

# Stereotaktické ozáření nízkostupňových gliomů na Leksellově gama noži

## Stereotactic Irradiation of Low-grade Glioma Using a Leksell Gamma Knife

### Souhrn

**Cíl:** Hodnocení léčebných výsledků, radiační toxicity a prognostických faktorů ovlivňujících délku přežití bez progresu u pacientů s nízkostupňovými gliomy ozářených na gama noži. **Soubor a metodika:** Celkově 88 pacientů jsme ozářili na gama noži hypofrakcionačním režimem. Medián minimální aplikované dávky do plánovacího cílového objemu byl 25 Gy (12–35). Předepsaná minimální dávka byla zohledněna následujícími faktory: počtem frakcí, předchozí radioterapií, plánovacím cílovým objemem (PTV) a věkem. Radiační toxicita a závažnost příznaků (neurological functional class, NFC) byla hodnocena systémem RTOG/EORTC. Ve skupině pacientů jsme sledovali několik faktorů ovlivňujících přežití bez progresu (PFS) po léčbě a radiační toxicitu (stupeň nádoru, věk, objem, biologicky efektivní dávku, předchozí radioterapie, závažnost neurologických příznaků před ozářením). Užili jsme univariační (Kaplan-Meier s Log-rank testem) a multivariační analýzu (Coxovu regresi) k detekci rozdílů v křivkách přežití a k detekci faktorů spojených s toxicitou. **Výsledky:** Desetileté přežití bez progresu bylo zaznamenáno u 78 % pacientů. Dle očekávání jsme detekovali vyšší procento déle přežívajících bez progresu u pacientů s histopatologickým stupněm I (5leté přežití 91 %, 10leté přežití 88 %) než u pacientů s histopatologickým stupněm II (5leté přežití 79 %, 10leté 67 %);  $p = 0,010$  Log-rank;  $p = 0,025$  Cox). Ze zmíněných faktorů byly jako příznivé detekovány: věk  $< 30$  let ( $p = 0,044$  Log-rank), BED 85–110 Gy, tj. prostřední kategorie ( $p = 0,019$  Log-rank), bez předchozího ozáření ( $p = 0,032$  Log-rank;  $p = 0,075$  Cox). Ve skupině jsme zaznamenali toxicitu stupeň 3 u 10 % případů. Z analyzovaných faktorů nebyl ve vztahu ke komplikacím žádný statisticky signifikantní. **Závěry:** Ozáření na gama noži může být léčbou pro objemově vhodné recidivy či rezidua nízkostupňových gliomů s relativně dlouhodobým příznivým léčebným efektem.

### Abstract

**Objective:** To evaluate treatment results, radiation-related toxicity and prognostic factors for progression free survival (PFS) in patients with low-grade glioma irradiated by Leksell Gamma Knife. **Materials and methods:** A total of 88 patients underwent hypofractionated stereotactic irradiation to treat low-grade glioma. The median minimum applied dose to the planning target volume (PTV) was 25 Gy (12–35). The dosage was prescribed with respect to the several conditions: number of fractions, previous irradiation, planning target volume and age. The radiation toxicity and severity of symptoms (neurological functional class [NFC]) were evaluated according to the RTOG/EORTC system. We analyzed variables affecting progression-free survival (PFS) after treatment and radiation-induced late toxicity (grade, age, volume, biologically effective dose, previous radiotherapy, NFC score before treatment). We used univariate analysis (Kaplan-Meier with log-rank test) and multivariate analysis (Cox regression) to detect differences in survival curves, as well as correlation analysis to detect variables associated with toxicity. **Results:** 10-year PFS was 78%. As expected, we found a greater surviving proportion among grade I patients, (91% surviving at 5 years, 88% at 10 years) than grade II patients (79% surviving at 5 years, 67% at 10 years),  $p = 0.010$  log-rank,  $p = 0.025$  Cox. Among the other variables we detected as significant positive prognostic factors: age  $< 30$  years ( $p = 0.044$  log-rank), BED 85–110 Gy, which is an intermediate category, ( $p = 0.019$  log-rank), and not previously irradiated ( $p = 0.032$  log-rank,  $p = 0.075$  Cox). In our group of patients we observed grade 3 late toxicity in 10% of cases. Among the variables analyzed we found none associated with incidence of toxicity. **Conclusion:** Radiosurgery is a treatment modality for small residual or reoccurrence volumes of low-grade glioma with relatively long-term local control.

G. Šimonová<sup>1</sup>, J. Šemnická<sup>2</sup>,  
R. Liščák<sup>1</sup>

Nemocnice Na Homolce, Praha:

<sup>1</sup> Odd. stereotaktické a radiační neurochirurgie

<sup>2</sup> Odd. lékařské fyziky



MUDr. Gabriela Šimonová, CSc.

Odd. stereotaktické a radiační neurochirurgie

Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 2

150 30 Praha 5

e-mail:

[gabriela.simonova@homolka.cz](mailto:gabriela.simonova@homolka.cz)

Přijato k recenzi: 16. 9. 2010

Přijato do tisku: 17. 1. 2011

### Klíčová slova

gliom – Leksellova gama nož – prognóza

### Key words

glioma – Leksell gamma knife – prognosis

### Poděkování

Mgr. Tumpachové za technickou pomoc a všem spolupracovníkům oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie a spolupracovníkům oddělení radio-diagnostiky, kteří se na naší práci rovněž podíleli.

## Úvod

Nízkostupňové gliomy (LGG) jsou relativně pomalu rostoucí primární mozkové nádory, které představují zhruba 10 % ze všech primárních mozkových nádorů, medián věku v čase diagnózy je okolo 40 let pro dospělé. U dětí a mladých jedinců převažují pilocytární astrocytomy, jejich objemy jsou dobře definovatelné a prakticky nevykazují infiltrativní růst za zobrazitelné hranice nádor-zdravá tkáň, lokalizovány jsou nejčastěji v zadní jámě lební. Neurologické příznaky jsou velmi rozmanité: od pacientů bez příznaků (náhodné nálezy) po projevy epileptické až k funkčně významným deficitům. K maligní transformaci dochází až u 70–80 % nemocných. Neurochirurgická resekce je metoda první volby, radioterapie je indikována jako adjuvantní léčba po operaci (neradikální výkony) a dále v době progresu, většinou spojené již s vyšším stupněm malignity. Radioterapie dle dostupných studií neprodlužuje celkové přežití, u ozářených nemocných je však signifikantně delší přežití bez progresu (EORTC) [2–4]. Co se týče dávky ze zevní frakcionované radioterapie studie EORTC 22844 a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) s RTOG a Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), neprokázala profit z eskalace dávky, doporučená je tedy aplikace dávky v rozmezí 45–54 Gy. Dle proběhlých studií se pětileté celkové přežití pohybuje okolo 60–70 %, zatímco přežití bez progresu (PFS) v rozmezí 40–50 % [1–5].

Podle těchto studií se za prognosticky příznivé považují následující faktory: věk pod 40 let, nádor menší než 6 cm a nepřekračující střední čáru a dále minimální neurologická symptomatika. Dle EORTC 22845 studie časná radioterapie prodlužuje délku přežití bez progresu (PFS), u části nemocných příznivě ovlivňuje sekundární epilepsii, ale neovlivňuje celkové přežití nemocných. Dalším objektem zájmu bylo zhodnocení výsledků pouze sledovaných nemocných (s dobrými prognostickými faktory – věk pod 40 let a radikální resekce nádoru), studie RTOG 98-02 prokázala celkové pětileté přežití 94 %, PFS však pouze 50 % [1–5]. Další výzkum se soustředil na hodnocení kvality života po radioterapii, přínos chemoterapie u LGG a prognostický význam pro PFS delece chromozomu 1p a 19q. Rychlý rozvoj zobrazovacích metod společně s rozvojem konformní radioterapie

včetně stereotaktické radioterapie a radiochirurgie v posledních zhruba 15 letech umožňuje aplikovat vyšší dávky do cílových objemů s významně nižší zátěží pro okolní kritické struktury [6–10]. Cílem naší práce bylo zhodnocení léčebných výsledků pacientů léčených na gama noži pro nízkostupňové gliomy (histopatologický stupeň I a II).

## Soubor a metodika

V průběhu 10 let bylo na našem oddělení stereotakticky ozářeno na gama noži 88 pacientů s nízkostupňovými gliomy. Tři pacienti byli ztraceni z následného sledování po 52, 60 a 63 měsících, nejkratší následné sledování bylo 91 měsíců pro žijící nemocné. Závažnost neurologické symptomatologie byla hodnocena RTOG systémem, RTOG systém jsme užíli i k hodnocení postradiačních komplikací [11].

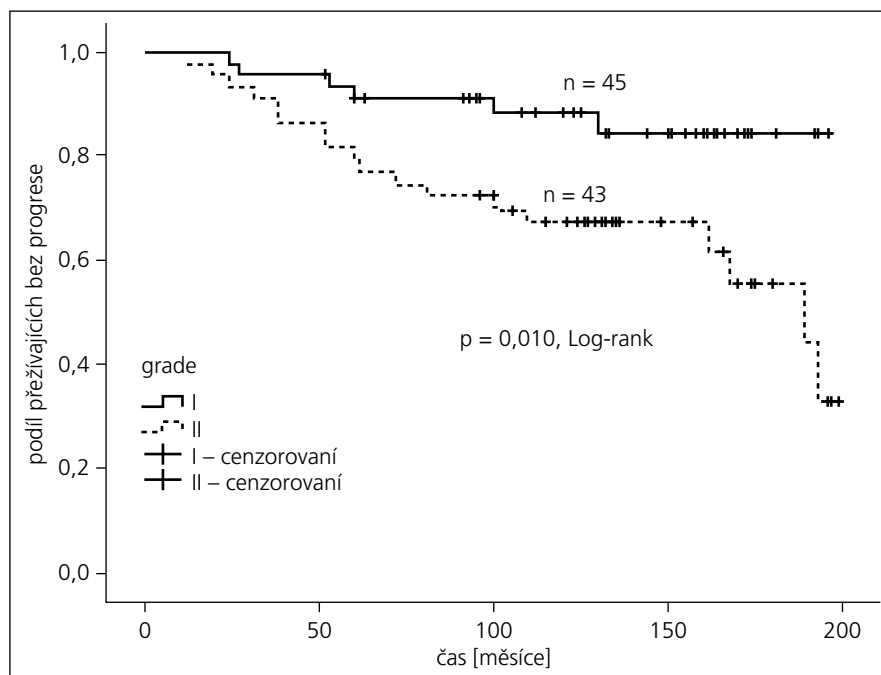
V souboru nemocných bylo 29 ozářeno zevní frakcionovanou radioterapií a předchozí neurochirurgická resekce byla u 43 pacientů (operováno bylo 23 nemocných s histopatologickým stupněm I a 20 se stupněm II), u 45 pacientů byla provedena stereotaktická biopsie k histologické verifikaci (22 nemocných se stupněm I a 23 s histopatologickým stupněm II). V souboru bylo 45 nemocných s pilocytárním astrocytmem (stupeň I) a 43 pacientů s verifikovaným fibrilárním astrocytmem (stupeň II). Medián věku nemocných v době léčby

byl 16 let pro histologický stupeň I (3–62) a 27 let (3–54) pro stupeň II. Zastoupení nemocných podle věku dokumentuje graf 1.

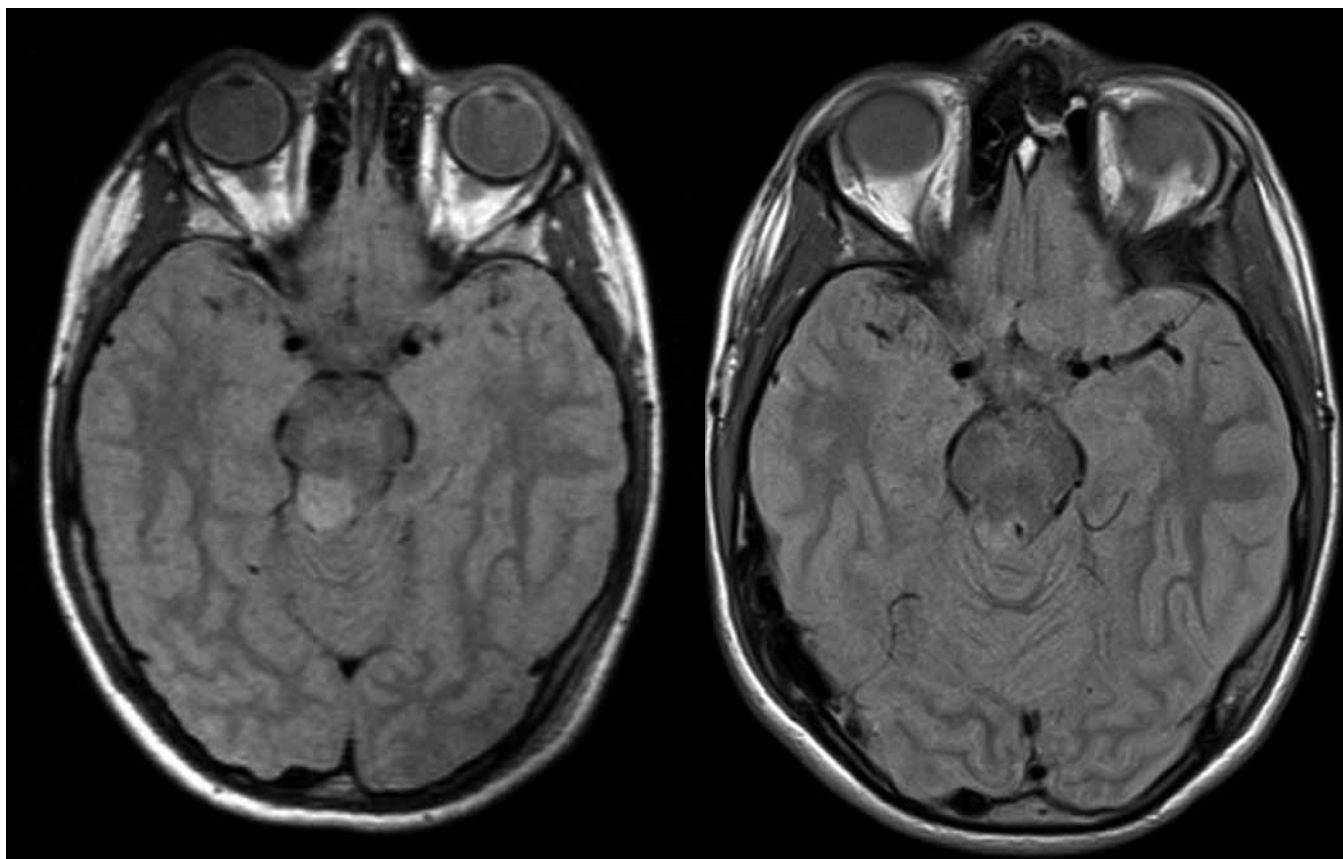
Prvním neurologickým příznakem u nemocných byla u 32 epilepsie, 27× bolest hlavy, 8× vertigo, 7× hemiparéza, 5× nauzea a zvracení, 5× psychosyndrom, 2× zrakové poruchy, 2× ataxie. U 35 nemocných byl nálezn lokalizován ve středních hlubokých partiích mozku (mozkový kmen, III. a IV. komora mozková, bazální ganglia).

Medián cílového objemu (PTV, planning target volume) byl 3 300 mm<sup>3</sup> (205–25 000) pro stupeň I a 4 000 mm<sup>3</sup> (360–18 300) pro stupeň II, medián minimální aplikované dávky byl pro obě skupiny identický – 25 Gy (rozmezí pro stupeň I: 14–30 Gy, pro stupeň II: 12–35). Frakcionační režim: 71 nemocných bylo ozářeno v 5denních frakcích, dva nemocní v 10denních frakcích, jeden pacient ve 2denních frakcích a 14 bylo ozářeno jednorázově. Frakcionační režim tedy nebyl zcela jednotný a pro následné hodnocení výsledků je tedy nutné zavést veličinu biologicky efektivní dávka (BED, biologically effective dose), která vztahuje účinek aplikované dávky a počet užitých frakcí. V praxi se užívá k porovnání efektů různých frakcionačních schémat vzorec:

$$BED = n \times d \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) \quad [12]$$



Graf 1. Přežití bez progresu onemocnění – histologický stupeň.



Obr. 1. Vlevo: 10letý pacient se stereobiopticky verifikovaným astrocytomech stupeň I, velikost nádorového objemu 1 500 mm<sup>3</sup>, minimální aplikovaná dávka 25 Gy v 5denních frakcích; vpravo: kontrolní vyšetření magnetickou rezonancí za čtyři roky, bez známek pozdní toxicity.

Ve vzorci  $n$  vyjadřuje počet frakcí,  $d$  dávku aplikovanou v jedné frakci a poměr  $\alpha/\beta$  charakterizuje tkáň a její odezvu na záření. Jak cílový objem, tak (kritické) okolní struktury jsou typické pozdně reagující tkáň, pro výpočet jsme tedy užili poměr  $\alpha/\beta = 2$  Gy [12,13]. Medián biologicky ekvivalentní dávky byl 93,6 Gy (37,5–220).

Všechny nemocné jsme pravidelně sledovali klinicky a magnetickou rezonancí (MR) jednou za rok po dobu pěti let, následně jednou za dva roky.

### Statistická analýza

Cílem statistické analýzy byla identifikace prognostických faktorů pro přežití bez progresu onemocnění v naší skupině pacientů. Dále jsme si kladli za cíl identifikovat faktory, které ovlivňují výskyt pozdní toxicity.

K identifikaci prognostických faktorů jsme použili Kaplanovu-Meierovu analýzu přežití s Log-rank testem a Coxův regresní model. Sledované faktory jsme rozdělili

na: a) předléčebné parametry – věk, histologický stupeň nádoru, stupeň závažnosti neurologických příznaků, předchozí radioterapie a b) faktory léčebné – objem PTV, minimální aplikovaná dávka. Za statisticky signifikantní byly považovány faktory s  $p \leq 0,05$  pro alespoň jednu uvedenou metodu.

Pro identifikaci faktorů ovlivňujících výskyt pozdní toxicity jsme použili Fisherův exaktní test, event. test chí-kvadrát. Pracovali jsme tedy s kategorizovanými proměnnými. Uvažovali jsme stejné faktory jako pro analýzu přežití.

Dále jsme provedli analýzu přežití pro relativně homogenní skupinu nemocných bez předchozí radioterapie a stereotakticky ozářených na gama noži v 5denních frakcích (celkem 48 nemocných), abychom lépe posoudili vliv jednotlivých faktorů, zvláště pak aplikované dávky.

Na závěr jsme na základě předchozí analýzy rozdělili pacienty na favorizované a nefavorizované z hlediska námi detekovaných příznivých prognostických faktorů

a provedli výpočet Kaplanovy-Meierovy křivky přežití.

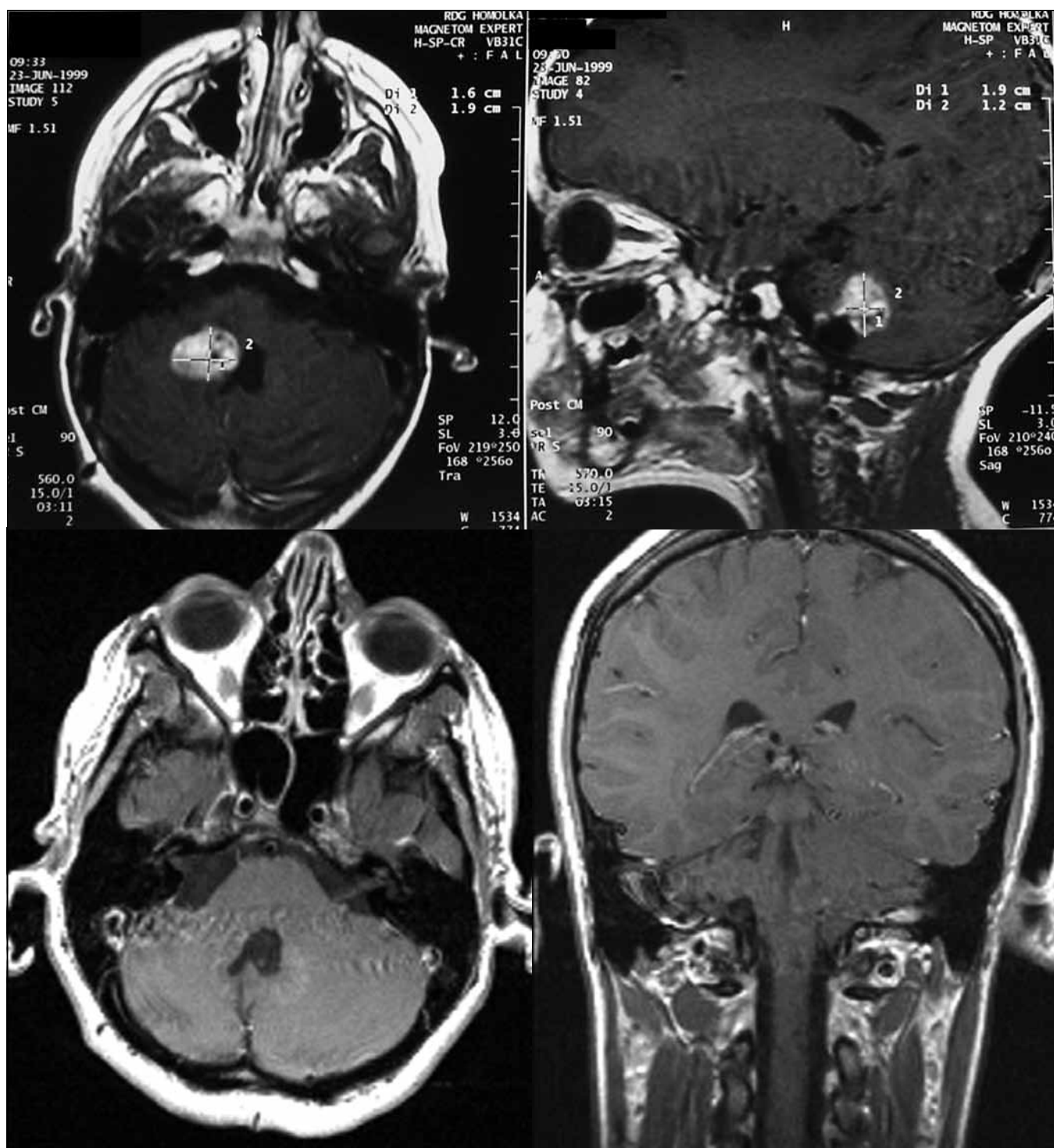
Veškeré statistické procedury jsme provedli v softwaru PASW Statistics v. 18 (SPSS Inc., USA).

### Výsledky

#### 1. Léčebný efekt

V první skupině 45 nemocných s verifikovaným pilocytárním astrocytomech jsme kompletní obrazovou regresi nebo parciální regresi na MR vyšetření prokázali u 38 (84 %) pacientů s mediánem do léčebné odpovědi za 24 měsíců. (Kompletní obrazová regrese byla dosažena u devíti nemocných, parciální u 29 pacientů – obr. 1 a 2). Ve sledovaném souboru došlo u tří (7 %) pacientů k progresi a malignímu zvratu nádoru (za 53, 60 a 100 měsíců po léčbě, u těchto nemocných došlo k výraznému zhoršení klinického stavu, společně s první zaznamenanou progresí na vyšetření magnetickou rezonancí a s nálezem hypermetabolizmu značené glukózy při vyšetření





Obr. 2. Nahoře: 4letá pacientka, pooperační reziduum astrocytomu stupeň I, velikost nádorového objemu 8 700 mm<sup>3</sup>, minimální aplikovaná dávka 27 Gy v 5denních frakcích; dole: kontrolní vyšetření magnetickou rezonancí tři roky po léčbě, bez známek pozdní toxicity, přežití bez progresse 11 let.

pozitronovou emisní tomografií), dva pacienti byli pro perzistenci nálezu operováni, u šesti nemocných došlo ke zvětšení cystické složky, z toho 4x zvětšení symptomatické (u dvou provedena ste-

reopunkce), 2x operace (histologicky bez nálezu nádoru). Medián PFS byl v této skupině 130 měsíců (24–196). V této skupině bylo desetileté přežití bez progresse 88 %.

Ve druhé skupině 43 nemocných s fibrilárním astrocytomem jsme kompletní a parciální regresi zaznamenali u 31 (72 %) nemocných, 1x lokální recidiva po předchozí příznivé odpovědi, ve sledované sku-

pině jsme progresi a maligní zvrát nádoru diagnostikovali častěji než u předchozí skupiny, objevila se u 13 (30%) nemocných v rozmezí 38–102 měsíců po ozáření. Medián přežití bez progresu byl v této skupině nemocných 127 měsíců (12–199). Graf 1 dokumentuje křivky přežití bez progresu pro obě skupiny. Rozdíl mezi těmito dvěma křivkami je statisticky signifikantní (Log-rank  $p = 0,010$ ; Cox  $p = 0,016$ ). Desetileté přežití bez progresu pro druhou skupinu bylo 67%.

## 2. Prognostické faktory

V celém souboru pacientů byly detekovány statisticky významné příznivé faktory:

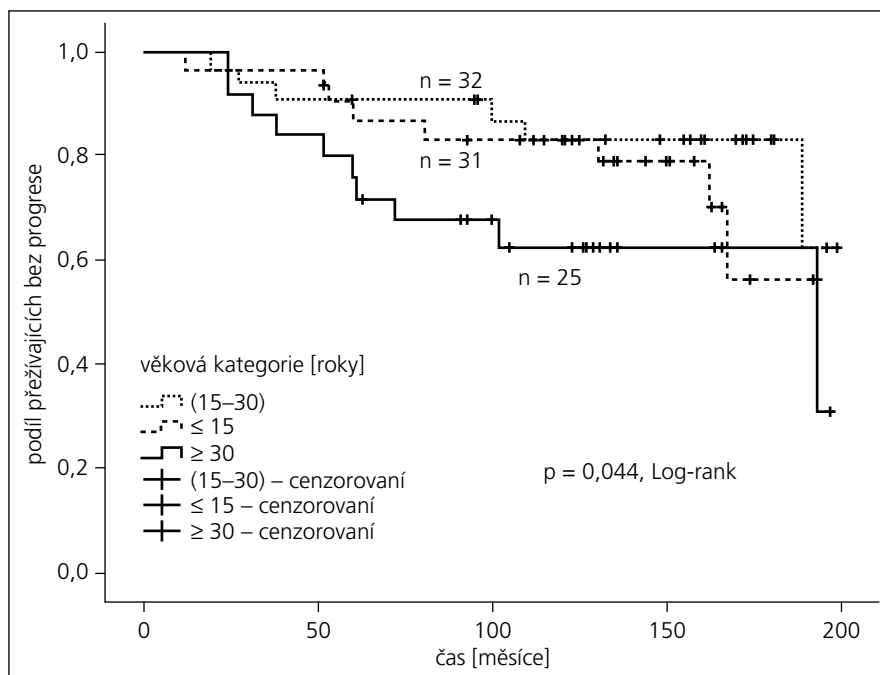
- dle očekávání stupeň nádoru I (Log-rank  $p = 0,010$ ; Cox  $p = 0,016$ )
- věk nemocných pod 30 let (Log-rank  $p = 0,044$ ) – graf 2
- BED 85–110 Gy, což je střední kategorie (Log-rank  $p = 0,019$ ) – graf 3
- bez předchozí zevní frakcionované radioterapie (Log-rank  $p = 0,032$ ; Cox hraničně  $p = 0,075$ ) – graf 4.

U skupiny 48 nemocných léčených 5denním hypofrakcionačním režimem bez předchozí radioterapie byla pro PFS signifikantní a příznivá dávka do 28 Gy (Log-rank  $p = 0,048$ ; Cox  $p = 0,002$ ) (graf 5). V této skupině pacientů se dále nepodařilo prokázat význam dalšího faktoru, a to ani histologického stupně. Vysvětlujeme si to tím, že pro zmenšený soubor byl k dispozici již jen malý počet událostí, který nepostačuje k prokázání významného rozdílu v PFS. Z těchto výsledků vyplývá, že nejvyšší dávky byly v našem souboru spojeny s kratším PFS.

Rozdílné křivky přežití 27 nemocných s pozitivními prognostickými faktory (věk pod 30 let, histologický stupeň I a bez předchozí radioterapie) a 61 pacienty bez všech pozitivních faktorů jsou patrné na grafu 6. Do skupiny příznivých prognostických faktorů jsme nezahrnuli BED, neboť by ve favorizované skupině zůstal malý počet pacientů (celkem 7).

## 3. Postradiační komplikace

Časná toxicita stupeň 2, 3 se objevila u pěti pacientů. U pozdních komplikací jsme nezaznamenali ani jeden případ jednoznačně verifikované postradiační nekrózy, ale u tří nemocných ve skupině I a rovněž tři nemocných ve sku-

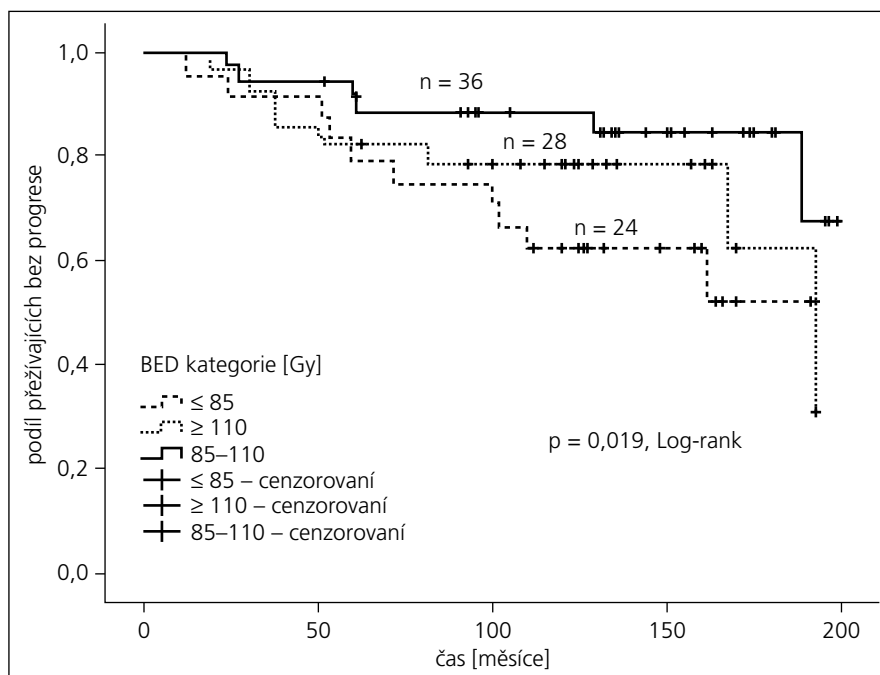


Graf 2. Přežití bez progresu onemocnění – věk.

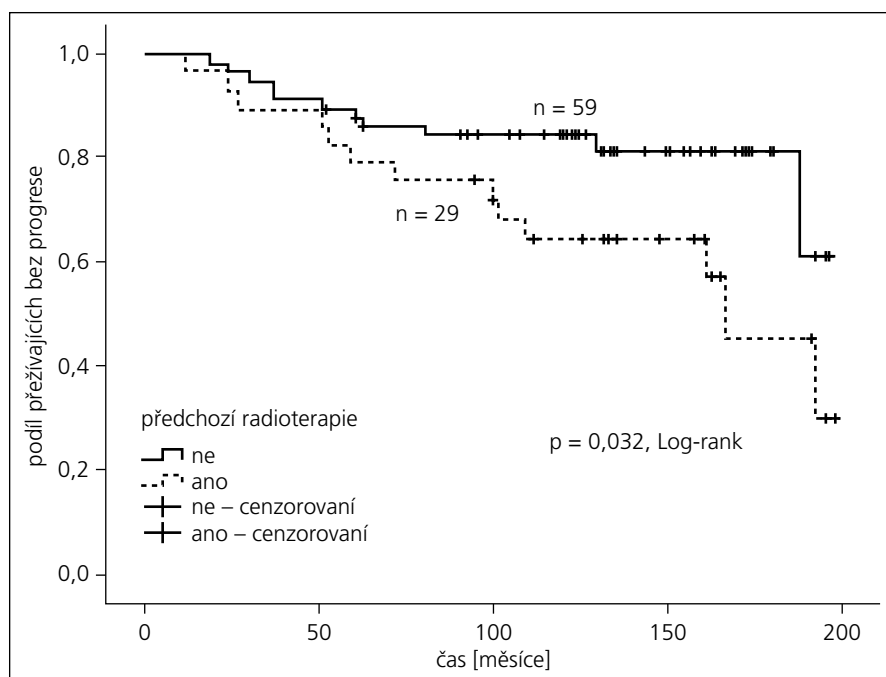
pině II došlo ke vzniku symptomatických pozdních cystických formací, celkem u dalších tří nemocných se objevila pozdní postradiační toxicita stupeň 3, která se vyžádala intenzivní antiedematózní terapii, nebo bylo nutné zavést či změnit anti-epileptickou terapii, u dvou nemocných byl v postradiačním období neurochirurgem zaveden zkrat (ventrikulo-peritone-

ální) a dva byli operováni pro progredující cystické formace, bez histologického průkazu recidivy nádoru.

V souboru léčených nemocných jsme zaznamenali pozdní toxicitu stupeň 3 u 10% nemocných, u osmi nemocných vznik cystických formací, z toho šest symptomatických. Žádný ze sledovaných faktorů nebyl statisticky vý-



Graf 3. Přežití bez progresu onemocnění – BED.



Graf 4. Přežití bez progresce onemocnění – předchozí radioterapie.

znamně asociovan s výskytem pozdních komplikací.

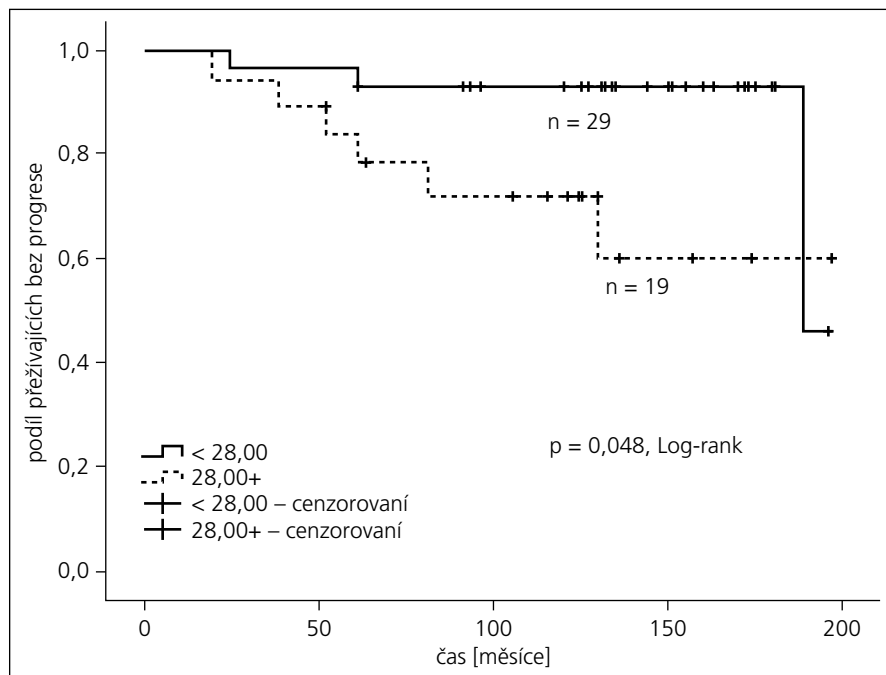
**Diskuze**

**Postradiační odpověď a komplikace**

Hodnocení postradiačních komplikací je obtížné, neboť soubor není homogenní, část nemocných byla operována, u části nemocných předcházela zevní frakcio-

novaná radioterapie. Nelze tedy jednoznačně komplikace, eventuálně i úspěch léčby vztáhnout k ozáření na gama noži.

U dvou pacientů byla indikována (ne z našeho pracoviště) pro perzistenci nádoru na MR operace v průběhu roku a půl po ozáření, u obou nemocných byl prokázán nádor identický s předchozím histologickým vyšetřením.



Graf 5. Přežití bez progresce onemocnění – pět frakcí, bez radioterapie.

U nemocných ve skupině I došlo k progresi cystické složky nádoru, u některých se v našem souboru (tři nemocní) objevila v průběhu následného sledování pozdní postradiační toxicita se vznikem „pozdní cystické léze“. V literatuře je tento pozdní postradiační efekt, pozorovaný po jednorázovém ozáření, nazýván „velmi pozdní cystické formace“. Dva nemocní byli operováni a recidiva nádoru u nich nebyla histologicky potvrzena, lze tedy uzavřít, že se jednalo o pozdní postradiační změny. U dalších tří nemocných jsme pozorovali zatím asymptomatické cysty. Podobné cystické formace jsme našli i ve skupině II u tří pacientů. Předpokládá se výrazná porucha hemato-encefalické bariéry zřejmě i se vznikem postradiační nekrózy, která ve fázi oddálených pozdních postradiačních změn přechází ve formu cyst s obsahem proteinů, s nestabilní stěnou, některé z nich v čase progredují (s doprovodnou edematózní reakcí, gliózou a demyelinizací) a způsobují neurologickou symptomatologii. Pouze ze zobrazovacího vyšetření nelze tedy usoudit, zda jde o progresi cystické složky nádoru nebo o vznik „postradiační cysty“. Patogeneze není zatím jednoznačně vysvětlena. Tyto cystické léze popsali Pollock, Hara, Yamamoto, Kim a Edmister u dlouhodobě žijících jednorázově stereotakticky ozářených pacientů s arterio-venózními malformacemi (AVM), symptomatické cysty se objevily v rozmezí 34–89 měsíců po ozáření na gama noži [14–18]. Kihlstrom et al popsali podobnou komplikaci 17 let po radiochirurgicky provedené kapsulotomii [18]. Protože se jedná o velmi pozdní postradiační změny, je incidence v souborech pacientů sledovaných 2–3 roky po léčbě AVM pouze 0,2–0,5 %; s prodloužením sledování na pět let stoupá incidence až k 7,9 % [16].

Za povšimnutí stojí, že tento pozdní postradiační efekt (i když dle našich znalostí nebyl dosud prokázán vztah k dávce) se objevuje po vyšších jednorázově aplikovaných dávkách a tedy u AVM a ve funkční radiochirurgii a v našem případě při léčbě gliomů [20]. Po stereotaktickém ozáření benigních nádorů (neurinomy, meningeomy), u kterých se aplikují dávky podstatně nižší, tato velmi pozdní postradiační změna zatím pozorována nebyla [20].

U pilocytárních astrocytomů je situace poněkud odlišná. Cysty jsou součástí vlastního nádoru, zároveň však můžeme

předpokládat, že u části nemocných se může jednat o identický pozdní postradiační efekt, jako byl pozorován u AVM. Protože i tato skupina nemocných má vysoké procento dlouhodobého přežití, histologické nálezy rovněž chybí. Někteří autoři uvádějí převážně cystické tumory jako prognosticky nepříznivé a doporučují kombinované postupy se stereotaktickou aspirací cyst, intrakavitární brachyterapií a stereotaktickým ozářením solidních částí nádoru. V současné době tedy nejsme schopni jednoznačně odlišit (kromě operovaných nemocných) progresi cystické složky nádoru od velmi pozdních postradiačních změn ve smyslu vzniku cystických formací.

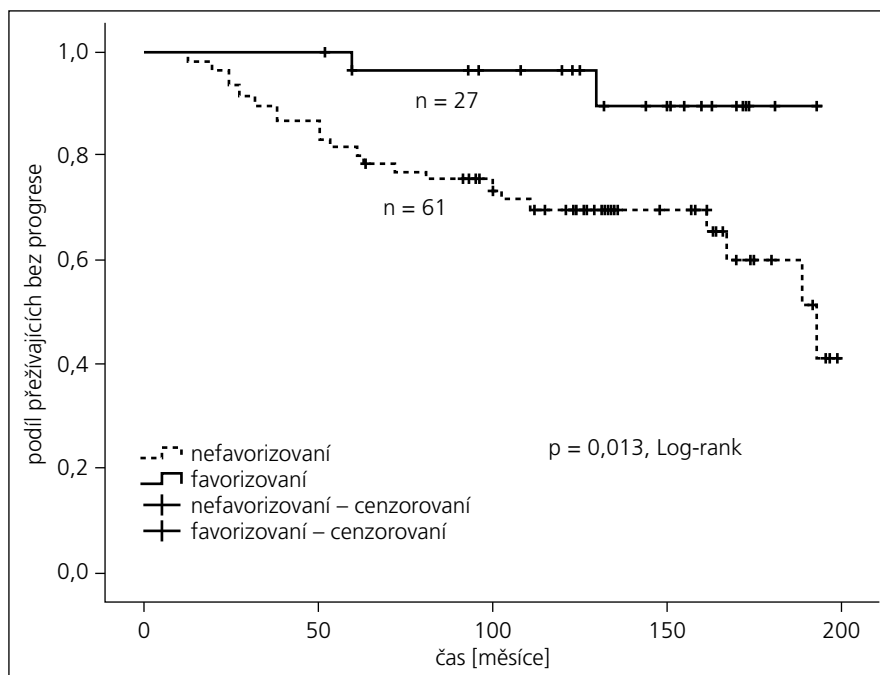
### Prognostické faktory pro PFS

Naše analýza se soustředila na několik výše zmíněných faktorů. I v našem souboru (podobně jako prokázaly studie EORTC/RTOG) nebyla přínosná výrazná eskalace dávky. Nejeftektivnější se ukázalo rozmezí aplikované biologicky ekvivalentní dávky BED 85–110 Gy. To patrně potvrzuje i zjištění u podskupiny pacientů léčených v pěti frakcích a bez předchozí radioterapie, u které jsme zjistili větší procento pacientů přežívajících bez progresi onemocnění s dávkou menší než 28 Gy (graf 5).

Dalším identickým pozitivním prognostickým faktorem byl histologický stupeň nádoru a nízký věk nemocných (v našem souboru pod 30 let). V našem souboru pacientů ovšem mladší pacienti převažovali ve skupině s histologickým stupněm I. Proto je poměrně složité odlišit vliv těchto dvou faktorů, což ukazuje i výsledek Coxovy regrese, kde se jednoznačně prokázal pouze vliv histologického stupně na PFS. Nicméně se domníváme, že v souladu s citovanými studiemi je možno nižší věk považovat za příznivý prognostický faktor.

Další známý prognostický faktor – objem nádoru – již v našem souboru nebyl signifikantní, což lze vysvětlit celkově malými cílovými objemy v době indikace ozáření na gama noži. Signifikantní ve studii RTOG byly rozdíly při maximálním průměru nádoru do 6 cm a více než 6 cm, medián průměru v našem hodnoceném souboru byl pro stupeň I 1,7 cm a u stupně II 1,9 cm.

Statisticky významné horší výsledky u nemocných s předchozí radioterapií



Graf 6. Favorizovaná skupina: grade I, věk ≤ 30 let, bez předchozí radioterapie.

prakticky potvrzuje známý fakt, že léčba recidiv nebo reziduí je vždy obtížnější, nádorová populace je do značné míry selektovaná předchozí léčbou, a tedy pravděpodobně rezistentnější vůči další radioterapii.

Na závěr radiobiologického bloku na 27. ESTRO konferenci v Göteborgu 2006 proběhlo zhodnocení prospektivních studií a jejich závěry, diskutováno bylo, co z nich víme a co pak skutečně v praxi provádíme. Pro nízkostupňové gliomy bylo opakovaně prokázáno, že radioterapie sice neovlivní celkové přežití, prodlužuje však přežití bez progresi. Přesto se v klinické praxi ne vždy indikuje. Další studie prokázala, že není přínosná eskalace dávky. Pro dlouhodobě příznivý lokální efekt je doporučená dávka v rozmezí 45–54 Gy (1,5–1,8 Gy/fr.), což vyjádřeno pomocí BED dává 78,75–102,6 Gy.

Vzhledem k tomu, že dnes máme k dispozici celou škálu konformních ozařovacích technik, které umožňují snížit zátěž zdravých struktur, a že si jsme vědomi prokázané velikosti účinné dávky (45–54 Gy frakcionovaně), je otázkou, proč je užití radioterapie u nízkostupňových gliomů nejednoznačné. Proběhlé klinické studie dětských pacientů s pilocytárními astrocytomy gr. I zaznamenaly celkové desetileté přežití 100 % u makroskopicky radikálně odstraněných gliomů

gr. I [21,22]. Výsledky po neradikálních výkonech v kombinaci s pooperační radioterapií jsou významně horší, Kidd a spolupracovníci u svých pacientů zaznamenali 77 % pětiletého přežití bez progresi u těch, kteří byli ozáření časné po operaci či biopsii. U oddálené radioterapie (až při progresi) bylo 5leté PFS v souboru jen 50 % [22]. V našem souboru neradikálně operovaných nebo pouze po biopsii pro pilocytární astrocytom stupeň I je 5- a 10leté přežití relativně příznivé: 91 % a 88 %.

Dlouhodobá lokální kontrola nad nádorovým růstem je v našem souboru příznivá. I u našich nemocných jsme však zaznamenali typický trend zhoršujících se výsledků s prodlužujícím se následným sledováním. Není však tak výrazný jako ve výše jmenovaných studiích RTOG/EORTC. Pro definitivní zhodnocení výsledků bude vhodné ještě delší následné sledování. Stereotaktické radiotherapeutické techniky se v léčbě gliomů stále více uplatňují a rozšiřují léčebné možnosti [19,23–26].

### Závěry

Stereotaktické hypofrakcionované ozáření může rozšířit léčebné možnosti pro tuto skupinu primárních mozkových nádorů, tedy především pro objemově vhodná rezidua a recidivy.



## Literatura

- Knisely JP, Lally BE. Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Prognostic factors for Low grade Gliomas Utilizing the Surveillance, Epidemiology and End results database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (Suppl 1): 262–263.
- Shaw E, Aruseell R, Scheithauer J, Fallon B, O'Neill R, Dinapoli D et al. Prospective randomized trial of low-versus high dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20(9): 2267–2276.
- Karim AB, Maat B, Hatlevoll, Menten J, Rutten EH, Thomas DG et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: EORTC study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 549–556.
- Karim ABMF, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: EORTC Study 2285 with the MRC Study BR04: An interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(2): 316–324.
- Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton Ch, Fisher B et al. Pretreatment factors predict overall surviving for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(4): 923–929.
- Plathow C, Schulz-Ertner D, Thilman Ch, Zuna I, Lichy M, Weber M-A et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in low-grade astrocytomas: long-term outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(4): 996–1003.
- Simonová G, Novotná J jr, Liscak R. Low-grade gliomas treated by fractionated gamma knife surgery. *J Neurosurg* 2005; 10 (Suppl): 19–24.
- Choucair AK, Scott C, Urtasun R, Nelson D, Mousas B, Curran W. Quality of life and neuropsychological evaluation for patients with malignant astrocytomas: RTOG 91-14. *Radiation Therapy Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(1): 9–20.
- Kano H, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 1: outcomes in adult patients. *J Neurooncol* 2009; 95(2): 211–218.
- Kano H, Niranjan A, Kondziolka D, Flickinger JC, Pollack IF, Jakacki RI et al. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 2: outcomes in pediatric patients. *J Neurooncol* 2009; 95(2): 219–229.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1341–1346.
- Hall EJ. *Radiobiology for the radiologist*. 5th ed. New York: Lippincott Williams Wilkins 2000: 397–416.
- Steel GG. *Basic Clinical Radiobiology*. 3rd ed. London: Hodder Arnold 2002: 135–149.
- Pollock BE, Brown RD jr. Management of cysts arising after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 2001; 49(2): 259–264
- Hara M, Nakamura M, Shiokawa Y, Sawa H, Sato E, Koyasu H et al. Delayed cyst formation after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformation: two case reports. *Minim Invasive Neurosurg* 1998, 41(1): 40–45.
- Yamamoto M, Ide M, Jimbo M, Mitsuhiro H, Saito I, Mori K. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. *Neurosurg* 1996, 38(5): 906–914.
- Kim MS, Lee SI, Sim JH. A case of very large cyst formation with gamma knife radiosurgery for an arteriovenous malformation. *Stereotactic Funct Neurosurg* 1999; 72 (Suppl 1): 168–174.
- Kihlström L, Hindmarsh T, Lax I, Lippitz B, Mindus P, Lindquist C. Radiosurgical lesions in the normal human brain 17 years after gamma knife capsulotomy. *Neurosurg* 1997; 41(2): 396–402.
- Wallren KE, Gonzales MF, Edwards MS, Wara WM, Sheline GE. Treatment results of juvenile pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 1988; 69(2): 171–176.
- Simonová G, Novotný HJ jr. Stereotaktická radiochirurgie a radoterapie. In: Šlampa, P, Petera, J et al (eds). *Radiační onkologie*. Praha: Galén 2007: 418–420.
- Sgouros S, Fineron PW, Hockley AD. Cerebellar astrocytoma in childhood: long-term follow up. *Childs Nerv Syst* 1995; 11(2): 89–96.
- Kidd EA, Mansur DB, Leonard JR, Michalski JM, Simpson JR. The efficacy of radiation therapy in the management of grade I astrocytomas. *J Neurooncol* 2006; 76(1): 55–58.
- Saran FH, Baumert BG, Khoo VS, Adams EJ, Garré ML, Warrington AP et al. Stereotactically guided conformal radiotherapy for progressive low-grade gliomas of childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(1): 43–51.
- Marcus KJ, Goumnerova L, Billett AL, Lavally B, Scott M, Bishop K et al. Stereotactic radiotherapy for localized low-grade gliomas in children: Final results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(2): 374–379.
- Bauman G, Fisher B, Watling Ch, Caimcross JG, MacDonald D Adult supratentorial low-grade glioma: long-term experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(2): 1401–1407.
- Ruiz J, Lesser GJ. Low-grade gliomas. *Curr Treat Options* 2009; 10(3–4): 231–242.