

Obravnava bolnika z nizkomaligim gliomom

Uroš Smrdel in Tadej Strojnik

Uvod

Nizkomaligni gliomi so razmeroma redki tumorji (incidenca 1,4/1.000.000), ki prizadenejo predvsem mlajšo populacijo. Čeprav niso zelo agresivni in je njihovo biološko obnašanje indolentno, pa so zaradi infiltrativnega tipa rasti, razen pilocitnega astrocitoma, neozdravljivi. V obravnavi bolnikov z nizkomaligimi gliomi gradusa II je še vedno več dilem, ki zajemajo vse načine zdravljenja – kirurškega, sistemskega in predvsem radioterapijo – zaradi česar je odločitev o najprimernejšem zdravljenju težka. Evropski združenji EFNS in EANO sta zato v letu 2010 izdali smernice za obravnavo teh bolnikov (1). V svojem prispevku želimo predstaviti možnosti njihove obravnave.

Klasifikacija in histopatologija

Med nizkomaligne gliome gradusa II (NMG) glede na klasifikacijo WHO spadajo 3 skupine tumorjev: astrocitomi, oligodendrocitomi in oligoastrocitomi. Razlikovanje med njimi je težko, še posebno pri oligoastrocitomih.

Glede na morfologijo lahko astrocitome razdelimo na fibrilarno, gemistocitno in protoplazmatsko obliko. Najpogostejša je fibrilarna, za katero sta značilna uniformna celična populacija z blago do zmerno atipijo in fibrilarni matriks. Za gemistocitno obliko so značilne celice z napihnjeno citoplazmo in ekscentričnimi jedri, ki predstavljajo več kot 20 % celic. Ti bolniki imajo pomembno slabšo prognozo.

Pri oligodendrogliomih je prognoza bolnikov boljša kot pri astrocitomih. Zanje so značilni zmerna celularnost, satast vzorec, ki ga tvori perinuklearni halo, občasno pojavljanje celic z močno eozinofilno citoplazmo ter mreža kapilar in kalcinacije.

Molekularna diagnostika

V zadnjih letih so raziskave odkrile več o specifičnih spremembah, ki nastajajo v procesu tumorogeneze, predvsem na področju genetskih sprememb in označevalcev proliferacije (indeks Ki-67). Kombinirana izguba homozigotnosti za 1p19q je pri astrocitnih tumorjih redka, pojavlja pa se pri 80 % oligodendrogliomov in je ključna pri njihovi diagnozi (2) na podlagi genetskih sprememb. Mutacija IDH1 se pojavlja tako pri astrocitomih kot pri oligodendrogliomih (75 in 80 %). Več označevalcev še klinično raziskujejo (3).

Oligoastrocitome lahko diagnosticiramo le glede na obe astrocitni in oligodendrocitni komponenti, je pa variabilnost diagnoze med patologi zelo izrazita.

Predstavitev

Bolniki z NMG so značilno mlajši od bolnikov z visokomaligimi gliomi (VMG). Vodilni simptom so epileptični napadi

(do 90 %), njihovo pojavljanje pa je povezano z lokacijo tumorja in oligodendrocitno komponento. Neobičajni so nevrološki deficiti in znaki zvišanega intrakranialnega tlaka, ravno tako tudi močnejši glavoboli.

Diagnostični postopki

Klasična diagnostična postopka pri bolniku z NMG sta nevrološki pregled in slikovna diagnostika. Izvidi nevrološkega pregleda so lahko takrat, ko bolnik nima epileptičnega napada, v mejah normale.

Slikovnodijagnostične metode

V slikovni diagnostiki je navadno prva preiskava računalniška tomografija (CT), sledi pa ji magnetnoresonančna preiskava (MRI) (4), ki se uporablja pri načrtovanju biopsije in pri diferencialni diagnozi, lahko v kombinaciji s spektroskopijo. Novejše preiskovalne metode z MRI (dinamične kontrastne preiskave in difuzija) lahko pomagajo pri diagnozi, vendar je ne moremo postaviti le na njihovi podlagi.

Izotopne preiskave imajo v diagnostiki tumorjev osrednjega živčevja le omejeno vrednost. Najširše dostopna preiskava (PET z 18-fluorodeoksiglukoza, FDG) ima zaradi močne bazalne presnove glukoze v osrednjem živčevju le omejeno vrednost. PET z metioninom 11C dobro korelira s proliferacijo tumorskih celic, ni pa širše dostopen. Tudi pri nas se pojavlja možnost uporabe novih sledilcev (tracerv), kot je 18-fluoro-L-timidin, katerega uporabnost pa je verjetno omejena na tumorje višjega gradusa.

Terapevtski postopki

Antiepileptiki

Bolniki s simptomatsko epilepsijo potrebujejo takojšnje antiepileptično zdravljenje. Ta podaljša čas do napada pri bolnikih, ki so imeli en sam epileptični napad, izboljša kakovost življenja in zmanjša število resnih zapletov.

Pri bolnikih brez epileptičnih napadov ni indikacije za profilaktično antiepileptično zdravljenje (5).

Kirurgija

Osnovna zdravljenje NMG je kirurško. Namen je diagnostičen (tkivo za histopatološko diagnozo) in terapevtski.

Makroskopska resekcija izboljša nadzor epilepsije, poleg tega pa po makroskopsko popolni resekciji dodatno zdravljenje večinoma ni potrebno.

Nejasen je vpliv obsega resekcije na skupno preživetje in preživetje brez ponovitve bolezni. Večina avtorjev podpira

ekstenzivne resekcije (6), pri katerih se radikalnost ocenjuje glede na operaterjev vtis med operacijo. Ne glede na tehnike, operacije in slikovno diagnostiko pa ocenjujejo, da je popolno resekcijo možno opraviti pri največ 36 % bolnikov. Pri teh bolnikih RTOG 9802 poroča o 93-odstotnem 5-letnem preživetju in o 52-odstotnem napredovanju bolezni v 5 letih po operaciji.

Možnosti kirurškega zdravljenja so stereotaktična biopsija, klasične mikrokirurške tehnike ter tudi operacija v zbuženem stanju in ob stimulaciji.

Radioterapija

Zdravljenje z radioterapijo je učinkovito. Študija EORTC 22845 je dokazala izboljšanje preživetja brez ponovitve bolezni (7). Vendar pa radioterapija ni podaljšala skupnega preživetja. S tem zdravljenjem se lahko izboljša nadzor simptomov, vendar pa se poveča incidenca neželenih učinkov radioterapije.

Pogostost neželenih učinkov je povezana s prostornino obsevanih možganov. Pri sodobnih tehnikah se je zmanjšala, še vedno pa rezultati nevrokognitivnega spremljanja kažejo, da bolniki, ki niso prejeli radioterapije, bolje opravljajo naloge. Pri obsevanih bolnikih se poslabšajo predvsem pozornost, eksekutivne funkcije in hitrost obdelave informacij. Kot standardni test se je doslej uporabljal predvsem Mini Mental test, ki pa včasih slabo zazna lažje kognitivne okvare.

Sistemska zdravljenje

Pri bolnikih z NMG se je kemoterapija uporabljala predvsem ob napredovanju bolezni po kirurškem in radioterapevtskem zdravljenju.

Največ podatkov imamo o kemoterapiji pri oligodendrogliomih, predvsem o kemoterapiji po shemi PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) in kemoterapiji s temozolomidom. Po napredovanju bolezni lahko dosežemo do 62 % objektivnih odgovorov, učinek pa traja 1 do 2 leti (8). Temozolomid povzroča manj toksičnih sopojavov. Tudi pri bolnikih, pri katerih s slikovnimi preiskavami nismo prikazali objektivnega učinka, se pogosto opaža klinično izboljšanje z boljšim nadzorom simptomov.

Nekatere študije so kemoterapijo uporabljale kot začetno zdravljenje pri bolnikih po nepopolni resekciji in brez radioterapije (9). Večinoma so bili doseženi delni in minimalni odgovori. Do maksimalnega odgovora je lahko minilo tudi več kot 2 leti. Pri simptomatskih bolnikih vse študije opisujejo klinično izboljšanje. Število odgovorov in njihovo trajanje sta povezana z izgubo homozigotnosti 1p19q (10).

Podporno zdravljenje

Bolniki z NMG potrebujejo kortikosteroidno zdravljenje redkeje kakor bolniki z VMG. Če po nekaj dneh kortikosteroidi ne učinkujejo, je treba zdravljenje končati. Vsi bolniki, ki prejemajo kortikosteroide, potrebujejo tudi zaviralce protonske črpalke, pri podaljšanem jemanju pa tudi profilakso pred osteoporozo.

Glede na naravo in prognozo bolezni je lahko potrebna psihoonkološka obravnava. Občasno bolniki potrebujejo

zdravljenje z zdravili (anksiolitiki, antidepresivi, hipnotiki) ali pa psihoterapevtsko obravnavo (konzultacije, sprostitvene tehnike, vedenjsko-kognitivna terapija) (11).

Glede na nevrološke okvare je občasno potrebna napotitev na rehabilitacijo. Večina bolnikov potrebuje oceno zmožnosti za poklicno rehabilitacijo.

Spremljanje bolnika brez dodatnih intervencij

Pri bolnikih, pri katerih lezijo v osrednjem živčevju odkrijejo po naključju, je ena od možnosti tudi odložena kirurgija, kar pomeni, da bolnika spremljamo do pojava simptomov ali do radioloških znakov napredovanja bolezni. Do sedaj sicer ni bila opravljena nobena randomizirana študija, ki bi ta pristop primerjala z agresivnejšim (12).

Spremljanje

Po končanem zdravljenju ali če smo se pri bolniku odločili za spremljanje, bolnik opravi preiskavo z MRI na 3 mesece, pozneje pa na 6 mesecev.

Bolnika na 3 do 6 mesecev spremlja operater, nevrolog ali onkolog, po 5 letih brez ponovitve pa ima redne letne kontrole pri onkologu.

Sklep

Zdravljenje nizkomalignih gliomov je kljub na novim smernicam, ki obravnavajo kirurško zdravljenje in predvsem radioterapijo, še vedno kontroveržno. Čeprav smernice kot zlati standard predlagajo popolno resekcijo, je ta pri večini bolnikov nemogoča. Ravno tako ostaja vprašanje, kdaj začeti radioterapijo. Za zdaj se sistemska zdravljenje še ne uporablja rutinsko. Predvsem pa je treba pri teh bolnikih v obravnavo vključiti tudi druge stroke (socialna služba, klinični psihologi oz. nevropsihologi in rehabilitacijske službe).

Predlogi za obravnavo bolnika z NMG

- Diagnoza je postavljena glede na klasifikacijo WHO.
- Preiskava, na podlagi katere se odločamo za zdravljenje, je MRI z uporabo kontrastnega sredstva.
- MRS se uporablja predvsem v dvomljivih primerih (ločitev od neneoplastične lezije).
- Radioizotopne preiskave se pred prvim zdravljenjem ne uporabljajo rutinsko.
- Pri bolnikih brez simptomatske epilepsije ne uporabljamo antiepileptične zaščite.
- Antiepileptike uporabljamo po prvem epileptičnem napadu.
- Pri bolnikih, pri katerih je načrtovana tudi kemoterapija, uporabljamo antiepileptike, ki ne vplivajo na toksičnost oz. presnovo kemoterapevtikov.
- Prvo zdravljenje NMG predstavlja kirurgija, cilj operacije pa je popolna ali skoraj popolna odstranitev tumorja ob minimalni komorbiditeti.
- Po potrebi pred kirurškim zdravljenjem opravimo še funkcionalni MRI, o čemer presodita nevrolog in nevrokirurg.
- Če odstranitev tumorja ni mogoča, je treba pri bolniku z biopsijo dobiti vzorec tkiva za histopatološko diagnozo.
- Pri starejših bolnikih, bolnikih z nepopolno resekcijo ali nevrološko simptomatiko je indicirano dodatno

zdravljenje (kadar koli v poteku bolezni), in sicer navadno radioterapija, lahko pa tudi kemoterapija.

- Radioterapija je 3d-konformna radioterapija (lahko IMRT), skupni odmerek sevanja pa je od 50,4 do 54 Gy v 28 do 30 odmerkih.
- Mlajši bolniki, bolniki z dobro resekcijo in oligodendrocitno histologijo ne potrebujejo dodatnega zdravljenja, vendar jih je treba spremljati.
- Kemoterapija se uporablja pri bolnikih, pri katerih se bolezen ponovi, ali pa tudi kot dodatno zdravljenje po operaciji.
- Spremljanje se izvaja z MRI s kontrastnim sredstvom, ob sumu, da gre za ponovitev bolezni, pa lahko uporabljamo tudi MRS ali PET CT s FDG.
- Bolniki z NMG potrebujejo nevropsihološko testiranje pred zdravljenjem, med njim in med spremljanjem.
- Ob zdravljenju je potrebna še rehabilitacija (kognitivna, po potrebi fizikalna).

Viri

1. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. *Eur J Neurol*. 2010 Sep; 17 (9): 1124–33.
2. Kraus JA, Koopmann J, Kaskel P, et al. Shared allelic losses on chromosomes 1p and 19q suggest a common origin of oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995 Jan; 54 (1): 91–5.
3. Stojnik T, Kavalari R, Zajc I, Diamandis EP, Oikonomopoulou K, Lah TT. Prognostic impact of CD68 and kallikrein 6 in human glioma. *Anticancer Res*. 2009 Aug; 29 (8): 3269–79.
4. Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol*. 2010 Sep; 9 (9): 906–20.
5. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD 004424.
6. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 1994 Sep 15; 74 (6): 1784–91.
7. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005 Sep 17–23; 366 (9490): 985–90.
8. van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, et al. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. *Neurology*. 1998 Oct; 51 (4): 1140–5.
9. Brada M, Viviers L, Abson C, et al. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol*. 2003 Dec; 14 (12): 1715–21.
10. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology*. 2007 May 22; 68 (21): 1831–6.
11. Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM, et al. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1; 27 (22): 3712–22.
12. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 15; 20 (8): 2076–84.