

<b>Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové</b>	Platnost od:	1.1.2023
	Počet stran:	17
	Přílohy:	Nejsou
<b>Dokument: standardní léčebný postup</b>	Verze:	2023.1
<b>Protokol pro léčbu primárních nádorů CNS</b>		
Schválili:		
Garanti standardu:	MUDr. Zuzana Pleskačová	
<b>Klinika onkologie a radioterapie</b>		
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	Doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
<b>Neurochirurgická klinika</b>		
Přednosta kliniky	Doc. MUDr. Tomáš Česák, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Hosszú, Ph.D.	
<b>Neurologická klinika</b>		
Přednosta kliniky	MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.	
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.	

## **I. Úvod**

Protokol obsahuje standardní diagnostické a léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro léčbu dospělých pacientů s primárními nádory CNS. Tento protokol nezahrnuje léčbu primárních lymfomů CNS, které jsou řešeny dle příslušného léčebného protokolu. Tento protokol neřeší málo časté a vzácné subtypy nádorů a všechny léčebné postupy. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně. Klíčový význam pro stanovení léčebné strategie má pak mezioborový indikační seminář.

Podle anatomické lokalizace dělíme mozkové nádory na supratentoriální (80–85 %), infratentoriální (15–20 %) a nádory v mozkovém kmeni (2–5 %). WHO klasifikace z roku 2021 využívá ke kategorizaci histopatologické vyšetření v kombinaci s molekulárními parametry.

## **II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť**

**Diagnostika a stanovení stadiu onemocnění:** Neurochirurgická klinika, Neurologická klinika

**Chirurgická léčba:** Neurochirurgická klinika

**Radiační léčba:** Klinika onkologie a radioterapie

**Systémová léčba:** Klinika onkologie a radioterapie

**Poléčebné sledování:** Neurochirurgická klinika, Klinika onkologie a radioterapie, Neurologická klinika

## **III. Klasifikace onemocnění**

U nádorů mozku se nepoužívá tradiční TNM klasifikace. Nevypovídá dostatečně o prognóze onemocnění.

Nádory CNS se klasifikují podle 5.edice WHO klasifikace mozkových nádorů z roku 2021.

Pozn:

- V roce 2016 vyšla 4. modifikovaná WHO klasifikace mozkových nádorů, která kromě histopatologických kritérií hodnotí také molekulární a genetické charakteristiky nádorových buněk (např. delece 1p/19q, mutace IDH) a zavádí pojem tzv. integrované diagnostiky.
- V roce 2021 vyšla 5. edice WHO klasifikace, která nově jasně odlišuje astrocytom G4 (IDH mutovaný, dříve sekundární glioblastom) od glioblastomu (IDH nemutovaný). Další změnou je přesunutí IDH nemutovaných low-grade gliomů (s absencí nekrotických a mikrovaskulárních proliferátů) s dalšími nepříznivými molekulárními znaky jako TERT mutace, EGFR amplifikace a kombinovaná chromozomální aberace – trisomie 7. a monosomie 10.chromozomu mezi glioblastomy. Adultní IDH mutované astrocytomy jsou při průkazu homozygotní delece CDKN2A/B klasifikovány nově jako high-grade gliomy. Přítomnost homozygotní delece CDKN2A/B je molekulární marker pro astrocytom WHO grade 4 IDH-mutovaný.

## **IV. Léčebné strategie**

### **Low grade gliomy**

Jedná se o heterogenní skupinu nádorů. Molekulární markery slouží ke klasifikaci, ke stanovení prognózy a léčebného postupu. Jednoznačně doporučená strategie léčby low-grade gliomů nebyla doposud definována.

Nejdůležitější diagnosticko-léčebnou modalitou je neurochirurgický zákrok. Cílem chirurgie je odběr vzorku ke stanovení přesné diagnózy, gradingu a molekulárních biomarkerů. Kompletní resekce tumoru může snížit riziko budoucí maligní transformace. V současné době je standardem léčby nízké maligních gliomů pokus o completní resekci vedený v zásadách „maximálně bezpečné resekce“, tedy takové operace, která nevyvolá neurologický deficit a nevede ke zhoršení kvality života.

## **Pilocytický astrocytom, pleomorfní xantoastrocytom, gangliogliom**

### **OPERACE**

Včasná maximálně bezpečná resekce je základní léčebnou modalitou.

Bez další adjuvantní léčby.

\*RT může být indikována v případě zjevné progresy způsobující neurologické symptomy, při chirurgicky neřešitelném stavu (Dávka se pohybuje obvykle mezi 45 až 54 Gy (1,8 až 2 Gy na frakci).

## **Nepilocytické/difuzní infiltrativní gliomy G2**

Z histologického pohledu tvoří značně rozsáhlou skupinu tumorů. Mohou být původem z astroglie nebo z oligodendrogliie. Mají invazivně-infiltrativní chování, jsou špatně ohraničené vůči okolní tkáni, mohou se chovat agresivně a často přecházet do maligní varianty, tedy do high-grade gliomů. Základní podmínkou pro diagnózu low-grade gliomu je morfologický obraz a přítomnost mutace genu IDH 1/2, která je prokázána imunohistochemicky nebo genovým sekvenováním (cca 10 % mutací u IDH negativních tumorů dle imunohistochemie). U oligodendrogliomu musí být navíc prokázána i kodelece 1p/19q. Se zavedením nové verze WHO klasifikace z roku 2021 (5. edice) dochází k významným změnám. Na základě průkazu molekulárních biomarkerů se přesouvají některé sporné jednotky morfologicky vyhlížejících adultních low-grade gliomů mezi high-grade gliomy a měly by takto být léčeny. Výsledky molekulárně-genetické analýzy jsou tak nadřazeny nad morfologickým obrazem.

- Pokud je u adultních IDH mutovaných astrocytomů (s absencí nekróz a mikrovaskulárních proliferátů) prokázána homozygotní delece CDKN2A/B, pak se jedná o high-grade gliom. Přítomnost homozygotní delece CDKN2A/B je molekulární marker pro astrocytom WHO grade 4 IDH-mutovaný.
- Pokud není u adultního astrocytárního gliomu prokázána mutace genu IDH (imunohistochemicky a genovým sekvenováním) a je přítomen další molekulární marker jako mutace genu TERT, amplifikace genu EGFR, kombinovaná chromozomální aberace – trisomie 7. a monosomie 10. chromozomu, pak se jedná o glioblastom.

### **OPERACE**

Včasná maximálně bezpečná resekce je základní léčebnou modalitou.

### **RADIOTERAPIE A CHEMOTERAPIE**

Optimální zařazení chemoterapie a radioterapie po chirurgickém výkonu low grade gliomu není jasně definováno. Je známá skupina prognostických faktorů, která identifikuje pacienty s vysokým rizikem maligní transformace, kteří by mohli profitovat z agresivnějšího léčebného přístupu.

*Volba sledování a odklad radioterapie až na dobu případné progresy či recidivy je možná u vybraných pacientů s příznivými prognostickými faktory:*

- při totální resekci, věku <40 let, nízkém riziku (<3 nepříznivé prognostické faktory)

- lze zvážit u inkompletní resekce nebo biopsie u tumorů malé velikosti a nepřítomných symptomech

*Volba okamžité pooperační radioterapie:*

- při inkompletní resekci nebo biopsii, věku  $\geq 40$  let nebo přítomných symptomech (včetně nekontrolované epilepsie),
- při totální resekci a vysokém riziku ( $\geq 3$  nepříznivé prognostické faktory).

\* Nepříznivými prognostickými faktory jsou: věk  $\geq 40$  let, histologicky čistý astrocytom, velikost tumoru  $\geq 6$  cm, tumor překračující střední čáru, neurologický deficit přítomný před operací.

Pacienti s nízkým rizikem (low-risk) mají 0-2 nepříznivé prognostické faktory.

Pacienti s vysokým rizikem (high-risk) mají 3-5 nepříznivých prognostických faktorů.

Shrnutí pooperační léčby:

- sledování (low-risk skupina)
- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (6x PCV)
- konkomitantní chemoradioterapie + adjuvantní chemoterapie s temozolomidem u high-risk oligodendrogliomů (studie CODEL)\*
- adjuvantní radioterapie + chemoterapie (12x temozolomid)
- adjuvantní radioterapie \*

\* Pokud není možno podat režim PCV (vysoké riziko toxicity, nedostupnost cytostatik), lze jako alternativu použít temozolomid, u high-risk low-grade oligodendrogliomů je zatím obecně akceptován režim s konkomitantní chemoradioterapií a adjuvantní chemoterapií s temozolomidem dle Stuppa, i když klinická studie srovnávající Stuppův režim s radioterapií a následným podáním 6 cyklů PCV ještě probíhá (studie CODEL).

U high-risk pacientů nevhodných nebo odmítajících chemoterapii volíme jen radioterapii. Samotná chemoterapie (temozolomid) je možnou variantou pro situace, kdy radioterapie není vhodná (např. objemný nádor, odmítnutí pacientem). Její výsledky jsou ale z pohledu dlouhodobé kontroly onemocnění pravděpodobně horší než u radioterapie.

**A) RADIOTERAPIE**

K upřesnění tumoru, pooperačního lůžka tumoru nebo rezidua tumoru se používají CT, MR FLAIR a MR T2 vážené sekvence. Doporučená dávka je 50,4 – 54 Gy, denní frakcionace 1,8Gy. Při plánování by měla být maximální snaha o snížení dávek na rizikové struktury.

*Specifikace a technické parametry*

Léčba probíhá na lineárním urychlovači fotony 6 MV. Standardní technikou je IMRT, VMAT. Doporučená dávka je 50,4 – 54 Gy, denní frakcionace je 1,8 Gy, 5 dnů v týdnu.

*Lokalizace, simulace a imobilizace*

Poloha pacienta na zádech, paže podél těla. Hlava fixována pomocí termoplastické masky (ORFIT). CT scany po 3 mm. Pro přesnější zakreslení objemů se využívá fúze plánovacího MR a CT vyšetření.

*Definice cílových objemů*

Cílové objemy a rizikové struktury zakreslujeme do structure set „Mozek“

Cílové objemy jsou definovány na základně nálezů na plánovacím MR a CT.

GTV:

- a) po biopsii: T2 (nebo FLAIR) abnormalita na předoperačním MR
- b) po resekci: resekční kavita + T2 (nebo FLAIR) abnormalita na pooperačním MR

CTV: GTV + lem 1,5 cm

PTV: CTV + lem 0,5 cm

Dávka: 54,0 Gy/30 frakcí, denní frakcionace po 1,8 Gy

50,4 Gy/28 frakcí, denní frakcionace po 1,8 Gy

Cílem plánování radioterapie je pokrytí  $\geq 95\%$  objemu PTV  $\geq 95\%$  předepsané dávky

\* v případě, že tumor nebo pooperační reziduum respektuje přirozené bariéry růstu tumoru, neinfiltrovuje rizikové orgány, nemá satelitní ložiska, CTV je redukováno v okolí přirozené bariéryrůstu tumoru. Vzdálenost redukováného CTV vůči rizikovému orgánu:

- a) 0 mm: kosti, optické nervy, chiasma
- b) - 5 mm: mozkový kmen
- c) + 5 mm: komory, falx a tentoriumcerebelli

*Kritické orgány*

Klinický protokol pro zevní radioterapii CNS (viz. radioterapie high-grade gliomy)

## **B) CHEMOTERAPIE**

Režim	Dávka (mg/m <sup>2</sup> )	Způsob podání	Den	Opakování cyklu
Temozolomid	Stuppův režim*	p.o.		
Temozolomid	150-200	p.o.	1.-5.	28 dnů
PCV				
Lomustin	<u>110</u>	<u>p.o.</u>	<u>1.</u>	<u>6 týdnů</u>
Prokarbazin	<u>60</u>	<u>p.o.</u>	<u>8.-21.</u>	
Vincristin	<u>1,4 (max 2 mg)</u>	<u>i.v.</u>	<u>8.,29.</u>	

\* Stuppův režim viz. high grade gliomy

\* vzhledem k výpadku prokarbazinu nutno žádat revizního lékaře o úhradu neregistrovaného léčebného přípravku

## **LÉČBA PROGRESE A RECIDIVY**

Vyčerpat možnosti chirurgie a radioterapie. Paliativní chemoterapii zvažovat u symptomatických onemocnění nebo při známkách anaplastického zvratu.

### **Režimy pro paliativní chemoterapii**

Režim se volí dle předchozí terapie a stavu pacienta. Podává se 6 cyklů nebo do progresse onemocnění.

Režim	Dávka (mg/m <sup>2</sup> )	Způsob podání	Den	Opakování cyklu
Temozolomid	150-200	p.o.	1.-5.	28 dnů
<u>Lomustin (CCNU)</u>	<u>110</u>	<u>p.o.</u>	<u>1.</u>	<u>6 týdnů</u>
<u>Karmustin (BCNU)</u>	<u>80</u>	<u>i.v.</u>	<u>1.-3.</u>	<u>6-8 týdnů</u>
PCV Lomustin Prokarbazin Vincristin	<u>110</u> <u>60</u> <u>1,4 (max 2 mg)</u>	<u>p.o.</u> <u>p.o.</u> <u>i.v.</u>	<u>1.</u> <u>8.-21.</u> <u>8.,29.</u>	<u>6 týdnů</u>

\* vzhledem k výpadku prokarbazinu nutno žádat revizního lékaře o úhradu neregistrovaného léčebného přípravku

### Dispenzarizace

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. Dispenzarizaci provádí onkolog nebo neurochirurg, současně se doporučují pravidelné kontroly na neurochirurgii a u neurologa. Jde o pravidelné a doživotní sledování.

Termíny kontrol: za měsíc po skončení RT (radiační onkolog)

1. a 2. rok každé tři měsíce
3. - 5. rok každých šest měsíců
6. rok a dále 1 x 6-12 měsíců

MR: 1., 4. a 7. měsíc po léčbě

1. – 2. rok každé 3 měsíce
3. – 5. rok každých 6 měsíců
6. rok a dále 1x ročně

### **Anaplastický oligodendrogliom**

U anaplastického oligodendrogliomu vyšetřovat delecii 1p/19q, IDH mutaci. Pozitivní nález potvrzuje diagnózu.

### OPERACE

Včasná maximálně bezpečná resekce je základní léčebnou modalitou. Standardem je provedení pooperační MR do 24-48 hodin od operace pro rozlišení event. rezidua nádoru od pooperačního hematomu a edému.

### RADIOTERAPIE A CHEMOTERAPIE

Režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) – možno zvážit 4× před nebo 6× po radioterapii u anaplastických oligodendrogliomů. Standardně indikována adjuvantní radioterapie je v dávce 60 Gy ve 30 frakcích, denní frakcionace je 2 Gy, 5 dnů v týdnu.\*.

U pacientů po neradikální resekci nebo po biopsii je léčebný režim obdobný.

Samotná radioterapie vhodná jen u pacientů neschopných následné chemoterapie (KI < 60%).

\*Náhradu tohoto postupu za konkomitantní chemoradioterapii a adjuvantní chemoterapii s temozolomidem (Stuppův režim) řeší studie CODEL. I když nejsou k dispozici finální výsledky studie, režim s adjuvantním temozolomidem (s/bez konkomitantního podání) je dnes akceptovanou variantou pro pacienty nevhodné pro režim PCV nebo při jeho nedostupnosti (prokarbazin, lomustin).

## LÉČBA PROGRESE A RECIDIVY

Postup se volí podle věku, celkového stavu, primární histologie, předchozí odpovědi na léčbu, doby od původní diagnózy a operace, rozsahu recidivy. U lokálních recidiv je na prvním místě chirurgie, u inoperabilních paliativní systémová léčba, v některých případech ev. reiradiace. Volbu léčebné modalit je vhodné řešit multidisciplinárně na neurochirurgicko-onko semináři. V řadě případů není další protinádorová léčba indikována a na místě je symptomatická a ošetrovatelská péče.

### A) RADIOTERAPIE

#### Pooperační a kurativní radioterapie

K upřesnění pooperačního lůžka tumoru nebo rezidua tumoru se používají T1 s kontrastem, FLAIR a T2 a vážené sekvence předoperačního a pooperačního MR vyšetření.

#### *Specifikace a technické parametry*

Léčba probíhá na lineárním urychlovači fotony 6 MV. Standardní technikou je IMRT., VMAT. Doporučená dávka je 60 Gy, frakcionace 2 Gy 5 dnů v týdnu.

#### *Lokalizace, simulace a imobilizace*

Poloha pacienta na zádech, paže podél těla. Hlava fixována pomocí termoplastické masky (ORFIT). CT scany po 3 mm. Pro přesnější zakreslení objemů se využívá fúze plánovacího MR a CT vyšetření.

#### *Definice cílových objemů*

Cílové objemy a rizikové struktury zakreslujeme do structure set „Mozek 60“

Cílové objemy jsou definovány na základě nálezů na pooperačním MR, ideálně ně starším než 2 týdny. Předoperační MR je vhodné ke korelaci nálezů. K zakreslení se využívají T1+T2/FLAIR MR sekvence.

GTV: abnormalita na T1+T2/FLAIR sekvencích, přičemž objem musí zahrnovat pooperační reziduum a pooperační kavitu

CTV: GTV + 2cm

\* v případě, že tumor nebo pooperační reziduum respektuje přirozené bariéry růstu tumoru, neinfiltrovuje rizikové orgány, nemá satelitní ložiska, CTV je redukováno v okolí přirozené bariéry růstu tumoru.

Vzdálenost redukováného CTV vůči rizikovému orgánu:

- d) 0 mm: kosti, optické nervy, chiasma
- e) - 5 mm: mozkový kmen
- f) + 5 mm: komory, falx a tentorium cerebelli

PTV: CTV + 0,5cm

Cílem plánování radioterapie je pokrytí  $\geq 95\%$  objemu PTV  $\geq 95\%$  předepsané dávky

### Paliativní radioterapie

Indikována pro pacienty se závažnými interkurentními chorobami, ve špatném celkovém stavu (ale schopného spolupráce na ozařovně).

GTV: tumor, reziduum tumoru nebo lůžko tumoru

CTV: GTV + 2,0 cm

\* v případě, že tumor nebo pooperační reziduum respektuje přirozené bariéry růstu tumoru, neinfiltruje rizikové orgány, nemá satelitní ložiska, CTV je redukováno v okolí přirozené bariéry růstu tumoru. Vzdálenost redukováného CTV vůči rizikovému orgánu:

- a) 0 mm: kosti, optické nervy, chiasma
- b) - 5 mm: mozkový kmen
- c) + 5 mm: komory, falx a tentoriumcerebelli

PTV: CTV + 0,5 cm

Dávka a frakcionace je volena individuálně:

40,05 Gy/15 frakcí

34,0 Gy/10 frakcí

50,0 Gy/20 frakcí

### *Kritické orgány*

Klinický protokol pro zevní radioterapii CNS (viz. radioterapie high-grade gliomy)

### Reiradiace

Indikaci reiradiace je třeba individuálně a pečlivě zvážit. Důležité je, v jaké oblasti recidiva vznikla, jaký je celkový stav pacienta, jaká byla předchozí aplikovaná dávka záření a jakou dávku z předchozí radioterapie obdržela oblast mozku se současnou recidivou, kritické orgány a struktury. Dávka a frakcionace je volena individuálně.

## B) CHEMOTERAPIE

### Adjuvantní chemoterapie

- (neo)adjuvantní chemoterapie s PCV (4× před nebo 6× po radioterapii)

### **PCV (EORTC 26951)**

prokarbazin	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	8.-21.	
CCNU - lomustin	110 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1.	
Vinkristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> (max. 2 mg)	i.v.	8., 29.	à 6 týdnů.

\* vzhledem k výpadku prokarbazinu nutno žádat revizního lékaře o úhradu neregistrovaného léčebného přípravku

### Paliativní chemoterapie

Režim se volí dle předchozí terapie a stavu pacienta. Podává se 6 cyklů nebo do progresse onemocnění.

Režim	Dávka (mg/m <sup>2</sup> )	Způsob podání	Den	Opakování cyklu
Temozolomid	150-200	p.o.	1.-5.	28 dnů
<u>Lomustin (CCNU)</u>	<u>110</u>	<u>p.o.</u>	<u>1.</u>	<u>6 týdnů</u>
<u>Karmustin (BCNU)</u>	<u>80</u>	<u>i.v.</u>	<u>1.-3.</u>	<u>6-8 týdnů</u>
PCV Lomustin Prokarbazin Vincristin	<u>110</u>	<u>p.o.</u>	<u>1.</u>	<u>6 týdnů</u>
	<u>60</u>	<u>p.o.</u>	<u>8.-21.</u>	
	<u>1,4 (max 2 mg)</u>	<u>i.v.</u>	<u>8.,29.</u>	

### **Dispenzarizace**

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. Dispenzarizaci provádí onkolog, současně se doporučují pravidelné kontroly na neurochirurgii a u neurologa. Jde o pravidelné a doživotní sledování.

Termíny kontrol: za měsíc po skončení RT (radiční onkolog)

1. a 2. rok každé tři měsíce
3. - 5. rok každých šest měsíců
6. rok a dále 1 x 6-12 měsíců

MR: 1., 4. a 7. měsíc po léčbě

1. – 2. rok každé 3 měsíce
3. – 5. rok každých 6 měsíců
6. rok a dále 1x ročně

### ***Anaplastický astrocytom***

Dle 5. edice WHO klasifikace, která vyšla v roce 2021, je jasně odlišen astrocytom G4 (IDH mutovaný, dříve sekundární glioblastom) od glioblastomu (IDH nemutovaný). Anaplastického astrocytomu se doporučuje vyšetřovat delecí 1p/19q, IDH mutaci ((IDH mutace a non-kodelece 1p/19q).

### **OPERACE**

Včasná maximálně bezpečná resekce je základní léčebnou modalitou.

### **RADIOTERAPIE A CHEMOTERAPIE**

U anaplastických astrocytomů G3 bylo potvrzeno prodloužení celkového přežití v rameni s adjuvantní chemoterapií (12 cyklů TMZ) po provedené radioterapii. Pozitivní efekt adjuvantní chemoterapie s temozolomidem byl prokázán jen u IDH mutovaných anaplastických astrocytomů G3.

U astrocytomů G4 není dnes jednoznačný konsensus stran konkomitantní fáze Stuppova režimu. Vzhledem k absenci dat z klinických studií je zatím vhodné zvažovat plný Stuppův režim.

Pro pacienty neschopné kombinace radioterapie a chemoterapie je možno indikovat samotnou radioterapii, ev. samotnou chemoterapii při metylaci MGMT

#### Shrnutí pooperační léčby:

- radioterapie + adjuvantní temozolomid (12x)
- konkomitantní chemoradioterapie a adjuvantní chemoterapie s temozolomidem
- samostatná radioterapie (KI < 60 %)
- chemoterapie temozolomid při metylaci MGMT (KI < 60 %)

## ***Glioblastoma multiforme***

Léčebná strategie je řešena s přihlédnutím ke všem rizikovým faktorům: KPS <70%, interkurentní komorbidita, věk nad 70 let, multifokální postižení, rozsah nádoru, uložení nádoru a jeho operabilita. Metodou volby je chirurgický výkon, přičemž radikalita výkonu je rozhodujícím prognostickým faktorem. Standardem je provedení pooperační MR do 24-48 hodin od operace pro rozlišení event. rezidua nádoru od pooperačního hematomu a edému.

### **1. Primární léčba**

#### Pacienti s KPS $\geq$ 70% a věku $\leq$ 70let

- radikální radioterapie s konkomitantní chemoterapií temozolomidem a adjuvantní chemoterapií temozolomidem

**TTF (tumor treating fields):** komerčním jménem Optune<sup>TM</sup> je schválenou antimitotickou léčbou pro pacienty s nově diagnostikovaným či rekurentním glioblastomem. Vhodné pro pacienty s multifokálním glioblastomem, který podstupují radikální chemoradioterapii s plánovanou adjuvantní chemoterapií temozolomidem. Aktuálně léčba není hrazena z veřejného zdravotního pojištění, proto zatím nelze považovat TTF za standardně dostupnou léčebnou metodu v ČR.

#### Pacienti s KPS > 70% a věku >70let

Léčebný postup je sestaven individuálně s přihlédnutím na rizikové faktory, celkový stav, a stav metylace promotoru MGMT. U pacientů s absencí metylace promotoru MGMT je zpravidla indikována samotná pooperační radioterapie, vhodné zvážit šetrnější stejně účinné hypofrakcionované režimy. Pro pacienty s metylací promotoru MGMT volíme mezi hypofrakcionovanou 3týdenní radioterapií s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (Perryho režim) nebo samotnou chemoterapií s temozolomidem.

Pokud pacient není vhodný k chemoterapii, tak indikujeme hypofrakcionovanou radioterapii.

#### Pacienti s KPS < 70%

- individuálně s přihlédnutím na všechny rizikové faktory:
  - a) samostatná radioterapie – standardní nebo hypofrakcionovaná
  - b) paliativní chemoterapie
  - c) symptomatická léčba

### **2. Léčba progresu nebo recidivy**

Postup se volí s přihlédnutím na věk, celkový stav, předchozí odpovědi na léčbu, doby od původní diagnózy a operace, rozsahu recidivy. U lokálních recidiv je na prvním místě chirurgie, u inoperabilních paliativní systémová léčba, v některých případech ev. reiradiace. Volbu

léčebné modalitě je vhodné řešit multidisciplinárně na neurochirurgicko-onko semináři. V řadě případů není další protinádorová léčba indikována a na místě je symptomatická a ošetrovatelská péče.

## A) RADIOTERAPIE

### Radikální radioterapie

#### *Specifikace a technické parametry*

Léčba probíhá na lineárním urychlovači fotony 6 MV. Standardní technikou je VMAT nebo IMRT. Doporučená dávka je 60 Gy, frakcionace 2 Gy 5 dnů v týdnu.

#### *Lokalizace, simulace a imobilizace*

Poloha pacienta na zádech, paže podél těla. Hlava fixována pomocí termoplastické masky (ORFIT). CT scany po 3 mm. Pro přesnější zakreslení objemů se využívá fúze MR vyšetření (ideálně ne staršího než 14 dní) a plánovacího CT.

#### *Definice cílových objemů*

Cílové objemy a rizikové struktury zakresluje do StructureSet „Mozek 60“ (CTV, PTV), případně do StructureSet „Mozek“ (CTV 1,2; PTV 1,2)

Cílové objemy jsou definovány na základě nálezů na MR vyšetření, ideálně ne starším než 14 dní. Předoperační MR je vhodné ke korelaci nálezů. Plánování a zakreslení je dle ESTRO-ACROP doporučení.

GTV: pooperační kavita a pooperační reziduum (abnormalita na postkontrast. T1 MR sekvenci). U pacientu se sekundárním glioblastomem zahrnout i hyperintenzivní abnormalitu na T2/FLAIR sekvencích.

CTV: GTV + 2cm

\* v případě, že tumor nebo pooperační reziduum respektuje přirozené bariéry růstu tumoru, neinfiltrovuje rizikové orgány, nemá satelitní ložiska, CTV je redukováno v okolí přirozené bariéry růstu tumoru. Vzdálenost redukováného CTV vůči rizikovému orgánu:

- d) 0 mm: kosti, optické nervy, chiasma
- e) - 5 mm: mozkový kmen
- f) + 5 mm: komory, falx a tentorium cerebelli

PTV: CTV + 0,5cm

## Kritické orgány

### Klinický protokol pro zevní radioterapii CNS

#### Plan Objective Details

Primary	Prescription		Fraction Dose [Gy]	Total Dose [Gy]
✓	PTV	Mean dose is	2.000	60.000
	PTV	At least 95 % receives more than	1.900	57.000
	Brain stem	At most 0 % receives more than	1.800	54.000
	BS + 5 mm	At most 0 % receives more than	2.000	60.000
	Chiasma	At most 0 % receives more than	1.833	55.000
	Optic Nerve L	At most 0 % receives more than	1.833	55.000
	Optic Nerve R	At most 0 % receives more than	1.833	55.000
	Lens L	At most 0 % receives more than	0.233	7.000
	Lens R	At most 0 % receives more than	0.233	7.000
	Eye L	At most 0 % receives more than	1.500	45.000
	Eye R	At most 0 % receives more than	1.500	45.000
	hippocampus+5mm	At most 0 % receives more than	0.533	16.000
	hippocampus+5mm	Mean dose is less than	0.417	12.500
	pituitary gland	At most 0 % receives more than	1.667	50.000
	cochlea L	At most 0 % receives more than	1.500	45.000
	cochlea R	At most 0 % receives more than	1.500	45.000
	Spinal cord	At most 0 % receives more than	1.500	45.000
	Lacrimonal L	At most 0 % receives more than	1.333	40.000
	Lacrimonal R	At most 0 % receives more than	1.333	40.000
	Retina L	At most 0 % receives more than	1.667	50.000
	Retina R	At most 0 % receives more than	1.667	50.000

#### Plan Measure Details

Structure	Measure	Criterion	Target Value
Brain stem	D1.00cc [Gy]	is less than	59.00
BS + 5 mm	D1.00cc [Gy]	is less than	59.00
hippocampus+5mm	D98.00 [Gy]	is less than	9.00
Brain	V60.00Gy [% of volume]	is less than	33.00

## Paliativní radioterapie

Indikována pro pacienty se závažnými interkurentními chorobami, ve špatném celkovém stavu (ale schopného spolupráce na ozařovně).

GTV: tumor, reziduum tumoru nebo lůžko tumoru

CTV: GTV + 2,0 cm

\* v případě, že tumor nebo pooperační reziduum respektuje přirozené bariéry růstu tumoru, nefiltruje rizikové orgány, nemá satelitní ložiska, CTV je redukováno v okolí přirozené bariéry růstu tumoru. Vzdálenost redukováného CTV vůči rizikovému orgánu:

- 0 mm: kosti, optické nervy, chiasma
- 5 mm: mozkový kmen
- + 5 mm: komory, falx a tentorium cerebelli

PTV: CTV + 0,5 cm

Dávka a frakcionace je volena individuálně:

40,05 Gy/15 frakcí

34,0 Gy/10 frakcí

50,0 Gy/20 frakcí

## A) CHEMOTERAPIE

### Konkomitativní chemoterapie - temozolomid (TMZ)

TMZ se podává perorálně v dávce 75 mg/m<sup>2</sup> denně (7 dnů v týdnu) po dobu radioterapie. Podávání TMZ může pokračovat po celou dobu 42 dnů souběžné fáze (až do 49 dnů), jestliže jsou splněny všechny následující podmínky:

- absolutní počet neutrofilů (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- počet trombocytů  $\geq 100 \times 10^9/l$
- všeobecná kritéria toxicity (CTC – common toxicity criteria) nehematologické toxicity  $\leq$  stupeň 1 (s výjimkou alopecie, nevolnosti a zvracení).

Během léčby kontrola krevního obrazu 2x týdně. Podávání TMZ by mělo být během souběžné léčby s radioterapií dočasně přerušeno při poklesu trombocytů pod 130 tisíc/mm<sup>3</sup>, nebo trvale ukončeno při poklesu trombocytů pod 50 tisíc/mm<sup>3</sup>.

U pacientů, u kterých byl podáván TMZ celkem 42 dnů bylo v pilotní studii zjištěno zvýšené riziko vzniku pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Proto je nutné zvážit u pacientů užívajících TMZ, zvláště v kombinaci s dexamethasonem a nižšími hodnoty leukocytů, profylaxi PCP aplikací kombinace sulfamethoxazolu a trimethoprimu (např. Biseptol tbl., Cotrimoxazol tbl.).

### Adjuvantní chemoterapie – temozolomid (TMZ)

Čtyři týdny po ukončené chemoradioterapii se TMZ podává v 6 cyklech monoterapeutické léčby. Dávka je 150-200 mg/m<sup>2</sup> jednou denně po dobu 5 dnů, interval 28 dní. Začínáme s dávkou 150mg/m<sup>2</sup>, při dobré toleranci navyšujeme dávku ve 2. cyklu na 200mg/m<sup>2</sup>.

### Paliativní chemoterapie

Režim se volí dle předchozí terapie a stavu pacienta. Podává se 6 cyklů nebo do progresu onemocnění.

Režim	Dávka (mg/m <sup>2</sup> )	Způsob podání	Den	Opakování cyklu
Temozolomid	150-200	p.o.	1.-5.	28 dnů
<u>Lomustin (CCNU)</u>	<u>110</u>	<u>p.o.</u>	<u>1.</u>	<u>6 týdnů</u>
<u>Karmustin (BCNU)</u>	<u>80</u>	<u>i.v.</u>	<u>1.-3.</u>	<u>6-8 týdnů</u>
PCV				
Lomustin	<u>110</u>	<u>p.o.</u>	<u>1.</u>	<u>6 týdnů</u>
Prokarbazin	<u>60</u>	<u>p.o.</u>	<u>8.-21.</u>	
Vincristin	<u>1,4 (max 2 mg)</u>	<u>i.v.</u>	<u>8.,29.</u>	

### Paliativní radioterapie

Indikaci reiradiace je třeba individuálně a pečlivě zvážit. Důležité je, v jaké oblasti recidiva vznikla, jaký je celkový stav pacienta, jaká byla předchozí aplikovaná dávka záření a jakou dávku z předchozí radioterapie obdržela oblast mozku se současnou recidivou, kritické orgány a struktury. Dávka a frakcionace je volena individuálně.

## **Dispenzarizace**

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. Dispenzarizaci provádí onkolog, současně se doporučují pravidelné kontroly na neurochirurgii a u neurologa. Jde o pravidelné a doživotní sledování.

Termíny kontrol: za měsíc po skončení RT (radiční onkolog)

1. a 2. rok každé tři měsíce

3. - 5. rok každých šest měsíců

6. rok a dále 1 x 612 měsíců možná i dispenzarizace pouze cestou praktického

lékaře nebo příslušného specialisty

MR: 1., 4. a 7. měsíc po léčbě

1. – 2. rok každé 3 měsíce

3. – 5. rok každých 6 měsíců

6. rok a dále 1x ročně

## **Meningeomy**

Meningeomy dělíme podle histologie a biologického chování na benigní meningiom (GI), atypický meningeom (GII), který má určité známky histologické malignity s vyšším rizikem rekurence, a anaplastický meningeom (G III) jevíci jednoznačné známky malignity (viz WHO klasifikace 2016). Léčebná strategie se volí podle věku, celkového stavu, histologie, velikosti nádoru, uložení nádoru, symptomatologie, předchozí terapie. Základní léčebnou modalitou je chirurgický výkon. V rámci anamnézy se dotazovat na předchozí ozáření kránie a užívání hormonálních preparátů (cyproteronacetat). Cyproterone acetát se předepisuje v léčbě hirsutismu, akné, seborei, alopecie, či u transexuálních pacientů, samotné vysazení hormonální léčby může vést ke stabilizaci onemocnění.

### **STRATEGIE LÉČBY**

#### **1. Asymptomatický**

a) Sledování s pravidelným klinickým a MR vyšetřením

- velikost pod 25mm, kalcifikace na CT, hyposignální na MR

b) Resekce nebo primární radioterapie

- velikost  $\geq 40\text{mm}$ , nebo růst  $\geq 20\%$  za rok u tumorů do velikosti 25mm, nebo růst  $\geq 1\text{cm}^3$  za rok u tumorů velikosti  $\geq 25\text{mm}$

#### **2. Symptomatický - resekce nebo primární radioterapie**

##### **A) CHIRURGIE**

Snaha o maximální radikální resekci s minimálním pooperačním neurologickým deficitem. Hodnocení rozsahu resekce dle Simpsonových kritérií od grade I (radikální resekce) až V (biopsie), což umožňuje predikovat symptomatickou recidivu v 10 letech, od 10% do 100%, bez ohledu na histologii.

## B) RADIOTERAPIE

### Primární radioterapie

Primární radikální radioterapie může být nabídnuta, pokud je typické zobrazení na MR/CT a resekce není možná. Indikace primární radioterapie se probírá na multidisciplinárním kabinetu. Primární radioterapie je indikována u obtížně chirurgických řešitelných tumorů spojených s rizikem pooperační morbidity a mortality a také v léčbě reziduálních a rekurentních tumorů. Preferuje se technika stereotaktické radiochirurgie SRS nebo frakcionovaná stereotaktická radioterapie SRT. V případě kontraindikace SRS nebo SRT lze aplikovat frakcionovanou zevní radioterapii.

Primární radikální stereotaktické ozáření indikuje lékař aplikující léčbu. Vhodné pacienty prezentuje ošetřující lékař a odesílá žádost o konzultaci na dané pracoviště.

Odd. stereotaktické a radiační neurochirurgie - Gama nůž, Nemocnice na Homolce

Tel. +420 257 272 917 (Po-Pá 7-15 hod), Fax. +420 257 272 972

Mail: gama@homolka.cz

### Primární frakcionovaná radioterapie

#### *Specifikace a technické parametry*

Léčba probíhá na lineárním urychlovači fotony 6MV. Standardní technikou je 3D-CRT nebo IMRT.

#### *Lokalizace, simulace a imobilizace*

Poloha pacienta na zádech, paže podél těla. Hlava fixována pomocí termoplastické masky (ORFIT). CT scany po 3 mm. Pro přesnější zakreslení objemů se využívá fúze plánovacího MR s plánovacím CT.

#### Definice cílových objemů

Cílové objemy a rizikové struktury zakresluje do structure set „Mozek 60“

Cílové objemy jsou definovány na základně plánovacího MR a CT vyšetření.

### **Meningeom grade I**

#### *Cílové objemy*

GTV: tumor

CTV: GTV + lem 0,5 cm

PTV: CTV + lem 0,5 cm

#### *Dávka a frakcionace*

45,0 Gy/25 frakcí

54,0 Gy/30 frakcí

### **Meningeom grade II**

#### *Cílové objemy*

GTV: tumor

CTV: GTV + lem 1-2,0 cm

(CTV je redukováno v okolí přirozené bariéry růstu tumoru o 0,5cm)

PTV: CTV + lem 0,5 cm

#### *Dávka a frakcionace*

60,0 Gy/30 frakcí

54,0 Gy/30frakcí

### **Meningeom grade III**

#### *Cílové objemy*

GTV: tumor

CTV: GTV + lem 2,0 cm

(CTV je redukováno v okolí přirozené bariéry růstu tumoru o 1 cm)

PTV: CTV + lem 0,5 cm

#### *Dávka a fracionace*

60,0 Gy/30 frakcí

#### *Kritické orgány*

Klinický protokol pro zevní radioterapii CNS (viz. kapitola high-grade gliomy)

### Adjuvantní radioterapie

Adjuvantní radioterapie po radikální nebo subtotální resekci pro meningeom grade 3 nebo po subtotální resekci pro rekurentní meningeom grade 2.

#### *Cílové objemy*

GTV: lůžko tumoru + ev. reziduum

CTV: GTV + 2,0 cm

(CTV je redukováno v okolí přirozené bariéry růstu tumoru o 1 cm)

PTV: CTV + lem 0,5 cm

#### *Dávka a fracionace*

54,0 Gy/30frakcí – meningeom grade 1-2

60,0 Gy/30frakcí – meningeom grade 3

#### *Kritické orgány*

Klinický protokol pro zevní radioterapii CNS (viz. kapitola high-grade gliomy)

### Dispenzarizace

Pravidelná a doživotní. Dispenzarizaci provádí dle léčebné strategie neurochirurg, onkolog nebo neurolog. Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.

Termíny kontrol po léčbě radioterapií:

za měsíc po skončení RT (radiační onkolog)

1. a 2. rok každých 6 měsíců

3. rok a dále 1 x ročně

MR mozku: za 3 měsíce po léčbě

1. a 3. rok každých 6 měsíců

4. rok a dále 1x ročně

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf)
- Stupp R, et al.; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii93-101.
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- **Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016):** <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>