let a především u věku nad 70 let) standardní normofrakcionovanou RT (do 60 Gy), akceleraovanou radioterapii (10×3,4 Gy) a podání samotného temozolomidu prokázaly, že standardní RT je spojena s horšími výsledky, než akceleraovaná RT, či samostatná CHT (před její indikací je v tomto případě vhodné doplnit vyšetření MGMT). U této věkové kategorie se tak jako optimální jeví akceleraovaný frakcionační režim (13).

Paliativní radioterapie je indikována u pacientů se závažnými interkurentními chorobami, v horším celkovém stavu, KI pod 60 % (průměrná spolupráce pacienta na ozařování je podmínkou). U těchto pacientů se provádí radioterapie na oblast lůžka tumoru, resp. vlastního nádoru v akceleračním režimu – dávka a frakcionace je volena individuálně (16–20×2,5 Gy, 10–12×3 aj.) (14).

Radioterapie LGG: Následné rozhodnutí o aplikaci pooperační radioterapie je rovněž nevyřešenou otázkou. Kontroverzní je především správné načasování radioterapie. Radioterapie může být zahájena „okamžitě“ po chirurgickém zákroku nebo může být „odložena“ a zahájena až v případě progresu či recidivy. Po subtotální resekci nádoru s makroskopickým reziduálním

nálezem a současně i s neurologickou symptomatologií je indikováno ozáření lůžka tumoru, včetně rezidua (15).

U inoperabilních low-grade astrocytomů je někdy obtížné zvolit správnou dobu (timing) provedení radioterapie z důvodů rizika vzniku chronických změn u normální mozkové tkáně po ozáření. U asymptomatických pacientů lze se zahájením radioterapie vyčkávat. U pacientů s kontrolovanou epilepsií je indikace radioterapie kontroverzní, u pacientů starších 40 let se ozáření obvykle doporučuje.

Chemoterapie gliomů mozku

Použití chemoterapie u nádorů mozku je komplikované z několika důvodů. Významným faktorem je **hematoencefalická bariéra**, která brání u většiny používaných cytostatik dostatečnému průniku do nádorové tkáně. Dalším faktorem je rozdílná senzitivita k chemoterapii. K nádorům vysoce citlivým, kde má chemoterapie kurativní potenciál, patří germinální nebo hematologické nádory. Bohužel u většiny primárních nádorů mozku (gliomy) je účinnost chemoterapie omezená a její úloha je téměř vždy paliativní. Jejím úkolem je spíše potencovat výsledky významnějších metod, jako jsou neurochirurgický výkon a radioterapie. Chemoterapii u většiny mozkových nádorů podáváme po resekčním výkonu. Zásadní je histologická verifikace. Lze ji podat současně s radioterapií (konkomitantně) nebo po ní (sekvenčně); v monoterapii či kombinovaných režimech.

Chemoterapie LGG: Hlavní roli v léčbě méně agresivních LGG stále hrají operační výkon a radioterapie. Chemoterapie ihned po operaci zatím nebyla u low grade gliomů standardně indikována. Její role byla paliativní po vyčerpání možnosti chirurgie a radioterapie. K určité změně mohou vést v budoucnu výsledky klinické studie 3. fáze RTOG 9802 (pacienti po neradiální resekci low grade gliomu a/nebo věk > 40 let) s adjuvantní chemoterapií v režimu 6×PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) po proběhlé radioterapii versus pooperační radioterapie samotná. Zde přidaná chemoterapie významně prodloužila jak čas bez progresu onemocnění, tak celkové přežití. Lepší výsledky byly zaznamenány u obecně chemosenzitivnějších oligodendrogliomů a u žen. Vliv molekulárních markerů (delece 1p/19q, mutace pro IDH 1,2) na přežití dosud nebyl vyhodnocen. Náhrada režimu PCV za méně toxický temozolomid je zatím diskutabilní (16). Klinické studie s adjuvantní (pooperační) chemoterapií s temozolomidem versus adjuvantní radioterapie již ale běží.

Chemoterapie HGG: V případě high grade gliomů terapie opět spočívá v maximálně možné bezpečné resekci s následnou radioterapií nebo **konkomitantní chemoradioterapií s temozolomidem** (17). V případě glioblastomu je dnes pooperační chemoradioterapie a následná udržovací chemoterapie s temozolomidem zlatým standardem, biologická léčba se zatím neprosadila. U starších pacientů (> 70 let) nebo u pacientů v horším klinickém stavu je po operaci indikována samotná radioterapie (často hypofrakcionované režimy) (18). Dle klinických studií u starších pacientů (> 70 let), zvláště s metylací MGMT (metylguanin metyltransferázy) může být radioterapie nahrazena chemoterapií s temozolomidem. V případě astrocytomu G III studie s konkomitantní chemoradioterapií s temozolomidem zatím běží, v klinické praxi se ale tento postup již často používá, zvláště u mladších pacientů. Přejít do agresivnějšího glioblastomu totiž nelze v jiné neresekovatelné porci tumoru vyloučit. Hranice mezi G III a G IV astrocytome (glioblastome) bývají často neostře. Lehce odlišná je situace u anaplastických oligodendrogliomů. Zde je obecně doporučena adjuvantní radioterapie a u pacientů v dobrém stavu s chromozomální kódelecí 1p/19q (vyšší citlivost na alkylační cytostatika) navíc i adjuvantní chemoterapie (režim PCV). Režim PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) je možné podat 4x před nebo 6x po radioterapii (19). Dle randomizovaných klinických studií RTOG 9402 (20) a EORTC 26951 byl u této skupiny pacientů potvrzen signifikantní vliv (neo)adjuvantní chemoterapie na prodloužení celkového přežití ve srovnání se samotnou pooperační radioterapií.

Indikace chemoterapie v budoucnosti

Současným trendem moderní onkologie je personalizovaná medicína. Díky pokrokům v oblasti molekulární biologie a genetiky máme dnes více informací o prediktorech léčebné odpovědi. Chemoterapie bude v budoucnosti

pravděpodobně indikována nejen na základě histologické jednotky, ale rozhodující roli bude hrát molekulární profil nádoru.

Závěr

Léčba zhoubných nádorů je v ČR soustředěna do **Komplexních onkologických center** (KOC). Tak je tomu i v případě nádorů nervového systému. Navíc je nyní i standardizována, neboť **Neuroonkologická sekce** České onkologické společnosti (ČOS) v r. 2014 vytvořila a do praxe zavedla standardy diagnostiky, patologie, léčby (chirurgie, radioterapie, systémová protinádorová terapie) a sledování nemocných s mozkovými nádory. V těchto standardech je zdůrazněn zejména multidisciplinární přístup k léčbě nádorů nervového systému.

Komplexní léčebná strategie by měla být určena multidisciplinárním týmem zpravidla ve složení – neurochirurg, radiční a klinický onkolog, diagnostik, neurolog a případně i neuropatolog. Léčba musí být indikována s přihlédnutím k biologickým vlastnostem nádoru, celkovému stavu pacienta, rizikovým faktorům onemocnění současně se zvolením její optimální varianty pro každého jednotlivého pacienta.

Literatura

1. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 492–507.
2. Laws ER, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J. Neurosurg.* 2003; 99: 467–473.
3. Henson JW, Gaviani P, Gonzalez RG. MRI in treatment of adult gliomas. *Lancet Oncol* 2005; 6: 167–175.
4. Chang EF, Smith JS, Chang SM, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg* 2008; 109: 817–824.
5. Stupp R, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5 year analysis of the EORTC–NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 459–466.
6. Gore JC, Manning HC, Quarles CC, Waddell KW, Yankeelov TE. Magnetic resonance in the era of molecular imaging of cancer. *Magn. Reson. Imaging* 2011; 29: 587–600.

7. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2559–2565.

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: 1338–1345.

9. Lacroix M, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg.* 2001; 95: 190–198.

10. Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, Jaaskelainen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people—a randomised study. *Acta Neurochir.* 2003; 145: 5–10.

11. Tatter SB. Recurrent malignant glioma in adults. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2002; 23: 509–524.

12. Šlampa P, a kol. Radiční onkologie v praxi. Čtvrté aktualizované vydání. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2014: 221–250.

13. 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): 707–715.

14. Hoskin, P. Radiotherapy in practice: External beam therapy. Reprinted 2009: Oxford, p. 478.

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2015.

16. Šlampa P, Kazda T. Konzervativní postupy v léčbě gliomů. *Postgraduální medicína* 2013; 15(3): 277–281.

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. 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: 5874–5880.

19. 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.

20. 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.

Článek doručen redakci: 30. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 24. 8. 2015

MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.

Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pfadrus@fnbrno.cz