



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

KATEDRA
ZA
ONKOLOGIJO



Slovensko
Zdravniško
Društvo

MOŽGANSKI TUMORJI

Standardi in perspektive

LJUBLJANA
11. november 2022

MOŽGANSKI TUMORJI – Standardi in perspektive

Strokovni odbor:

asist. dr. Marija Skoblar-Vidmar, dr.med.

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

doc. dr. Uroš Smrdel, dr.med.

doc. dr. Lorna Zadavec-Zaletel, dr.med.

Organizacijski odbor:

asist. dr. Marija Skoblar-Vidmar, dr.med.

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Urednik zbornika:

Marko Boc, dr.med.

Recenzija:

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

asist. dr. Danijela Štrbac, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):

Onkološki inštitut Ljubljana

Sekcija za internistično onkologijo

Katedra za onkologijo

Kraj in leto izida: Ljubljana, 2022



Zborniki šol in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh OI: www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) so pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 131531523

ISBN 978-961-7029-53-6 (Onkološki inštitut, PDF)

PROGRAM

Petek, 11.11.2022

8.00 – 8.30 Prijava udeležencev

8.30 – 8.40 Uvodno predavanje
asist. dr. Marija Skoblar-Vidmar, dr.med.

Sklop 1: Osnovne preiskave v nevroonkologiji

Moderator: asist. dr. Marija Skoblar-Vidmar, dr.med.

8.40 – 9.10 **Klasifikacija tumorjev centralnega živčnega sistema**
asist. Jernej Mlakar, dr.med.

9.10 – 09.30 **Molekularno genetska diagnostika tumorjev centralnega živčevja**
znan. sod. dr. Alenka Matjašič, univ. dipl. biolog

9.30 – 9.50 **Nevroradiološke preiskave**
Goran Mitrovič, dr. med.

9.50 – 10.10 **Nuklearno medicinske preiskave v nevroonkologiji**
Andrej Doma, dr. med.

10.10 – 10.20 **Razprava**

Sklop 2: Nevroonkologija – zdravljenje in spremljanje

Moderator: prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med., doc. dr. Lorna Zadravec-Zaletel, dr.med., asist. dr. Danijela Štrbac, dr.med.

10.20 – 10.45 **Operacija možganskega tumorja v budnem stanju**
doc. dr. Janez Ravnik, dr. med., asist. Tomaž Šmigoc, dr.med., Ninna Kozorog, dr.med.

10.45 – 11.05 **Novosti v sistemskem zdravljenju**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

11.05 – 11.25 **Možganski tumorji v pediatrični populaciji**
doc. dr. Lidija Kitanovski, dr. med.

11.25 – 11.45 **Klinični pomen molekularnih lastnosti**
doc. dr. Tanja Mesti, dr. med.

11.45 – 11.55 **Razprava**

11.55 – 12.25 **Odmor**

12.25 – 12.50 **Endoskopski pristop do lobanjske baze**
asist. Jure Urbančič, dr.med., prof. dr. Roman Bošnjak, dr. med.,

12.50 – 13.10 **Stereotaktična radiokirurgija v zdravljenju tumorjev centralnega živčevja**
asist. dr. Marija Skoblar-Vidmar, dr. med.

13.10 – 13.30 **Onkološko zdravljenje glijalnih tumorjev**
Miha Toplak, dr.med.

13.30 – 13.50 **Vloga radioterapije v zdravljenju ekstraaksialnih možganskih tumorjev**
doc. dr. Uroš Smrdel, dr. med.

13.50 – 14.00 **Razprava**

14.00 – 14.20 **Obsevanje cerebrospinalne osi**
Gregor Kos, dr. med.

14.20 – 14.40 **Vloga nevrologa v onkološkem zdravljenju**
Aljoša Andlovic, dr. med.

14.40 – 15.00 Sledenje poznih posledic zdravljenja
asist. dr. Danijela Štrbac, dr. med.

15.50 – 15.20 Vpliv onkološkega zdravljenja na nevrokognitivno funkcioniranje
mag. Andreja Škufca-Smrđel, klin. psiholog

15.20 – 15.30 Razprava in sklepi srečanja

AVTORJI:

(po abecednem vrstnem redu)

Aljoša Andlovic

Roman Bošnjak

Andrej Doma

Lidija Kitanovski

Gregor Kos

Ninna Kozorog

Alenka Matjašič

Tanja Mesti

Goran Mitrović

Jernej Mlakar

Janja Ocvirk

Janez Ravnik

Marija Skoblar-Vidmar

Uroš Smrdel

Andreja Škufca-Smrdel

Danijela Štrbac

Tomaž Šmigoc

Miha Toplak

Jure Urbančič

PREDGOVOR

Na Onkološkem Inštitutu Ljubljana (OIL) je 11. novembra 2022 potekala 1. šola o možganskih tumorjih. Poimenovali smo jo Možganski tumorji – standardi in perspektive. Srečanje je bilo hibridnega tipa, tako da smo udeležencem ponudili tudi možnost spremljanja preko video povezave.

Program srečanja je bil razdeljen v dva sklopa:

V prvem sklopu z naslovom Osnovne preiskave v nevroonkologiji smo predstavili novo klasifikacijo tumorjev osrednjega živčevja, nato smo se osredotočili na molekularno genetsko diagnostiko. Nadaljevali smo z nevroradiološkimi preiskavami s poudarkom na magnetno rezonančnih značilnostih možganskih tumorjev ter sklop zaključili s pregledom nuklearnoštevilnih medicinskih preiskav v nevroonkologiji.

V drugem sklopu smo se osredotočili na zdravljenje in spremljanje bolnikov z možganskimi tumorji. Možganski tumorji so zelo heterogene bolezni, zato so bile predstavljene različne možnosti terapije z vidika nevrokirurga, internističnega onkologa, radioterapevta in pediatra. Vlogo v zdravljenju možganskih tumorjev in različne pristope do lobanjske baze nam je predstavil specialist otorinolaringolog. Seznanjeni smo bili s sodobnimi, najnovejšimi tehnikami obsevanja številnih možganskih metastaz, kot tudi benignih možganskih tumorjev. Poudarjeni so bili tudi zapleti zdravljenja in pozne posledice onkološkega zdravljenja. Klinična psihologinja je razložila vpliv onkološkega zdravljenja na nevrokognitivno funkcijo. Pomembnost multidisciplinarnega sodelovanja je bila nagovorjena s predavanjem nevrologa.

To je bilo prvo strokovno srečanje posvečeno možganskim tumorjem in verjamemo, da bo tudi dobro izhodišče za nadaljnje strokovne dogodke. Zahvaljujemo se vsem, ki ste se odzvali vabilu k predavanju ali udeležbi. V sklopu srečanja smo pripravili elektronski zbornik s strokovnimi prispevki vseh predavateljev. Želimo vam obilo novih in koristnih strokovnih spoznanj.

Janja Ocvirk in Marija Skoblar Vidmar

KAZALO

Mlakar J.: Klasifikacija tumorjev centralnega živčevja	8
Matjašič A.: Molekularno genetska diagnostika tumorjev centralnega živčevja.....	11
Mitrovič G.: Nevroradiološke preiskave	13
Doma A.: Nuklearno medicinske preiskave v nevroonkologiji.....	17
Ravnik J., Šmigoc T., Kozorog N.: Operacija možganskega tumorja v budnem stanju.....	20
Ocvirk J.: Novosti v sistemskem zdravljenju	24
Kitanovski L.: Možganski tumorji v pediatrični populaciji.....	30
Mesti T.: Klinični pomen molekularnih lastnosti.....	32
Bošnjak R., Urbančič U.: Endoskopski pristop do lobanjske baze	36
Skoblar-Vidmar M.: Stereotaktična radiokirurgija v zdravljenju tumorjev centralnega živčevja.....	38
Toplak M.: Onkološko zdravljenje glijalnih tumorjev.....	41
Srdel U.: Vloga radioterapije v zdravljenju ekstraaksialnih možganskih tumorjev	44
Kos G.: Obsevanje cerebrospinalne osi	47
Andlovic A.: Vloga nevrologa v onkološkem zdravljenju.....	49
Štrbac D.: Sledenje poznih posledic zdravljenja	50
Srdel-Škufca A.: Vpliv onkološkega zdravljenja na nevrokognitivno funkcioniranje	52



Klasifikacija tumorjev centralnega živčevja

Classification of central nervous system tumors

asist. Jernej Mlakar, dr.med.¹

1. Inštitut za patologijo, Oddelek za nevropatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

V klasifikacijo tumorjev centralnega živčevja je v zadnjih letih vse obsežneje vključena molekularnogenetska diagnostika. Ker je ravno na račun tovrstnih preiskav prišlo do nove razvrstitve tumorjev, so slednje postale ključne za uvrstitev tumorjev v pravilne diagnostične kategorije. Spremembe so sprva nastale predvsem na področju pogostih difuznih gliomov, vključno z glioblastomom, nato pa so se razširile tudi v področje drugih skupin tumorjev, v zadnjem času tudi na področje meningeomov. Nazadnje se je kot diagnostična preiskava pojavilo metilacijsko profiliranje tumorjev, ki je povzročilo pojav večjega števila novih entitet, ki so nastali iz predhodno na videz homogenih skupin. Trenutno še ni znano ali bo povečanemu številu novih diagnostičnih kategorij sledilo tudi povečano število različnih pristopov zdravljenja.

Ključne besede: centralno živčevje, tumorji, gliomi, meningeomi

Abstract

There is an increasing role for molecular genetics in classification of central nervous system tumors. Because of its role in new tumor classification, it has also become an essential tool in placing tumors in correct diagnostic categories. Changes initially took place in the field of diffuse gliomas, including glioblastomas, but have since spreaded to other tumor groups, in recent time even into the area of meningeomas. Lastly, methylation profiling has emerged as a diagnostic study that has caused great proliferation of new entities that have emerged from previously seemingly homogenous groups. It is not yet clear whether this increase in the number of different diagnostic categories will be followed by an increased number in treatment protocols.

Key words: central nervous system, tumors, classification, gliomas, meningeomas

1. Splošni (začetni) pristop

Primarne tumorje centralnega živčevja na splošno delimo v glialne, nevronske/glio-nevronske, meningotelijske, tumorje horoidnega pleteža in tumorje pinealne žleze. Ob tem poznamo tudi tumorje hematopoetskega sistema, germinativne tumorje in tumorje mehkih tkiv, ki lahko prav tako vzniknejo v centralnem živčevju, vendar o njih tu ne bomo govorili. Glialne tumorje (gliome) razdelimo še v podvrsto diferenciacije – astrocitno, oligodendrogliarno ali ependimalno. Predvsem pri astrocitnih tumorjih predstavlja velik pomen za klasifikacijo določitev načina rasti. Ločimo difuzne (infiltrativne) in cirkumskriptne gliome. Difuzna rast na splošno pomeni agresivnejše obnašanje (z nekaj redkejšimi izjemami), medtem ko pomeni cirkumskriptna rast večinoma bolj indolentno obnašanje (tu obstaja nekaj več izjem kot pri difuzni rasti). V naslednjem koraku je pomembna ocena proliferacijske aktivnosti tumorja. Višja aktivnost v veliki večini primerov govori v prid višjim gradusom tumorjev. Pomembna je tudi ocena prisotnosti tumorske nekroze in/ali mikrovaskularne proliferacije, ki prav tako govorita v prid višjim gradusom tumorjev, vendar, ponovno, s posameznimi izjemami. Pri meningeomih ocenjujemo prisotnost invazije v možgane, proliferacijsko aktivnost in nekatere citološke značilnosti.

2. Gradiranje tumorjev

Glede na najnovejšo klasifikacijo tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije, ki je izšla na koncu leta 202, je gradus tumorja pogosto bolj kot na splošne histopatološke značilnosti vezan na specifično diagnozo, v nekaterih primerih tudi na specifične molekularnogenetske spremembe v tumorju. Vendar ima gradiranje na podlagi histoloških značilnosti še vedno pomembno vlogo pri difuznih gliomih adultnega tipa, ki predstavljajo veliko večino tumorjev v vsakdanji praksi, ter meningeomih.

3. Pregled tumorjev po skupinah

Difuzni gliomi adultnega tipa predstavljajo največji delež gliomov in se tipično pojavljajo v odrasli populaciji. Gre za gliome astrocitne in oligodendroglialne vrste, ki rastejo infiltrativno, v veliki večini primerov v hemisferah velikih možganov. Razdelimo jih na podlagi prisotnosti ali odsotnosti točkovnih mutacij v genih za izocitrat dehidrogenazo (IDH1 in IDH2). V kolikor ima tovrsten tumor mutacijo prisotno, po definicij ne gre za glioblastom, ne glede na ostale lastnosti. O tem ali gre za IDH mutiran astroцитom ali oligodendrogliom odloča prisotnost delecije kromosomskih ročic 1p in 19q (kodelecija 1p/19q). V kolikor je kodelecija prisotna, gre za oligodendrogliom. V kolikor le-te ni, gre za IDH mutiran astroцитom. Tako astroцитome kot oligodendrogliome tudi gradiramo. V kolikor je oligodendrogliom močno mitotsko aktiven (lahko je prisotna tudi tumorska nekroza), govorimo o oligodendrogliomu gradusa WHO 3. Enako velja, če ima tumor homozigotno delecijo genov CDKN2A/B. Pri IDH mutiranih astroцитomih prav tako govorimo o gradusu WHO 3, kadar je tumor proliferacijsko izraziteje aktiven. Pri IDH mutiranem astroцитomu pa poznamo tudi gradus WHO 4. V slednjega uvrstimo tumor, ko je prisotna tumorska nekroza in/ali mikrovaskularna proliferacija ali pa je v tumorju homozigotna delecija genov CDKN2A/B.

Pri difuznih mitotsko aktivnih gliomih s pretežno astroцитno diferenciacijo, tumorsko nekrozo in/ali mikrovaskularno proliferacijo, ki nimajo mutacije IDH, gre v večini primerov za glioblastome IDH divjega tipa. Ti tumorji imajo skoraj vedno eno od naštetih genetskih sprememb: mutacijo promotorja gena TERT, amplifikacijo gena EGFR in/ali amplifikacijo kromosoma 7 s sočasno delecijo kromosoma 10. V kolikor je prisotna vsaj ena od naštetih sprememb in v tumorju sočasno ni mutacije IDH, lahko pri difuznem hemisferičnem astroцитnem gliomu odrasle osebe postavimo diagnozo glioblastoma IDH divjega tipa tudi v odsotnosti mitotske aktivnosti, nekroze ali mikrovaskularne proliferacije.

V primerih epiteloidne morfološke slike glioblastoma je priporočljivo metilacijsko profiliranje, še posebej pri mlajših osebah, saj se določene podvrste epiteloidnih glioblastomov uvrščajo v metilacijsko skupino pleomorfni ksantoastroцитomov in imajo kot taki boljšo prognozo. Kadar so v tumorjih prisotne gigantske celice je priporočljivo opraviti preiskave za določitev statusa beljakovin popravljanja neujemanja (MMR), lahko tudi genetsko preiskavo za določanje mutacij v genih POLE in POLD1. Diagnozo gigantocelularnega glioblastoma pa postavimo le takrat, kadar gigantske celice v tumorju prevladujejo. Tudi v tem primeru je priporočljivo metilacijsko profiliranje, ker so tumorji lahko podobni anaplastičnemu pleomorfemu ksantoastroцитomu, ki ima precej boljšo prognozo, ločevanje med njima pa je lahko težavno. Pri difuznih gliomih (večinoma astroцитne, lahko tudi mešane astroцитne in oligodendroglialne diferenciacije), ki ležijo v strukturah mediane linije, predvsem v talamusu in ponsu, ki izražajo izgubo trimetilacije na histonskem mestu H3 K27, lahko postavimo diagnozo difuznega glioma mediane linije. Tovrstne tumorje delimo v tri podskupine. Tiste z mutacijo H3 K27M, tiste brez mutacije H3 K27M in z mutacijo ali amplifikacijo gena EGFR in tiste brez omenjenih mutacij, ki pa imajo poudarjeno ekspresijo beljakovine EZHIP. Vse naštete spremembe niso vedno prisotne, zato je v takšnih primerih potrebno metilacijsko profiliranje. V kolikor naletimo na hemisferični difuzni gliom z mutacijo H3 K27M, ne smemo postaviti diagnoze glioma mediane linije. Previdnost je potrebna tudi pri tumorjih, ki ležijo v mediani liniji, vendar niso locirani v ponsu ali talamusu.

Poleg naštetih difuznih gliomov visokega gradusa poznamo še: difuzni hemisferični H3 G34R/V mutiran gliom, infantilni hemisferični gliom in difuzni pediatrični gliom visokega gradusa H3/IDH divjega tipa. Tovrstni tumorji se pojavljajo predvsem pri otrocih in imajo različne lastnosti ter genetske aberacije. Enako velja pri difuznih gliomih nizkega gradusa, kjer poznamo: difuzni MYB/MYBL1 alteriran astroцитom, angiocentrični gliom, polimorfni nevroepitelijski tumor nizkega gradusa pri mladi osebi in difuzni gliom nizkega gradusa z alteracijo MAPK signalne poti. Kljub difuzni rasti se tovrstni tumorji pretežno obnašajo v skladu z gradusom WHO1, zato jih je potrebno prepoznati in ločevati od agresivnejših difuznih gliomov gradusa WHO 2. V genetsko nejasnih primerih se poslužujemo metilacijskega profiliranja.

V skupini cirkumskriptnih gliomov poznamo: pilocitni astroцитom, astroцитom visokega gradusa z lastnostmi piloidnega astroцитom, pleomorfni ksantoastroцитom, anaplastični pleomorfni ksantoastroцитom, subependimalni gigantocelularni astroцитom, hordoidni gliom in MN1 alteriran astroblastom. Našteti tumorji s uvrščajo v različne graduse (WHO 1 – 3) in imajo zelo različne prognoze, zato jih je potrebno ločevati. Z izjemo pilocitnega astroцитoma tipične genetske spremembe pri teh tumorjih niso prisotne v vseh primerih, pri nekaterih vrstah tumorjev celo le v manjšini primerov, zato je pogosto potrebno metilacijsko profiliranje.

V skupini nevronalnih in glionevronalnih tumorjev poznamo: gangliocitom, gangliogliom, disembrioplastični nevroepitelijski tumor (DNET), dezmozoplastični infantilni gangliogliom/astroцитom,

difuzni glionevronskega tumor z oligodendroglijskimi lastnostmi in jedrnimi skupki, papilarni glionevronskega tumor, rozetiformni glionevronskega tumor, miksoidni glionevronskega tumor, difuzni leptomeningealni glionevronskega tumor, multinodularni in vakuolizirajoči nevronskega tumor, displastični cerebelarni gangliocitom, centralni nevrocitom, ekstraventrikularni nevrocitom in cerebelarni liponevrocitom. Pri diagnostiki teh tumorjev se pojavljata dve težavi. Zaradi radiološkega videza nizkega gradusa je pogosto opravljena biopsija tumorja, v kateri je zajet manjši odsek tumorja. Ker imajo ti tumorji pogosto različna področja rasti, ki imajo med različnimi tumorji enak histološki videz, je zanesljivo ločevanje med njimi na podlagi histopatološke slike nemogoče. Druga težava je ta, da so enake genetske spremembe lahko prisotne pri različnih tumorjih, zato svetujejo uporabo metilacijskega profiliranja pri vseh primerih, ki ne zadostujejo kriterijem WHO za zanesljivo diagnozo.

Ependimome glede na novo klasifikacijo WHO delimo glede na lego v treh kompartmentih: supratentorialnem, zadnji kotanji in hrbtenjači. V vsakem od teh kompartmentov se lahko pojavlja subependimom, ki je tumor gradusa WHO 1 in ima izvrstno prognozo. Supratentorialno se pojavljajo različni ependimomi, predvsem iz skupin ZFTA fuzijskih in YAP1 fuzijskih, pri katerih je prognoza odvisna predvsem od vrste fuzije. V zadnji kotanji poznamo ependimome PFA in PFB. Slednji imajo boljšo prognozo. Ločujemo jih lahko na podlagi izgube oz. ohranitve trimetilacije na histonskem mestu H3 K27 in povečani ekspresiji beljakovine EZHIP. Pri spinalnih ependimomih je potrebna določitev števila kopij gena MYCN. Slednji je namreč pomnožen pri agresivni obliki spinalnega ependimoma. V področju kavde ekvine poznamo mikso-papilarni ependimom, katerega gradus je bil zaradi pojavljanja recidivov v zadnjem času spremenjen v WHO 2.

V področju embrionalnih tumorjev je bilo v zadnjem času veliko sprememb. Predvsem se je povečalo število novih entitet, ki jih lahko prepoznamo le z molekularnogenetskimi preiskavami. Kljub temu, da gre za embrionalne tumorje, ki imajo s histološkega vidika lastnosti tumorjev gradusa WHO 4, je njihovo obnašanje predvsem odvisno od specifične diagnoze, ki temelji na genetskih spremembah. Lahko gre za tumorje z izjemno slabo prognozo (npr. meduloblastomi skupine 3 z amplifikacijo gena MYC, embrionalni tumor z večplastnimi rozetami, nevroepitelijski tumor visokega gradusa z interno tandemsko duplikacijo v genu BCOR, večina AT/RT...) ali pa za tumorje s skoraj stodontnim preživetjem (npr. meduloblastomi z aktivacijo signalne poti WNT, nevroblastom centralnega živčevja z aktivacijo FOXR2, pinealoblastom skupine alteracije procesiranja miRNA-2...).

Pri meningeomih ločimo tumorje gradusa WHO 1, 2 in 3. V skupini gradusa WHO 1 poznamo več histopatoloških variant (meningotelijski, prehodni, fibrozni, angiomasozni, sekretorni, psamomasozni, mikrocistični, metaplastični, limfoplazmatski bogati, sklerozirajoči, itd.). Po novem velja, da je lahko gradusa WHO 1 tudi rabdoidni meningeom, v kolikor ne izpolnjuje drugih kriterijev za višji gradus. Histološka tipa, ki se avtomatično uvrstita v gradus WHO 2 sta svetlocelični in hordoidni meningeom. Papilarni meningeom je lahko gradusa WHO 2 ali 3, odvisno od drugih značilnosti. Tumor uvrstimo v gradus WHO 2 (atipični meningeom) tudi takrat, kadar ima izraženo mitotsko aktivnost (4-19 mitoz/1,6 mm²), kadar invadira možganovino ali kadar ima vsaj tri od naštetih petih morfoloških značilnosti: poudarjeni nukleoli, difuzna rast, drobne celice, gosta celularnost in tumorska nekroza. V primerih, da ima tumor 20 mitoz/1,6 mm² ali pa jasne citološke znake malignosti (podobnost sarkomu visokega gradusa ali karcinomu), se tumor uvršča v gradus WHO 3 (anaplastični meningeom). V gradus WHO 3 uvrstimo tudi vse tumorje z mutacijo promotora gena TERT in s homozigotno delecijo CDKN2A/B, ne glede na histološko sliko. Predvsem prva se lahko pojavlja tudi pri meningeomih gradusa WHO 1, zato je pri vseh meningeomih potrebna tudi genetska preiskava. Biološko obnašanje meningeomov je odvisno tudi od vrste kromosomskih nepravilnosti. Znano je, da imajo meningeomi z delecijo kromosomske ročice 1p pogostost recidiva, ki je bolj v skladu z gradusom WHO 2. Druge kromosomske nepravilnosti, ki so se izkazale za večjega pomena so še delecije 10q, 6q, 14q in 18. Kadar je prisotna delecija treh ali več od naštetih, je biološki potencial meningeoma v skladu z gradusom WHO 3, ne glede na histološki videz.

Glede na opisano so v diagnostiki tumorjev centralnega živčevja postale molekularnogenetske preiskave nepogrešljiva metoda, ki se jo poslužujemo pri večini primerov. To zahteva tudi sodelovanje patologa z ustreznimi usposobljenimi genetikom, ki ima dodatne izkušnje na področju dela z možganskimi tumorji.

Literatura

- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO Classification of tumours series, 5th ed.; vol 6).



Molekulamogenetska diagnostika tumorjev centralnega živčevja

Integrating molecular genetics in diagnostics of central nervous system tumors

znan. sod. Alenka Matjašič, dr.med.¹

¹. Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Molekularna patologija v zadnjih letih postaja vedno bolj pomemben dejavnik pri diagnostični obravnavi, predvsem zato, ker so se tehnike za preučevanje genetike tumorjev izrazito izboljšale, od zaznavanja mutacij in metilacije promotorjev do preureditev genov in sprememb števila kopij genov in kromosomov. Trenutno še nobena laboratorijska tehnika ne more zaznati celotnega nabora sprememb, ki so diagnostično, prognostično ali terapevtsko pomembne, zato morajo sodobni laboratoriji imeti večji nabor metod za izpolnjevanje potreb pri diagnozi in načrtovanju zdravljenja. To je postalo še posebej pomembno na področju nevropatologije, kjer je potrebno pridobiti vedno več informacij iz čedalje bolj pičlih biopsij. Z napredkom na področju odkrivanja genetskega ozadja tumorjev centralnega živčevja se porajajo vprašanja kateri so tisti geni, ki so nujni za postavitev diagnoze, kateri so izbirni, a jih je dobro imeti in kateri so brez kliničnega pomena. Možganski tumorji so klinično in molekularno izjemno heterogene tvorbe. Zaradi molekularne heterogenosti primarnih in ponavljajočih se tumorjev je identifikacija in validacija diagnostičnih, prognostičnih in potencialnih napovednih bio-označevalcev precej zahtevna. Pogosto je spremenjenih več različnih genov hkrati, tako na ravni genoma kot transkriptoma. Z razvojem in napredkom tehnik visokozmogljivega sekvenciranja v zadnjem desetletju se je znanje o pogostih molekularnih spremembah pri možganskih tumorjih močno razširilo, v večini pridobljenih s sekvenciranjem DNA tumorskega tkiva. Omogočile so hkratno preučevanje več tisoč tarčnih regij našega genoma, možnost analize DNA in RNA iz tkiv, fiksiranih s formalinom in vklopljenih v parafin (FFPE), pa je še dodatno utrdilo vlogo molekularne genetike v rutinskem kliničnem okolju.

Eno najvidnejših molekularnih odkritij na področju gliomov je bila identifikacija mutacije v genih *IDH1/IDH2* leta 2008, ki je spremenila nadaljnjo klasifikacijo glialnih tumorjev. Doslej je bilo odkritih več pogosto mutiranih genov, kot so *CIC*, *FUBP* in *ATRX*, ki so na videz pogosteje prisotni v subklonalni populaciji celic. Spet drugi, kot sta *TERTp* in *TP53*, pa v večini tumorskih celic (klonske). Večina od njih posamično nima večje vloge v klasifikaciji glialnih tumorjev, vendar imajo lahko kumulativen pomen, zlasti z uporabo diagnostičnih platform, ki rutinsko določajo širši spekter sprememb. Takšne analize nam lahko pomagajo bolje razumeti celotno sliko in povečajo splošno zanesljivost molekularne diagnoze. Nasprotno pa so druge redkejšje mutacije, kot so npr. *BRAF* in histonski geni (*H3F3A*, *HIST1H3B*), dejanski diagnostični bio-označevalec v identifikaciji tumorjev s posebnimi kliničnimi značilnostmi (npr. pilocitni astroцитom in nekateri difuzni gliomi).

Kljub napredku na področju genetike možganskih tumorjev in vključitvi molekularnih značilnosti pri postavitvi diagnoze, pa na splošno genotipizacija sama ne zadostuje za diagnostiko tumorjev centralnega živčevja. Zaznane spremembe je potrebno vključiti in razumeti v kontekstu histopatologije in klinične slike. Odkritje specifičnih molekularnih bio-označevalcev je privedlo do klasifikacije tumorjev v molekularne podskupine z različnim kliničnim potekom. Z letom 2016 je Svetovna zdravstvena organizacija (ang. WHO) uvedla vključevanje molekularnih izsledkov v histopatološko diagnozo specifičnih vrst tumorjev - t.i. „celostna diagnoza“.

Ključne besede: možganski tumorji, molekularna genetika, diagnostika, nova generacija sekvenciranja (NGS), FFPE, celostna diagnoza.

Abstract

In recent years, molecular pathology has become an increasingly important factor in diagnostic treatment, mainly because techniques for studying the genetics of tumors have significantly improved, from knowledge of mutations and promoter methylation to gene rearrangements and changes in the number of copies of genes and chromosomes. Currently, no laboratory technique can detect the full range of changes that have diagnostic, prognostic, or predictive meaning, so modern laboratories must have a greater range of methods to meet the needs of diagnosis and treatment planning. This has become particularly important in the field of neuropathology, where more and more information must be obtained from ever-smaller biopsies.

With progress in the field of discovering the genetic background of tumors of the central nervous system (CNS), questions arise as to which genes are necessary for diagnosis, which are optional, but beneficial to have, and which are of no clinical importance. Brain tumors are clinically and molecularly extremely heterogeneous neoplasms. Due to the molecular heterogeneity of primary and recurrent tumors, the identification and validation of diagnostic, prognostic and potential predictive biomarkers is quite challenging. Often, several different genes are altered simultaneously, both at the genome and transcriptome levels. With the development and advancement of high-throughput sequencing techniques in the last decade, the knowledge about common molecular changes in brain tumors has greatly expanded, mostly obtained by DNA sequencing of tumor tissue. They enabled the simultaneous study of thousands of target regions of our genome, and the possibility of analyzing DNA and RNA from formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissues further strengthened the role of molecular genetics in routine clinical setting.

One of the most prominent molecular discoveries in the field of gliomas was the identification of mutations in the *IDH1* and *IDH2* genes in 2008, which changed the subsequent classification of glial tumors. So far, several frequently mutated genes have been identified such as *CIC*, *FUBP* and *ATRX*, which appear to be more frequently present in the subclonal population of cells. Still others, such as *TERTp* and *TP53*, are present in most tumor cells (clonal). Most of them individually do not have a major role in classification of glial tumors, but they may have cumulative importance, especially when diagnostic platforms that routinely evaluate a wider spectrum of changes are used. Analysis of a wide spectrum of changes can help us better understand the whole picture and increase the overall reliability of molecular diagnosis. On the other hand, rarer but specific mutations, such as *BRAF* and histone genes (*H3F3A*, *HIST1H3B*), are actual diagnostic biomarker in the identification of tumors with specific clinical features (eg, pilocytic astrocytoma and specific diffuse glioma).

Despite all the progress in the field of genetics of brain tumors and the inclusion of molecular features in establishing the diagnosis, genotyping alone should generally not be used for the diagnosis of CNS tumors. Detected changes must be used in the context of histopathology and the clinical picture.

Discovery of specific molecular markers has led to the classification of tumors into molecular subgroups with different clinical course. In 2016, the World Health Organization (WHO) introduced the inclusion of molecular findings in the histopathological diagnosis of specific types of tumors - i.e. "integrated diagnosis".

Key words: brain tumors, molecular genetics, diagnostics, next generation sequencing (NGS), FFPE, integrated diagnosis

Literatura:

- Louis DN, Perry A, et al. **The 2021 and The 2016** World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.
- Cohen AL, Colman H. Glioma biology and molecular markers. *Cancer Treat Res.* 2015;163:15-30.
- Siegal T. Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2015;22(3):437-444.
- Locke WJ, Guanzon D, Ma C, et al. DNA Methylation Cancer Biomarkers: Translation to the Clinic. *Frontiers in genetics.* 2019;10:1150.
- Gussyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:50-58.



MRI značilnosti stranskih učinkov radioterapije centralnega živčevja

MRI features of side effects of central nervous system radiotherapy

Goran Mitrović, dr.med.^{1,2}

1. Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

V sklopu radiološke obravnave bolnikov z možganskim tumorjem je temeljna slikovna preiskava magnetno resonančno slikanje (MR) glave. Na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani je večina preiskav pri bolnikih z možganskimi tumorji opravljena v fazi sledenja, torej po predhodnem operativnem posegu in radioterapiji.

Radioterapija ostaja standardna modaliteta zdravljenja možganskih tumorjev. Kljub razvoju radioterapevtskih tehnik v zadnjih desetletjih se po obsevanju pogosto srečujemo s stranskimi učinki. Z radiološkega vidika sta posebej zanimiva psevdoprogres in radiacijska nekroza, ki se jih na klasičnih MR sekvencah ne da ločiti od recidiva oz. progressa osnovne bolezni. Uporaba dopolnilnih MR tehnik, kot so difuzijsko slikanje, MR perfuzija ter MR spektroskopija, glede na opravljene študije bistveno poveča specifičnost in senzitivnost.

Ključne besede: psevdoprogres, radiacijska nekroza, postradiacijska levkoencefalopatija, sekundarni tumorji

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is the most frequently used method in evaluating patients with brain tumors. At the Institute of Oncology Ljubljana majority of MRIs of patients with brain tumors are carried out in the follow-up phase after prior surgery and radiotherapy.

Radiotherapy remains the standard treatment for brain tumors. Despite the development of radiotherapy techniques in recent decades, side effects are often encountered after radiation. From a radiological point of view, pseudoprogression and radiation necrosis are particularly interesting, because they cannot be distinguished from relapse or progression on anatomical MRI sequences alone. According to studies use of complementary MR techniques, such as diffusion imaging, MR perfusion and MR spectroscopy, significantly increases specificity and sensitivity,

Key words: pseudoprogression, radiation necrosis, radiation induced leucoencephalopathy, radiation induced brain tumors

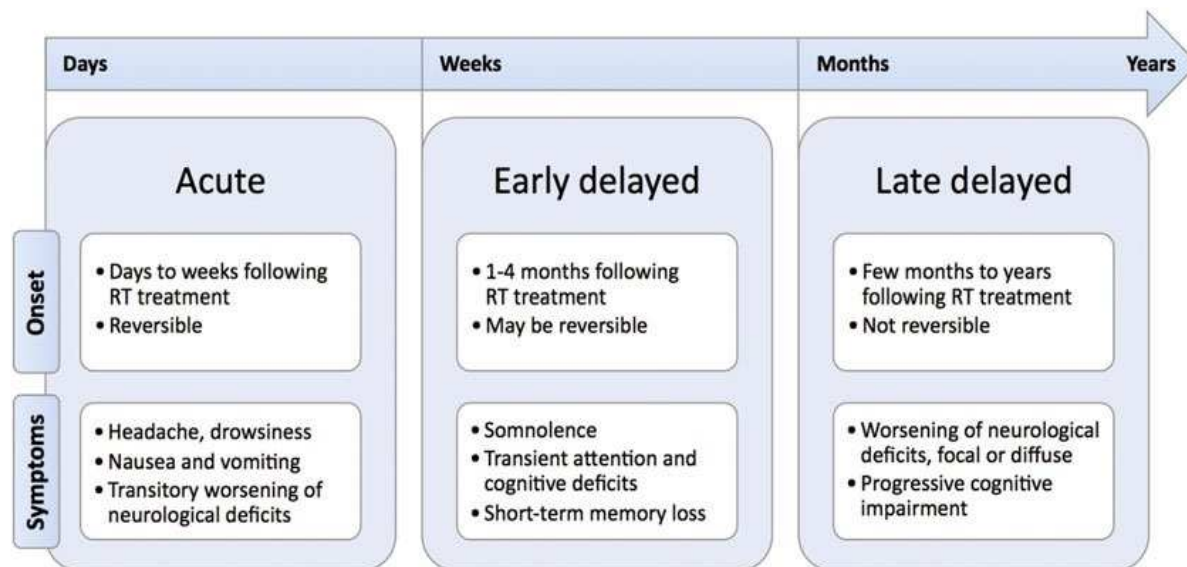
1. Uvod

V sklopu radiološke obravnave bolnikov z možganskim tumorjem je tako za opredelitev novo-odkritih tumorjev kot za sledenje temeljna slikovna preiskava magnetno resonančno slikanje (MRI) glave, ki temelji na klasičnih anatomskih sekvencah, dopolnjeno z naprednejšimi tehnikami kot so difuzijsko slikanje (DWI in DTI), MR spektroskopija, različne tehnike perfuzijskega slikanja in tudi funkcionalni MRI (fMRI). Na Onkološkem Inštitutu v Ljubljani je večina preiskav pri bolnikih z možganskimi tumorji opravljena v fazi sledenja, torej po predhodnem operativnem posegu in radioterapiji.

Radioterapija ostaja standardna modaliteta zdravljenja možganskih tumorjev in žilnih malformacij v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Kljub bistvenemu razvoju in napredku radioterapevtskih tehnik v zadnjih desetletjih so strukture, ki ležijo ob tarčni leziji izpostavljene sevanju, kar lahko povzroči številne stranske učinke.

Patofiziološko so okvare pri obsevanju CŽS posledica *poškodbe vaskularnega endotela ali pa okvare nevroglialnih celic*, predvsem oligodendrocitov, ki so najbolj radiosenzitivni. Najverjetneje pa k okvari tkiv po obsevanju pripomorejo še drugi patološki procesi kot so vnetje v CŽS in poškodba progenitornih nevroglialnih celic, kar lahko igra vlogo pri poznih zapoznelih stranskih učinkih radioterapije, predvsem kognitivnem upadu. Pri kar 50-90% bolnikov, ki preživijo več kot 6 mesecev od obsevanja pride do kognitivnega upada.

Glede na čas pojava lahko stranske učinke obsevanja razdelimo na *akutne*, ki nastanejo nekaj dni do tednov po obsevanju in so reverzibilni, na *zgodnje zapoznele* stranske učinke, ki nastanejo nekaj tednov do mesecev po obsevanju in so praviloma prehodne narave oz. reverzibilni ter na *pozne zapoznele* stranske učinke. Pozni stranski učinki se razvijejo od več mesecev do več let po obsevanju in so ireverzibilni. (slika 1).

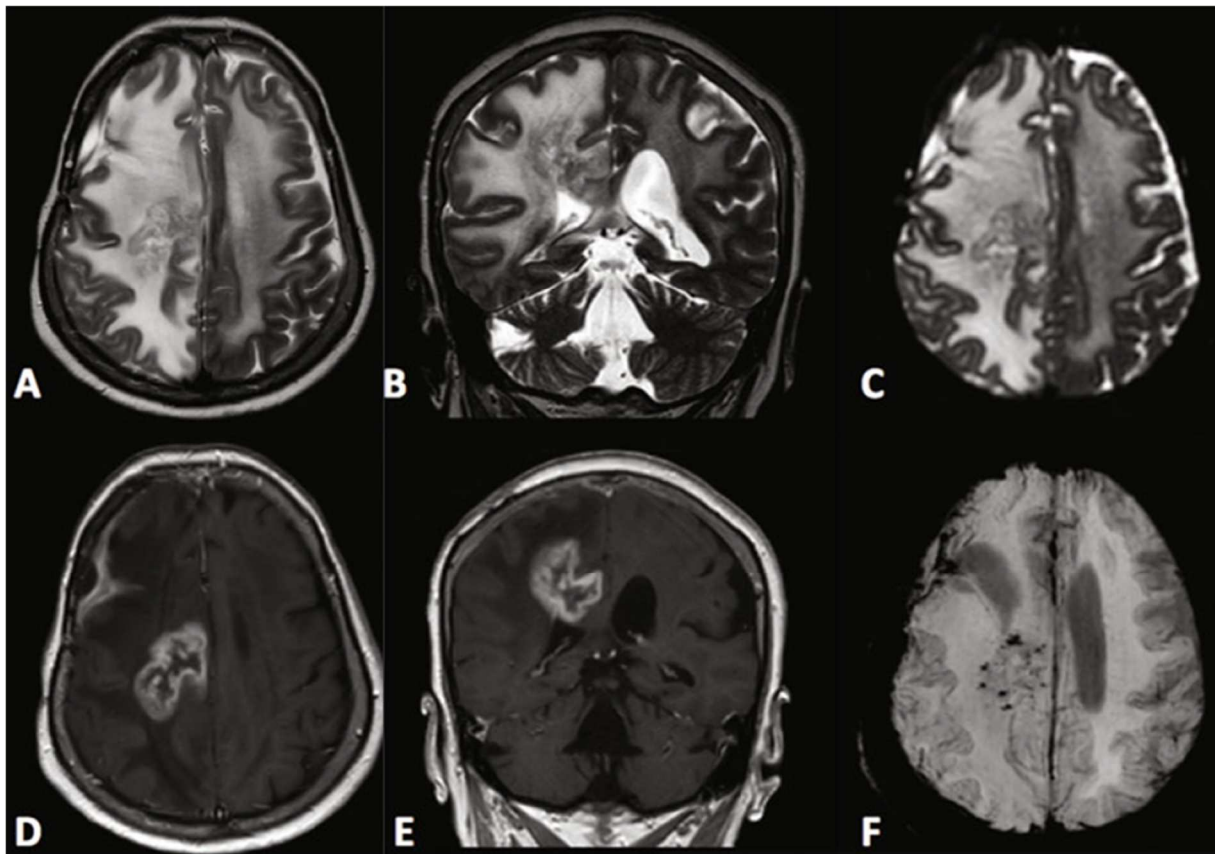


Slika 1: (povzeto po Clinical Neuroradiology, 2019). Shematičen prikaz razdelitve stranskih učinkov

2. V klinični praksi se najpogosteje srečujemo s spodaj opisanimi stranskimi učinki radioterapije CŽŠ

2.1. Pseudoprogres je subakuten zaplet, ki se razvije v prvih 3-6 mesecih po obsevanju, najpogosteje ob kombinaciji radio- in kemoterapije. Na klasični MRI preiskavi so značilno vidni znaki progressa, torej povečanje obsega patološkega obarvanja in peritumorskega edema bele možganovine, ki pa se spontano razreši oz. izboljša brez dodatne terapije. Pomembni dejavniki povezani z razvojem pseudoprogresa so MGMT metilacija in IDH-1 mutacija tumorjev ter višina doze. Pseudoprogres je ugoden prognostičen dejavnik.

2.2. Radiacijska nekroza oz. radionekroza je pozen stranski učinek obsevanja, ki se lahko razvije po latentnem obdobju več mesecev do več let po zaključenem zdravljenju. Radionekroza se od pseudoprogresa razlikuje v času nastanka, patofiziologiji razvoja, histopatoloških značilnosti in tudi kot negativen prognostični dejavnik. Dejavniki tveganja so visoka doza, sočasna kemoterapija in tudi 1p19q kodelecija tumorjev. Incidenca radionekroze je ocenjena na 3%-24%. Razvije se lahko kjerkoli v obsevalnem polju, največkrat v predelu z najvišjo prejeto dozo, pogosto nastane tudi v periventrikularni beli možganovini. Na MR so lezije v sklopu radionekroze lahko multiple, skozi čas lahko progredirajo, stagnirajo ali pa se tudi spontano razrešijo. Radionekroza se na klasičnih sekvencah robno, heterogeno obarva, solidni del ima na T2 sekvencah nizek signal, centralni del, ki se ne obarva ima na T2 pogosto visok signal. Na SWI so v leziji lahko prisotni depoziti hemosiderina po mikrokrvavitvah. (slika 2).



Slika 2: (povzeto po *Clinical Neuroradiology*, 2019). Primer radionevroze, potrjen na patološki preiskavi. A.,B. – T2 sekvenci aksialno in koronalno, solidni del radiacijske nekroze je heterogen, izointenzivnega signala glede na sivo možganovino, vazogeni edem

Na klasični MR preiskavi se slikovne značilnosti tako psevdoprogresa kot radiacijske nekroze prekrivajo s progresom ali recidivom tumorja, kar povzroča obilo težav pri interpretaciji. Uporaba dopolnilnih MR tehnik, kot so difuzijsko slikanje, MR perfuzija ter MR spektroskopija, glede na opravljene študije bistveno poveča specifičnost in senzitivnost. Generalno gledano so za progres tumorja značilne zvišane oz. patološke vrednosti na perfuzijskem slikanju (pri DSC tehniki je povišan volumen krvi oz. CBV v predelu tumorja, na DCE tehniki pa sta povišana parametra K_{trans} in volumen plazme oz. V_p); znižane vrednosti na ADC mapi v predelu tumorja na difuzijskem slikanju ter povišana razmerja med holinom/kreatinom in holinom/N-acetil aspartatom (NAA) in znižano razmerje NAA/kreatin na MR spektroskopiji.

2.3. Postradiacijska levkoencefalopatija je pozen stranski učinek radioterapije, ki se pojavi več mesecev po zaključenem obsevanju in ga spremlja kognitivni upad, ki skozi leta napreduje. Incidenca je visoka, tipično se povečuje pri daljšem intervalu sledenja, tri leta po obsevanju celotne glave po več raziskavah dosega 100%.

Po obsevanju celotne glave je signal bele možganovine na T2 in Flair sekvenci simetrično zvišan v obeh cerebralnih hemisferah, predvsem periventrikularno, brez pomembnega učinka mase. Korpus kalozum, siva možganovina in subkortikalna u-vlakna niso prizadeta.

2.4. Po obsevanju lahko pride tudi **arteritisa intrakranialnih arterij**, ki se v kasnejši fazi kaže kot stenozanta/okluzivna **vaskulopatija**. Najpogosteje so prizadete arterije Willisovega kroga na lobanjski bazi, sploh distalni del obeh ACI in debla obeh ACM. **Anevrizme** povzročene z obsevanjem so pogosteje sakularnega tipa, lahko ležijo distalneje kot sporadične, lahko se pojavijo tudi izven razcepišč intrakranialnih arterij.

2.5. Radioterapija je povezana tudi z razvojem **kavernoznih malformacij (kavernomov)**, telangiektazij in nastankom mikrokrvavitev v možganih. Kumulativna incidenca kavernomov po radioterapiji je visoka in se večja skozi čas – 10 let po radioterapiji je 3-4 %, po 20 letih 7-14%, po 25 letih pa celo do 60%.

2.6. Radioterapija poveča tveganje tudi za *razvoj sekundarnih neoplazem oz. tumorjev*, najpogosteje meningiomov, poleg tega tudi gliomov, sarkomov in tumorjev živčnih ovojnic.

Manj pogosti stranski učinki radioterapije so atrofija možganov, SMART sindrom, prizadetost hipofize (atrofija hipofize s hipopituitarizmom) in prizadetost možganskih živcev (najpogosteje optičnega trakta in optičnih živcev).

3. Zaključek

Za natančno interpretacijo sprememb po radioterapiji CŽS je pomembno tudi poznavanje obsega obsevalnega polja, čas od radioterapije ter izhodiščno stanje, v primeru možnosti psevdoprogrsa ali radionekroze pa je potrebna multimodalna MR preiskava.

Literatura

- Barkhof F, Rolf H, Majda J, Thurnher M, Rovira À. Clinical Neuroradiology - The ESNR Textbook [Internet]. 2019. <https://link.springer.com/referencework/10.1007%2F978-3-319-61423-6#toc>
- Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. Nat Rev Neurol [Internet]. 2016;13(1):52–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2016.185>
- Katsura M, Sato J, Akahane M, Furuta T, Mori H, Abe O. Recognizing radiation-induced changes in the central nervous system: Where to look and what to look for. Radiographics. 2021;41(1):224–48.
- Dalesandro MF, Andre JB. Posttreatment Evaluation of Brain Gliomas. Neuroimaging Clin N Am [Internet]. 2016;26(4):581–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2016.06.007>
- Strauss SB, Meng A, Ebani EJ, Chiang GC. Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoresponse, Radiation Necrosis. Radiol Clin North Am [Internet]. 2019;57(6):1199–216. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.07.003>



Nuklearno medicinske preiskave v nevroonkologiji

PET/CT imaging in Neuro- Oncology

Andrej Doma, dr.med.^{1,2}

1. Oddelek za nuklearno medicino, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvelek

Zaradi fiziološko intenzivnega metabolizma glukoze v možganih je uporabnost ^{18}F -FDG PET/CT v nevroonkologiji omejena. V zadnjih letih se je za potrebe nevroonkologije razširilo PET slikanje z aminokislinskimi radiofarmaki: analogi metionina, tirozina in DOPA. Natančnost teh vrst slikanja presega MRI s kontrastom za omejitev obsega bolezni v možganih, določanje najagresivnejših področij v tumorju, določanje pooperativnih ostankov tumorja za dodatno radioterapijo ter opredelitev zgodnjih in poznih sprememb po radioterapiji.

Ključne besede: PET/CT; ^{18}F -FDG; ^{18}F -FET; ^{18}F -FDOPA; ^{11}C -metionin; psevdoprogres; radionekroza

Abstrakt

The usefulness of ^{18}F -FDG PET/CT in neuro-oncology is limited due to the physiologically intensive metabolism of glucose in the brain. PET imaging with amino acid radiopharmaceuticals has become popular for the needs of neuro-oncology recently: the use of analogues of methionine, tyrosine and DOPA. The accuracy of these types of imaging exceeds contrast-enhanced MRI for limiting the extent of the disease in the brain, identifying the most aggressive areas in a tumor, identifying postoperative tumor remnants for adjunctive radiation therapy, and to define early and late changes after radiation therapy.

Key words: PET/CT; ^{18}F -FDG; ^{18}F -FET; ^{18}F -FDOPA; ^{11}C -methionine; pseudoprogresion; radionecrosis

Slikanje z magnetno resonanco s kontrastom (CE-MRI) je metoda izbire za slikanje gliomov in metastaz v možganih, vendar njeno učinkovitost omejujejo majhna občutljivost pri gliomih brez povečanja privzema kontrasta, nespecifične spremembe pri motnjah v prepustnosti krvno-možganske pregrade (BBB) in nezanesljivo razlikovanje med recidivom in s terapijo povzročenimi benignimi spremembami. Skupina The Response Assessment in Neuro-Oncology Group (RANO) je predlagala PET kot natančnejši način slikanja.

Medtem ko se ^{18}F -FDG PET/CT slikanje izjemno uspešno uporablja v onkologiji, je diagnostična natančnost ^{18}F -FDG pri možganskih malignih boleznih omejena zaradi intenzivnega fiziološkega privzema tega radiofarmaka v normalnih možganih in v vnetnih procesih. Po drugi strani pa se aminokislinski PET radiofarmaki šibko nabirajo v sivi možganovini in zato zagotavljajo večjo občutljivost za primarne možganske tumorje kot tudi za metastaze.

Do nedavnega je bil najbolj raziskan aminokislinski radiofarmak ^{11}C -metionin (^{11}C -MET) zaradi kratke razpolovne dobe ^{11}C (le 20 minut) zahteva ciklotron na mestu slikanja. Novi farmaki, vezani na ^{18}F (razpolovni čas 110 minut), omogočajo transport in uporabo v oddaljenih PET centrih.

Najpogosteje uporabljeni radiofarmaki v klinični praksi dandanes so O-(2 [^{18}F]-fluoroetil)-L-tirozin (^{18}F -FET) in 3,4-dihidroksi-6-[^{18}F]-fluoro-L-fenilalanin (^{18}F -FDOPA). Oba radiofarmaka sta vključena v celice preko velikih aminokislinskih prenašalcev tipa I (LAT), ki so čezmerno izraženi v gliomih in možganskih metastazah.

^{18}F -FET ima dobro diagnostično natančnost za karakterizacijo malignosti novih možganskih lezij (senzitivnost in specifičnost 80%). Zmerno kopičenje ^{18}F -FET lahko opazimo tudi pri vnetnih procesih, povezanih z multiplo sklerozo, pri možganskem abscesu in možganski kapi, zato ostaja zlati standard za določanje diagnoze biopsija s histologijo.

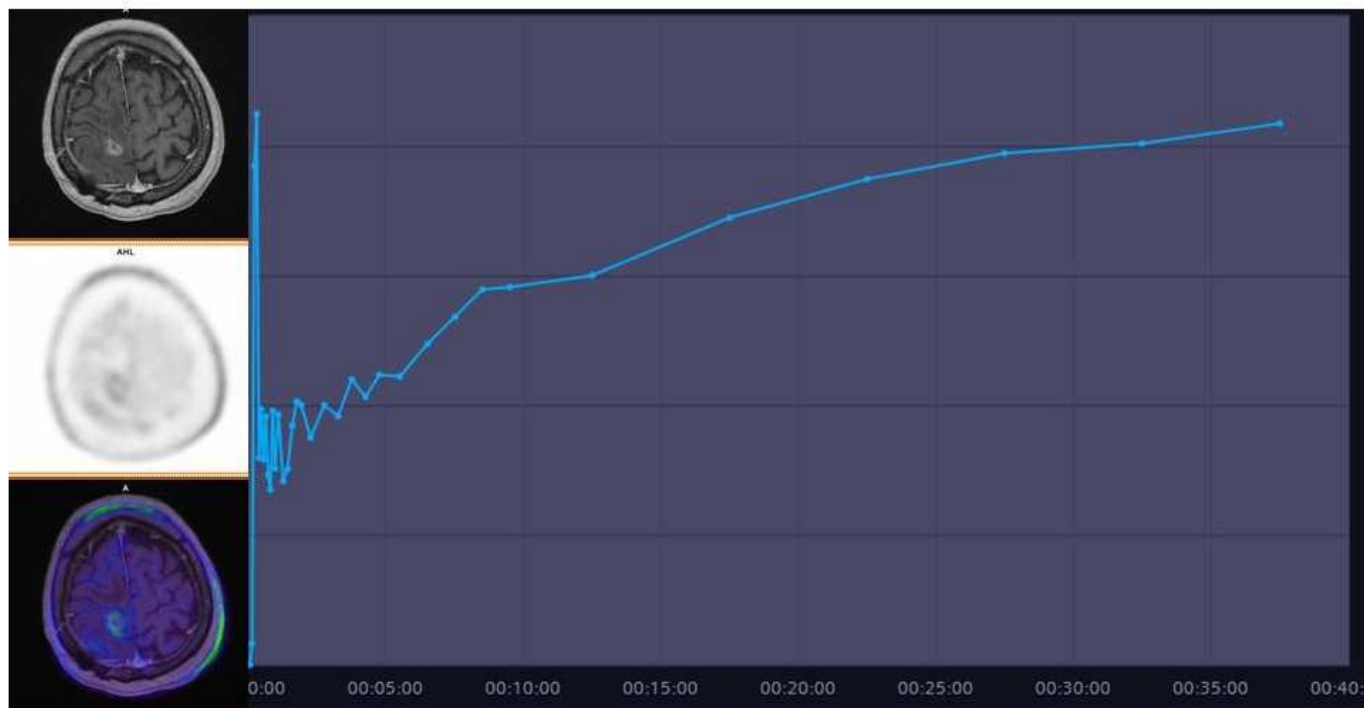
Statična akvizicija ^{18}F -FET ne more zelo natančno razlikovati med gliomom nizkega in visokega gradusa, kar je mogoče izboljšati z zajemanjem dinamičnih podatkov PET. Dinamična akvizicija traja

neprekinjeno 40 minut od trenutka i.v. aplikacije radiofarmaka. Enakomerno rast krivulje aktivnosti v času je opaziti pri gliomih nizkega gradusa, pri gliomih visokega gradusa pa je vrh aktivnosti dosežen 10-20 minut po injiciranju, čemur sledi upad aktivnosti.

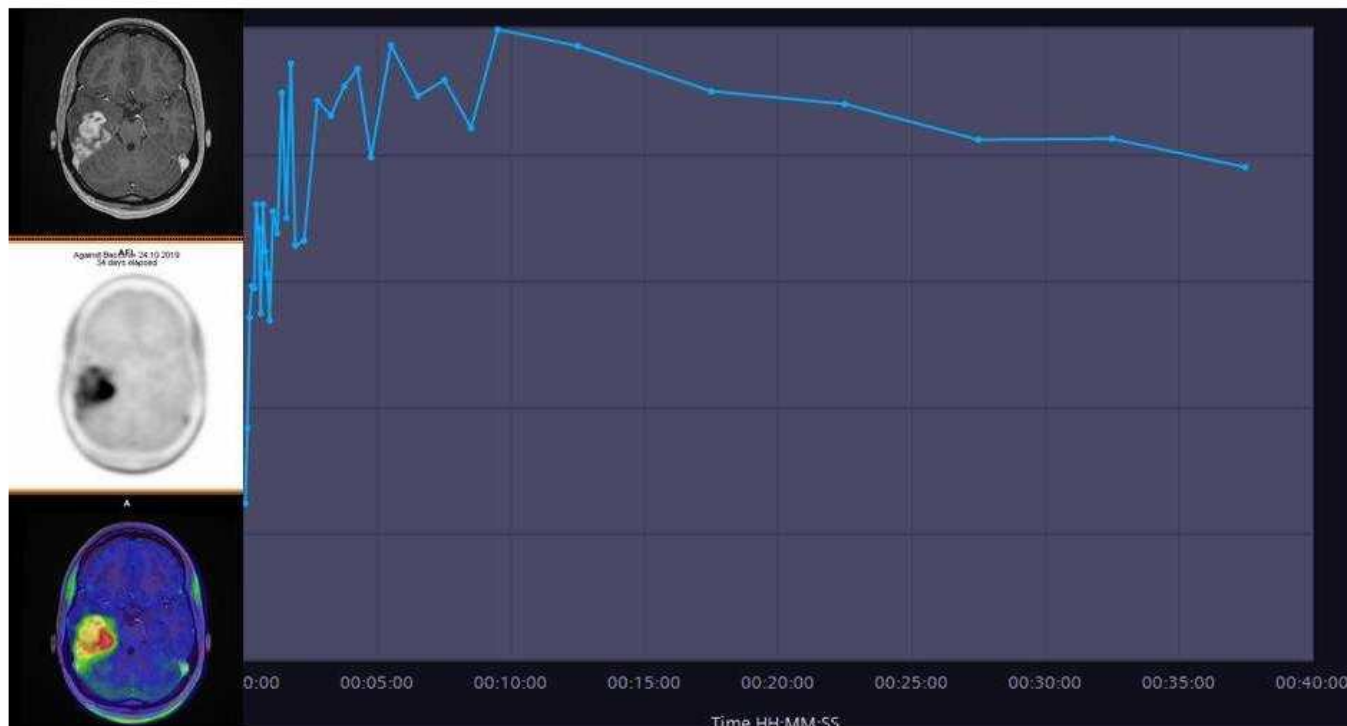
^{18}F -FET PET/CT opredeli heterogenost znotraj tumorja, kar vodi do izboljšane določitve gradusa s ciljno biopsijo najagresivnejših delov tumorja. ^{18}F -FET PET/CT z veliko natančnostjo razlikuje med tumorjem, peritumorskim edemom in normalnim možganskim tkivom. Za razliko od MRI kontrasta se tako ^{18}F -FET kot ^{18}F -FDOPA prenašata čez intaktno BBB in omogočata razmejitev malignega tkiva tudi onkraj obarvanja MRI kontrasta [4]. Uporaba aminokislinskih PET je koristna za natančnejšo omejitev velikosti tumorjev pred operacijo ali postopki radioterapije, saj je velikost tumorja, pridobljena s ^{18}F -FET, bistveno večja od velikosti tumorja na CE-MRI. ^{18}F -FET PET/CT prav tako presega MRI v natančnosti za identifikacijo pooperativnih vitalnih ostankov tumorjev.

V 12 tednih po kemo-radioterapiji se spremembe v BBB pogosto pokažejo kot obarvanje s kontrastom na MRI (pseudoprogres). Te spremembe opazimo pri do 30 % bolnikov in imajo na posnetkih CE-MRI izgled napredovanja bolezni. Pozen pseudoprogres se lahko pojavi po 12 tednih po zdravljenju. ^{18}F -FET PET ima diagnostično natančnost 85 % za razlikovanje tipičnega (v 12 tednih) in poznega (> 12 tednov) pseudoprograsa od pravega napredovanja tumorja ali možganskih metastaz. ^{18}F -FET PET se je izkazal za boljšega v primerjavi s CE-MRI tudi pri razlikovanju med pozno radionekrozo in ponovitvijo bolezni.

RANO priporoča uporabo aminokislinskih radiofarmakov za radioterapijo v nevroonkologiji. Indikacije vključujejo določitev tarče, oceno odziva na zdravljenje in prognozo za gliome [6]. Izkazalo se je, da je volumen metabolno aktivnega tumorja bistveno večji, če se ga označi na ^{18}F -FET PET v primerjavi s CE-MRI. Prostorska korelacija med ciljnim volumni MRI in ^{18}F -FET PET je nizka in ciljni volumni ^{18}F -FET PET so znatno večji od ciljnih volumnov MRI, pri čemer so območja privzema ^{18}F -FET razširjena precej preko območij patološkega obarvanja MRI kontrasta in tudi zunaj območja hiperintenzivnosti FLAIR. ^{18}F -FET PET omogoča opredelitev najagresivnejših delov tumorja in povečanje doze RT na ta območja. Senzitivnost ^{18}F -FDOPA za opredelitev ponovitve glioma je podobna kot pri ^{18}F -FET PET [98], vendar je specifičnost 6-[^{18}F]FDOPA manjša zaradi lažno pozitivnega kopičenja v vnetnih procesih (specifičnost ^{18}F -FDOPA 62% v primerjavi s ^{18}F -FET). Tudi fiziološki privzem ^{18}F -FDOPA v striatumu lahko ovira oceno obsega tumorja.



Slika 1: Rastoča krivulja aktivnosti v benigni spremembi



Slika 2: Padajoča krivulja aktivnosti-značilnost malignega procesa

Literatura:

- Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol* 2016;18:1199-208.
- Papin-Michault C, Bonnetaud C, Dufour M, et al. Study of LAT1 Expression in Brain Metastases: Towards a Better Understanding of the Results of Positron Emission Tomography Using Amino Acid Tracers. *PLoS One*. 2016;11:e0157139. doi: 10.1371/journal.pone.0157139.
- Jansen NL, Graute V, Armbruster L, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1021-9.
- Langen KJ, Galldiks N, Hattingen E, et al. Advances in neuro-oncology imaging. *Nat Rev Neurol* 2017; 13:279-289.
- Kebir S, Fimmers R, Galldiks N, et al. Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. *Clin Cancer Res* 2016;22:2190-6.
- Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:540-557.



Operacija možganskega tumorja v budnem stanju

Brain tumor surgery in the awake state

doc. dr. Janez Ravnik dr. med.^{1,2}, Ninna Kozorog, dr.med.^{1,2}, Tomaž Šmigoc, dr.med.^{1,2}

1. Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Izvleček

Kraniotomija v budnem stanju v nevrokirurgiji v zadnjih dveh desetletjih doživlja preporod. Pri teh operacijah je bolnik skozi vso operacijo ali pa del operacije buden, sposoben sodelovanja in govora. Uporabljajo se predvsem pri operacijah možganskih tumorjev, ki se nahajajo v bližini ali pa znotraj elokventnih možganskih področij, ki so odgovorne za gibanje, govor, zaznavanje občutkov, vid. Na ta način se praviloma izboljša resekcija možganskega tumorja, zmanjšajo pa se nevrološke posledice operacije.

Ključne besede: kraniotomija v budnem stanju, maksimalna resekcija, minimalni deficit, nevromonitoring

Abstract

Awake craniotomy in neurosurgery is undergoing the revival in the last two decades. In these operations, the patient is awake and throughout the entire operation or part of the operation able to cooperate and speak. They are mainly used in brain tumor operations, which are located near or within the eloquent brain areas that are responsible for movement, speech, perception of feelings, vision. Better tumor resection is usually achieved with less neurological postoperative deficits.

Key words: awake craniotomy, maximal resection, minimal deficit, neuromonitoring

1. Uvod

Operacije v budnem stanju se v nevrokirurgiji izvajajo pogosto. Gre predvsem za posege, kjer je potreben majhen kirurški dostop, ki se lahko izvede preko lokalne anestezije. Tipičen poseg je luknjičasta trepanacija, kjer se dostop do možganov izvede preko nekaj centimeterskega reza kože in skozi en centimeter veliko luknjo v lobanjski kosti. Za izvedbo take operacije je dovolj samo zadostna aplikacija lokalnega anestetika v predelu kožnega reza. Uporablja se predvsem za izvedbo biopsij možganskih lezij, pogosto pa tudi pri evakuaciji kroničnih subduralnih hematov. Kraniotomija v budnem stanju pa pomeni večji nevrokirurški poseg, ki ga rutinsko v UKC Maribor opravljamo od leta 2019. Kožni rez oz. reženj je velik, prav tako je potrebno opraviti večjo kraniotomijo (izrez lobanjske kosti), velika je ekspozicija možganov. Skozi večji del posega je bolnik buden, sposoben sodelovanja in testiranja možganskih funkcij, predvsem govora in gibanja udov. Anestezijsko vodenje takega posega je zahtevno, pri čemer se uporabljajo različne kombinacije lokalne in splošne anestezije.

2. Predoperativna ocena in priprava pacienta

Predoperativna ocena bolnikov zajema oceno zgornje dihalne poti, saj je pomembno prepoznavanje bolnikov z znaki za možno težko intubacijo. V primeru, da ima bolnik zgodovino epileptičnih napadov, moramo preveriti trenutni režim zdravljenja, raven zdravil v plazmi, povprašamo pa tudi po vrsti, številu in pogostosti epizod. Bolnika tudi vprašamo glede morebitnih preteklih posegov, pri katerih je prejel anestezijo ter njegovo reakcijo na anestezijo (zlasti pojav slabosti in bruhanja). Ker gre za poseg, ki lahko pri bolniku povzroči tesnobo, je potrebna tudi predoperativna psihološka priprava. Tekom pogovora pridobivamo bolnikovo zaupanje, seznanimo ga s celotnim postopkom, vključno z nivojem sodelovanja, ki se pričakuje od bolnika, stopnjami postopka, morebitnimi tveganji ter varnostnimi ukrepi v primeru zapletov. Pomembno je tudi, da ga seznanimo z realističnim opisom operacijske sobe ter zvokov, ki bodo prisotni. Glede samega postopka mu natančno obrazložimo naloge, ki se bodo izvajale ter zakaj jih bomo izvajali. Za konec se moramo pred operacijo tudi dobro seznaniti z bolnikovim stanjem, dobro preučimo vrsto, lokacijo in velikost lezije, vso dostopno slikovno diagnostiko, ocenimo tudi nevarnost krvavitve na podlagi teh podatkov ter podatkov glede relevantnega zdravljenja (torej ali bolnik prejema

antikoagulacijsko terapijo ipd.). Bolnika je potrebno vprašati tudi po osebni in družinski zgodovini pojava krvavitev.

3. Anesteziološki pristop

Zmožnost pacientovega sodelovanja zahteva dobro analgezijo, sedacijo in anksiolizo, pri pacientu pa moramo ravno tako preprečiti neugoden položaj slednjega, slabost in bruhanje. Anesteziolog mora nadzorovati globino anestezije in po potrebi omogočiti epizode polne zavesti ter nemotene prehode med različnimi anestetičnimi stopnjami. Pri kraniotomiji se zato uporabljajo različne kombinacije lokalne in splošne anestezije.

Sodobni anestetični pristopi so sledeči:

- tehnika MAC (Monitored Anaesthesia Care): uporablja se propofol, v kombinaciji z različnimi opioidi – danes je to večinoma remifentanil. Z remifentanilom se intravenozno zagotovita analgezija in sedacija, bolnik pa vmes spontano diha. Infuzija propofola in opioida se ustavi približno 15 minut pred mapiranjem možganov in se nadaljuje ob začetku zapiranja dure. Vzdrževanje dihalne poti je neinvazivno – pacient prejema kisik bodisi preko nosne bodisi preko dihalne maske.
- Tehnika Asleep-Awake-Asleep: v prvem delu operativnega posega je bolnik podvržen splošni anesteziji in je mehansko ventiliran; v drugem delu operacije, v fazi budnosti, ko potekajo funkcionalna in elektrofiziološka testiranja, bolnik diha spontano, samostojno, v zadnji, tretji fazi, pa se bolnika ponovno uvede v splošno anestezijo, s ponovno mehansko ventilacijo,
- tehnika Awake-Awake-Awake/budna sedacija (ang. conscious sedation): gre za tehniko, ki je zahtevnejša od zgoraj opisane tehnike MAC. V začetku anesteziolog začne s plitvo sedacijo in analgezijo, s pomočjo kombinacije deksmedetomidina in nizkih odmerkov remifentanila. Sledi blok celotnega skalpa, z blokado iztopišč kranialnih živcev na skalpu, in sicer s kombinacijo levobupivakaina in adrenalina. Pred vpenjanjem glave pacienta v Mayfieldovo držalo, se lokalno, na mesto pritrditve držala, aplicira kombinacija lidokaina in adrenalina; s to kombinacijo se injicira tudi koža na mestu kirurškega reza. V začetni fazi operativnega posega, torej med kraniotomijo, je pacient globoko sediran in dodatno analgeziran (s kontinuirano infuzijo kombinacije propofola in remifentanila) – v izogib depresiji dihanja je potrebna natančna titracija, saj je med operacijo nujno vzdrževanje spontanega dihanja. Po opravljeni kraniotomiji se postopno ukinjata propofol in remifentanil. Uvede se deksmedetomidin, ki po prebujanju omogoča t.i. 'budno sedacijo'. Prav zaradi delovanja deksmedetomidina je pacient v fazi resekcije tumorja sposoben sodelovanja, hkrati pa infuzija omenjenega sedativa omogoča zadovoljivo anksiolizo, brez pomembnih neželenih učinkov.

4. Intraoperativni potek

Tekom operacije spremljamo elokventna področja, ki so odgovorna za sprejemanje vidnih, slušnih in teoretično tudi vohalnih dražljajev, motorična področja odgovorna za upravljanje, gibanje, načrtovanje in izvajanje gibalnih dejavnosti, govorna področja možganske skorje in vitalne funkcije pacienta.

Metode ki jih lahko uporabimo za spremljanje:

- Nevrofiziološki monitoring, kjer merimo motorične (omogočajo neprekinjeno ocenjevanje funkcionalne celovitosti motornih poti) in senzorične evocirane potenciale.
- EMG, s katerim spremljamo mišično aktivnost.
- Funkcionalno magnetno resonanco, ki nam omogoča vodenje intraoperativne kraniotomije z zagotavljanjem intraoperativnih slik v realnem času, anatomsko lokalizacijo in vizualizacijo aktivnih delov možganske skorje.
- Klinični testi, s katerimi spremljamo govor in razumevanje.
- Intraoperativna elektrokortikografija ali invazivna elektroencefalografija, kjer spremljamo epileptiformne aktivnosti.

Spremljanje funkcij testiramo s stimulacijami, ki trajajo 1-4 sekunde, odvisno od področja, ki ga testiramo. Simulacija pomeni, da nevrokirurg s stimulacijsko elektrodo neposredno draži možgansko skorjo in tako aktivira piramidno pot. Aktivnost piramidne proge se zazna kot motorični evocirani potencial, kar

nam omogoča nevrofiziološki monitoring. Ta področja se nato označijo z namenom, da se jim med operacijo izognemo. Temu postopku se reče mapiranje (ang. *mapping*).

Pri ohranjanju govora nevromonitorer s pomočjo vnaprej pripravljenih testov mapira posamezno področje, medtem ko nevrokirurg s posebno stimulacijsko elektrodo draži možgansko skorjo budnega pacienta za 3-4 sekunde na zaporednih mestih z določenimi nalogami za 4-10 sekund. Takšne naloge so na primer štetje od 1-30 ali abeceda, poimenovanje predmetov na slikah, izgovarjanje zapletenih besed ipd. Ob stimulaciji govornih področjih se bolnikov govor spremeni (parafazije, jecljanje, ne govori). Med testiranjem nevrofiziolog prikaže pacientu diapozitiv in posname pozitiven ali negativen rezultat in vrsto jezikovne motnje za vsako stimulacijsko točko. Poskuša prepoznati mesta za zastoj govora, anomijo in aleksijo in razlikovati dizartrijo od zapore govora zaradi nenamerne odsotnosti mišične kontrakcije, ki vplivajo na govor. Zastoj govora je opredeljen kot prekinitev štetja brez hkratnega motoričnega odziva ust ali žrela. Občutljiva področja se označijo in bistveno je, da se pri kraniotomiji nevrokirurg izogne označenim področjem. Tako dosežemo maksimalno varno resekcijo ob minimalnem nevrološkem deficitu.

5. Zaključek

Prednosti budne kraniotomije so intraoperativno vrednotenje kliničnega in nevrološkega statusa. Pacient je ves čas ali del operacije buden, sposoben sodelovanja in govora. Z neposredno stimulacijo skorje možganske površine nevrokognitivno in jezikovno testiranje zmanjša možnost trajne invalidnosti in vodi do zmanjšanja pojavnosti pooperativnih zapletov ter skrajša čas bivanja v bolnišnici. Budna kraniotomija se uporablja predvsem pri operacijah možganskih tumorjev, ki se nahajajo v bližini ali znotraj elokventnih možganskih področij, ki so odgovorne za gibanje, govor, zaznavanje občutkov ali vid. To so področja, ki se jim med posegom nevrokirurg poskuša izogniti in tako bolniku po operaciji zagotoviti največjo možno kvaliteto življenja. Cilj nevrokirurškega posega ni le popolna odstranitev lezije ampak predvsem funkcionalno neprizadet bolnik, lajšanje simptomov, prihraniti čas in optimizirati učinkovitost kemo- in radioterapije.

Literatura:

- Zhang K., Gelb AW. Awake craniotomy: indications, benefits, and techniques. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2018; 46; 46-51.
- Bonhomme V., Franssen C., Hans P. Awake craniotomy. *European Journal of Anaesthesiology*. 2009; 26; 906-912.
- Ravnik J., Kozorog N., Kos D., Kosev V., Šmigoc T., Savanović V., Bunc G. Prva kraniotomija v budnem stanju za operacijo možganskega tumorja v UKC Maribor. *Naša bolnišnica*. 2019; 20; 13-14.
- Singh K., Dua A. Anaesthesia For Awake Craniotomy. *StatPearls, NCBI*. 2022.
- Sedinič P. Anesteziološki postopki kod budne kraniotomije, diplomsko delo. Zagreb: Medicinska fakulteta, 2018
- Szelenyi A, Bello L, Duffau H, Fava E, Feigl GC, Galanda M, Neuloh G, Signorelli F, Sala F. Intraoperative electrical stimulation in awake craniotomy: methodological aspects of current practice. *Neurosurg Focus*. 2010; 28:E7.
- Vranič A., Markovič J., Koritnik B. Odstranjevanje možganskih tumorjev pri budnem bolniku. *Sinapsa* 2013; 6.

- Hervey Jumper SL, Li J, Lau D, Molinaro AM, Perry DW, Meng L, Berger MS. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27 year period. *J Neurosurg.* 2015; 123: 325-339.
- Dreier JD, Williams B, Mangar D, Camporesi EM. Patients selection for awake neurosurgery, *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2009; 1: 19-27.
- Sitnikov Rotislavovich A, Alekseevich Grigoryan Y, Pterovna Mishnyakova L. Awake craniotomy without sedation in treatment of patients with lesional epilepsy. *SNI.* 2018; DOI: 104103/sni.sni_24_18.
- Idowu OK, Adeleye AO, Amanor Boadu SD. Awake craniotomy for intracranial lesions: An audit of the anaesthetists' initial experience at the University College Hospital, Ibadan. *Egypt J Anaesth.* 2016; 32: 559-564.



Novosti v sistemskem zdravljenju možganskih tumorjev pri odraslih Innovations in the systemic treatment of brain tumors in adults

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.^{1,2,3}

1. Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

3. Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

Izvleček

Glioblastom je najpogostejši maligni primarni možganski tumor pri odraslih, s srednjo starostno pojavnostjo od 55 do 60 let. Od revizije klasifikacije tumorjev osrednjega živčevja (CNS) Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) iz leta 2021 so glioblastomi razdeljeni na dve ločeni diagnozi, ki temeljita predvsem na statusu mutacije izocitrat dehidrogenaze (IDH) in sicer: glioblastom, IDH-divji tip, CNS WHO stopnje 4 in astrocitom, IDH-mutiran, CNS WHO stopnje 4. Na osnovi tega so se prilagodila tudi priporočila za sistemsko zdravljenje in raziskave z novimi zdravili, ki prihajajo. Večino bolnikov z glioblastomom zdravimo s kombiniranim pristopom, ki vključuje adjuvantno postoperativno obsevanje in adjuvantno kemoterapijo s temozolomidom po začetni operaciji. Ob ponovitvi je najboljšo zdravljenje v okviru kliničnih raziskav, če jih ni na voljo pa bevacizumab ali lomustin. Pri bolnikih z mutacijo BRAF zdravljenje z dabrafenibom in kobimetinibom, pri tumorjih z fuzijo NTRK pa z entrektinibom ali larotrektinibom. Na splošno ne ponujamo same kemoterapije kot začetne terapije za bolnike z astrocitomi z mutacijo IDH, saj ti tumorji niso tako občutljivi na kemoterapijo kot oligodendrogliomi. Potencialna izjema so bolniki z obsežnimi tumorji, ki bi zahtevali zelo veliko RT polje, čeprav je preživetje brez napredovanja bolezni verjetno krajše s temozolomidom kot RT pri bolnikih z astrocitomi. Pri bolnikih z novo diagnosticiranim astrocitomom stopnje 3 z mutacijo IDH se priporoča takojšnja kooperativna RT in adjuvantna kemoterapija, ne glede na stopnjo resekcije ali druge dejavnike tveganja. Pri ponovitvah lahko uporabimo enako terapijo kot pri ponovljenih glioblastomih. Ker pa imajo astrocitomi IDH1 mutacijo so preiskovali tudi Ivosidenib in vorasidenib, ki sta se v zgodnjih raziskavah izkazala za učinkovita, čakamo pa še rezultate faze 3 raziskave INDIGO, preden bo tovrstno zdravljenje postalo standardno.

Ključne besede: glioblastom, molekularni profil, sistemsko zdravljenje

Abstract

Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor in adults, with a median age of incidence of 55 to 60 years. As of the 2021 revision of the World Health Organization (WHO) classification of central nervous system (CNS) tumors, glioblastomas are divided into two separate diagnoses based primarily on isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation status: glioblastoma, IDH-wild type, CNS WHO grade 4 and astrocytoma, IDH-mutated, CNS WHO grade 4. Based on this, recommendations for systemic treatment and research with new drugs that are coming have also been adjusted. Most patients with glioblastoma are treated with a combination approach that includes adjuvant postoperative radiation and adjuvant chemotherapy with temozolomide after initial surgery. In case of recurrence, the best treatment is within the framework of clinical trials, and if these are not available, bevacizumab or lomustine. In patients with BRAF mutation, treatment with dabrafenib and cobimetinib, and in tumors with NTRK fusion with entrectinib or larotrectinib. We generally do not offer chemotherapy alone as initial therapy for patients with IDH-mutated astrocytomas, as these tumors are not as sensitive to chemotherapy as oligodendrogliomas. A potential exception is patients with bulky tumors who would require a very large RT field, although progression-free survival is likely to be shorter with temozolomide than RT in patients with astrocytomas. Immediate postoperative RT and adjuvant chemotherapy are recommended for patients with newly diagnosed stage 3 astrocytoma with an IDH mutation, regardless of the extent of resection or other risk factors. The same therapy as for recurrent glioblastomas can be used for recurrences. However, since astrocytomas have an IDH1 mutation, Ivosidenib and vorasidenib were also tested, which proved to be effective in early studies, and we are still waiting for the results of phase 3 of the INDIGO study before this type of treatment becomes standard.

Key words: glioblastoma, molecular profile, systemic treatment

1. Uvod

Glioblastom je najpogostejši maligni primarni možganski tumor pri odraslih, s srednjo starostno pojavnostjo od 55 do 60 let. Od revizije klasifikacije tumorjev osrednjega živčevja (CNS) Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) iz leta 2021 so glioblastomi razdeljeni na dve ločeni diagnozi, ki temeljita predvsem na statusu mutacije izocitrat dehidrogenaze (IDH) in sicer: glioblastom, IDH-divji tip, CNS WHO stopnje 4 in astrocitom, IDH-mutiran, CNS WHO stopnje 4. Na osnovi tega so se prilagodila tudi priporočila za sistemsko zdravljenje in raziskave z novimi zdravili, ki prihajajo.

Večino bolnikov z glioblastomom zdravimo s kombiniranim pristopom, ki vključuje adjuvantno postoperativno obsevanje in adjuvantno kemoterapijo po začetni operaciji. Tudi pri maksimalni terapiji ima glioblastom visoko stopnjo ponovitve in slabo splošno preživetje, ki znaša od 1,5 do 2 let.

Izbira ustrezne sistemske terapije za bolnike z glioblastomom in drugimi infiltrativnimi gliomi je vedno bolj odvisna od ustrezne molekularne karakterizacije. Za glioblastom je treba vzorce tumorjev testirati na metilacijo promotorja O6-metilgvanin-DNA metiltransferaze (MGMT) in na mutacije izocitrat dehidrogenaze (IDH) tipa 1 ali tipa 2. Medtem ko prisotnost mutacije IDH1/2 še ne vpliva na prvo linijo zdravljenja v redni klinični praksi, pa vpliva na znatno izboljšano prognozo in lahko vpliva na upravičenost do kliničnega preskušanja novih zdravil v prvi liniji. Poleg tega večina IDH1/2-mutantnih astrocitov stopnje 4 kaže tudi metilacijo promotorja MGMT, kar je pomembno za izbiro zdravljenja in tudi prognozo. Metilacija promotorja MGMT v glioblastomu vodi do utišanja genov in izgube izražanja proteina za popravilo DNK MGMT, kar napoveduje korist kemoterapije z alkilirajočim agensom in napoveduje izboljšano preživetje.

2. Zdravljenje glioblastomov

Za bolnike z novo diagnosticiranim glioblastomom, metiliranim z MGMT, ki so mlajši od 70 let, priporočamo sočasno uporabo temozolomida v kombinaciji z obsevanjem, ki mu sledi mesečni adjuvantni temozolomid. Dvojni režim temozolomida in lomustina v kombinaciji z radioterapijo je alternativna možnost, ki jo ponekod uporabljajo pri mlajših, zdravih bolnikih z MGMT-metiliranimi tumorji, čeprav podatki, ki podpirajo izboljšano učinkovitost, niso prepričljivi in je toksičnost lahko večja.

Učinkovitost sočasnega in adjuvantnega zdravljenja s temozolomidom pri odraslih z glioblastomom je prvič pokazala odprta raziskava Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka/Nacionalnega inštituta za raka Kanade (EORTC/NCIC), v kateri je sodelovalo 573 bolnikov, starih od 18 do 70 let. so bili naključno razporejeni tako, da so prejeli samo obsevanje ali obsevanje in sočasno dnevno dajanje temozolomida, ki mu je sledilo do šestmesečno adjuvantno zdravljenje s temozolomidom. Pri medianem spremljanju več kot pet let je dodajanje temozolomida obsevanju izboljšalo mediano splošno preživetje v primerjavi s samim obsevanjem (14,6 v primerjavi z 12,1 meseca, razmerje tveganja [HR] 0,63, 95 % IZ 0,53–0,75). Pri dolgoročnem spremljanju je bilo preživetje še naprej boljše v roki s temozolomidom pri dveh letih (27 proti 11 odstotkom) in petih letih (10 proti 2 odstotkom). Hematološka toksičnost stopnje 3 ali 4 je bila pogostejša v roki s temozolomidom, predvsem trombocitopenija (12 odstotkov) in limfopenija (7 odstotkov), vendar se je kakovost življenja, povezana z zdravjem, ohranila. Koristi adjuvantnega temozolomida so opazili pri vseh podskupinah bolnikov, vključno s tistimi, starejšimi od 60 let, in tistimi z drugimi slabimi prognostičnimi dejavniki. Podobne rezultate so opazili v drugem, manjšem preskušanju faze II pri bolnikih z glioblastomom. V analizi podskupine 206 bolnikov v preskušanju EORTC/NCIC, za katere je bil status metilacije MGMT določen retrospektivno, je bila metilacija promotorja MGMT glavni napovedni dejavnik za izboljšano preživetje in je napovedovala korist kemoterapije. Pri tistih z metilacijo MGMT (45 odstotkov primerov) je bil dodatek temozolomida povezan s podvojitvijo dvoletnega celokupnega preživetja v primerjavi s samim obsevanjem (46 v primerjavi s 23 odstotki; mediana celotnega preživetja 21,7 v primerjavi s 15,3 meseca, HR 0,45, 95 % IZ 0,32-0,61). Pri tistih brez metilacije MGMT je bila manjša razlika v preživetju, ki ni bila statistično pomembna (dvoletno preživetje 14 v primerjavi z <2 odstotki; mediana celotnega preživetja 12,7 v primerjavi z 11,8 meseca, HR 0,69, 95 % IZ 0,47-1,02). Bevacizumab, monoklonsko protitelo, ki se veže na vaskularni endotelijski rastni dejavnik (VEGF), ni priporočljiv za rutinsko uporabo pri bolnikih z novo diagnosticiranim glioblastomom. Čeprav ima bevacizumab močne antiedemske učinke, ki lahko izboljšajo klinično delovanje in zmanjšajo potrebe po glukokortikoidih pri izbranih bolnikih, ne izboljša splošnega preživetja, če se uporablja kot del začetne terapije, in poveča tveganje za neželene učinke.

Ponavljajoči se gliomi visoke stopnje so povezani z mediano celotnega preživetja manj kot eno leto in veliko bolnikov ima znatne simptome in obolevnost, povezane s tumorjem. Medtem ko lahko posegi, kot

so sistemska terapija, ponovna operacija in ponovno obsevanje, koristijo izbranim bolnikom, so vsa zdravljenja paliativna in povezana s tveganji in neželenimi učinki. Nadaljnja terapija, tudi če je uspešna, le redko obnovi že izgubljeno nevrološko funkcijo. Ne glede na to, ali se nadaljuje z zdravljenjem, pa je potrebno bolnikom ponuditi maksimalno podporno zdravljenje z vključitvijo v paliativno oskrbo. Eden najpomembnejših prognostičnih dejavnikov za korist ponovnega zdravljenja je stanje zmogljivosti. Drugi dejavniki, ki so koristni pri napovedovanju verjetnosti dobrobiti zdravljenja drugega reda, vključujejo obseg bolezni, histološko stopnjo, interval brez ponovitve in vzorec ponovitve (tj. lokalna proti difuzni). Bolniki z lokaliziranim ponovnim pojavom, zlasti po daljšem obdobju stabilnosti, in tisti s predhodnim tumorjem nizke stopnje, ki je napredoval v gliom visoke stopnje, se bodo bolje odzvali na zdravljenje. Najboljše možnost zdravljenja je vključitev v klinične raziskave. Kjer pa to ni mogoče in niso na voljo pa bolnike lahko zdravimo z reindukcijo temozolomida, bevacizumabom ali lomustinom.

2.1. Terapije, usmerjene v genotip

Vse več somatskih genskih sprememb se je pojavilo kot gonilne mutacije pri različnih vrstah raka, vključno z gliomi. Metode za presejanje bolnikov glede mutacij, ki jih je mogoče uporabiti, in onkogenih fuzij genov se razvijajo, enotne standardne platforme za testiranje pa še ni. Kadar je to izvedljivo, spodbujamo sekvenciranje naslednje generacije ali druge metode testiranja vzorcev tumorja pred ponovitvijo ali napredovanjem pri standardnih terapijah in idealno v času diagnoze pri bolnikih z glioblastomom. Testiranje lahko identificira kandidate za klinično preskušanje kot tudi potencialno uporabne ciljne terapije za trenutno odobrena zdravila pri majhni podskupini bolnikov z malignimi glioma. Regulativne agencije pa so začele odobravati zdravila na tkivno-agnostičen način, specifičen za genotip.

Fuzije, ki vključujejo enega od genov nevrotrofične receptorske tirozin kinaze (NTRK), povzročijo fuzijski onkoprotein tropomiozinske receptorske kinaze (TRK), ki poganja signalizacijo navzdol in rast tumorja. Razširjenost fuzije NTRK je približno 1 do 2 odstotka pri odraslih glioblastomih, 4 odstotke pri pediatričnih gliomih in do 40 odstotkov pri infantilnih gliomih visoke stopnje (starost <3 leta).. Dva zaviralca TRK, larotrektnib in entrektnib, sta odobrena za uporabo pri odraslih in otrocih s TRK fuzijski pozitivnimi solidnimi tumorji brez znane pridobljene rezistentne mutacije, ki so metastatski ali pri katerih bo kirurška resekcija verjetno povzročila hudo obolenosti in nimajo zadovoljivega alternativnega zdravljenja ali pa je njihov rak po zdravljenju napredoval. Zaradi visokih stopenj odziva in trajnih remisij, opaženih pri zaviralcih TRK pri tumorjih, pozitivnih na fuzijo TRK, so nekateri priporočili zaviralec TRK za prvo linijo zdravljenja pri bolnikih z napredovalimi oblikami raka, pri glioblastomih je zaenkrat priporočen ob ponovirvi oziroma progresu.

Mutacije BRAF V600E so zaznali pri približno 3 odstotkih glioblastomov. Pri takšnih tumorjih je ciljna terapija z dvojno inhibicijo: BRAF in inhibicijo protein kinaze kinaze (MEK), aktivirane z mitogenom, razumna strategija. Korist kombinacije dabrafeniba in trametiniba je bila prikazana v 2. fazi odprtega preskušanja ROAR, ki je vključevalo 45 bolnikov s ponavljajočim se ali napredujočim gliomom visoke stopnje malignosti (69 odstotkov glioblastoma), predhodno zdravljenih bolnikov z obsevanjem in kemoterapijo prve izbire. Pri medianem spremljanju 12,7 meseca je bila stopnja objektivnega odgovora 31 odstotkov (3 popolni in 11 delnih), mediano trajanje odgovora pa 13,6 meseca po neodvisnem radiološkem pregledu; mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 4,5 meseca, mediano skupno preživetje pa 17,6 meseca. Neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so se pojavili pri 53 odstotkih bolnikov v preskušanju, najpogosteje utrujenost, nevtropenija in glavobol.

2.2. Imunoterapija

Zgodnje izkušnje z zaviralci madzornih točk, kot sta pembrolizumab in nivolumab, pri bolnikih s ponavljajočim se gliomom visoke stopnje so pokazale le skromno aktivnost zato uporaba zaviralcev nadzornih točk pri neizbranih bolnikih s ponavljajočim se gliomom visoke stopnje ni priporočljiva. Raven izražanja liganda programirane smrti 1 (PD-L1) ne pomaga identificirati bolnike, pri katerih je verjetneje, da se bodo odzvali na zdravljenje. Največja študija nivolumaba z enim zdravilom je bila odprta raziskava CheckMate 143, v kateri je bilo 369 bolnikov z glioblastomom ob prvi ponovitvi naključno razporejenih v skupino, ki je prejela nivolumab (3 mg/kg) ali bevacizumab (10 mg/kg) vsaka dva tedna. Pri medianem spremljanju 9,5 meseca je bilo celokupno preživetje podobno v skupinah z nivolumabom in bevacizumabom (9,8 v primerjavi z 10,0 meseci, razmerje ogroženosti [HR] 1,04, 95 % IZ 0,83–1,3), stopnja objektivnega odziva pa je bila višja za bevacizumab (25 proti 8 odstotkom). Naključno pilotno preskušanje pri bolnikih z resekcijo ponavljajočega se glioblastoma je pokazalo, da bi uvedba

pembrolizumaba pred operacijo lahko izboljšala rezultate v primerjavi z uvedbo terapije po operaciji, vendar so potrebne nadaljnje študije. Raziskano je bilo tudi kombinirano zdravljenje. V preskušanju faze I z nivolumabom z ipilimumabom in brez njega pri 40 bolnikih s ponavljajočim se glioblastomom so nivolumab bolje prenašali kot kombinirano zdravljenje in delni odziv so opazili pri treh bolnikih (eden zdravljen z monoterapijo, dva s kombinirano terapijo). Dodatnih osem bolnikov je imelo stabilno bolezen ≥ 12 tednov (dva sta bila zdravljena z monoterapijo z nivolumabom). Ekspresija PD-L1 ≥ 1 odstotek je bila prisotna v 68 odstotkih vzorcev tumorjev, vendar ni bila v korelaciji s kliničnim odzivom. Drugo preskušanje faze I je pokazalo izvedljivost kombinacije pembrolizumaba in bevacizumaba ter hipofrakcioniranega stereotaktičnega ponovnega obsevanja.

2.3. Terapije, ki vključujejo tako sistemske kot lokalne metode zdravljenja

Konjugat protitelesa in zdravila depatuksizumab mafodotin (sestavljeno iz monoklonskega protitelesa receptorja epidermalnega ravnega faktorja [EGFR], konjugiranega z zaviralcem tubulina) in temozolomida je bil povezan s trendom izboljšanja preživetja v primerjavi z lomustinom ali temozolomidom pri bolnikih s ponavljajočim se glioblastomom, ojačanim z EGFR (HR 0,71, 95 % IZ 0,50-1,02). Vendar teh ugotovitev ni podprlo ločeno preskušanje pri na novo diagnosticiranih glioblastomih, v katerem dodajanje depatuksizumab mafodotina temozolomidu in obsevanju ni izboljšalo rezultatov v času vmesne analize, kar je vodilo v zgodnjo prekinitve zaradi neuporabnosti.

Nekatere genetsko spremenjene lokalne virusne terapije, kot so rekombinantni poliovirus, vocimagene amiretrorepvec in herpes simpleks virus tipa 1 (HSV-1) G207, so bile povezane tudi s spodbudnim številom trajnih odzivov v zgodnjih študijah pri odraslih in otrocih. Preskušanje faze II/III z zdravilom Vocimagene amiretrorepvec pri več kot 403 bolnikih s ponavljajočim se gliomom visoke stopnje pa ni potrdilo koristi v primerjavi s standardno oskrbo z enim samim zdravilom.

3. Zdravljenje astrocitomov

Difuzni astrocitomi predstavljajo najpogostejšo skupino infiltrativnih primarnih možganskih tumorjev pri odraslih. Obstajajo v spektru biološke agresivnosti, vendar so vsi neozdravljivi in velika večina omejuje življenje. Od odkritja pomena mutacij izocitrat dehidrogenaze (IDH) v patogenezi in prognozi difuznih gliomov se je klasifikacija astrocitomov razvila, odločitve o zdravljenju pa se zdaj obravnavajo ločeno za astrocitome z mutacijo IDH.

Na splošno ne ponujamo same kemoterapije kot začetne terapije za bolnike z astrocitomi z mutacijo IDH, saj ti tumorji niso tako občutljivi na kemoterapijo kot oligodendrogliomi. Potencialna izjema so bolniki z obsežnimi tumorji, ki bi zahtevali zelo veliko RT polje, čeprav je preživetje brez napredovanja boleznih verjetno krajše s temozolomidom kot RT pri bolnikih z astrocitomi. Tako PCV kot temozolomid sta razumni možnosti za dodatno zdravljenje skupaj z RT pri bolnikih z astrocitomi stopnje 2 z mutacijo IDH in ni nobenih preskušanj, ki bi ta dva režima primerjali neposredno. Vse bolj dajemo prednost temozolomidu, ker je podprt s podatki o astrocitomih z mutacijo IDH stopnje 3, ga je lažje dajati, bolniki ga bolje prenašajo in je v nekaterih regijah bolj dostopen. Po drugi strani pa je uporaba PCV pri bolnikih z gliomi nizke stopnje podprta z rezultati preskušanja RTOG 9802, ki je vključevalo tako astrocitne kot oligodendroglialne tumorje in pokazalo korist pri preživetju PCV in RT v primerjavi s samim RT. Pomembno je, da kadar temozolomid izberemo za tumorje stopnje 2, običajno zdravimo z 12 cikli temozolomida po RT in izpustimo dnevni temozolomid med RT, na podlagi rezultatov preskušanja CATNON pri tumorjih stopnje 3. Največja prospektivna raziskava z RT in temozolomidom pri gliomih stopnje 2 je študija RTOG 0424 z eno roko, v kateri je sodelovalo 129 bolnikov z gliomom nizke stopnje in tremi ali več dejavniki tveganja (starost ≥ 40 let, histologija astrocitoma, tumor na bihemisferi, predoperativni tumor premer >6 cm, predoperativni status nevrološke funkcije >1) so bili zdravljeni s sočasnim obsevanjem (54 Gy v 30 frakcijah) z dnevnim temozolomidom, ki mu je sledil mesečni temozolomid. Pri medianem času spremljanja devet let je bilo petletno preživetje brez napredovanja boleznih 47 oziroma 61 odstotkov. Mediano celokupno preživetje je bilo 8,2 leta, 10-letno skupno preživetje pa 34 odstotkov. Ti rezultati so boljši od rezultatov preteklih kontrol, zdravljenih samo z RT, vendar pa razlike v merilih upravičenosti onemogočajo primerjavo z RT in PCV. Neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so se pojavili pri 44 oziroma 10 odstotkih bolnikov; večina neželenih učinkov je bila hematoloških. Pri bolnikih z novo diagnosticiranim astrocitomom stopnje 3 z mutacijo IDH se priporoča takojšnja pooperativna RT in adjuvantna kemoterapija, ne glede na stopnjo resekcije ali druge dejavnike tveganja. Osnova dokazov za RT in kemoterapijo pri bolnikih z na novo diagnosticiranim astrocitomom stopnje 3 z mutacijo IDH je

sestavljena iz več ključnih randomiziranih raziskav, ki kažejo, da dodatek kemoterapije (bodisi PCV ali temozolomida) k RT izboljša preživetje v primerjavi s samim RT. Vsa preskušanja so vključevala bolnike pred revidirano klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) leta 2016 in so zato vključevala mešanico tumorjev stopnje 3 s spremenljivo kodeleccijo 1p/19q in statusom mutacije IDH. Čeprav temozolomid in PCV v tej nastavitvi nista bila neposredno primerjana, je temozolomid bolj primeren in manj toksičen, njegova uporaba pa je podprta z randomiziranimi podatki pri astrocitomih 3. stopnje z mutacijo IDH.

Pri ponovitvah lahko uporabimo enako terapijo kot pri ponovljenih glioblastomih. Ker pa imajo astrocitomi IDH1 mutacijo so preiskovali tudi Ivosidenib, IDH1 inhibitor. V preskušanju faze I pri 66 bolnikih z napredujočim IDH1-mutantnim astrocitomom, oligodendrogliomom ali glioblastomom so med 35 bolniki s progresivnimi gliomi ugotovili delni odziv ali stabilno bolezen i pri 3 oziroma 86 odstotkih bolnikov z mediano preživetja brez napredovanja bolezn 13,5 meseca. Pri povečanju tumorjev ni bilo objektivnih odzivov, čeprav so pri nekaterih bolnikih opazili zmanjšanje volumetrične stopnje rasti.

Dvojni mutant-IDH1/2 zaviralec, vorasidenib, je bolj učinkovit kot ivosidenib, kar so pokazali rezultati primerjalne raziskave faze 1-2. V fazi III preskušanja pri bolnikih z neokrepljenim IDH1/2-mutantnim gliomom stopnje 2. (INDIGO), ki trenutno poteka, preiskujejo vorasidenib, na rezultate še čakamo, upamo pa, da bodo pozitivni in da bo le ta prešel v rutinsko priporočeno uporabo pri IDH mutiranih bolnikih.

Literatura:

- Gerstner ER, Yip S, Wang DL, et al. Mgmt methylation is a prognostic biomarker in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 2009; 73:1509.
- 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; 13:707.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:2306.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:2535.
- Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1954.
- Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:4733.
- Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, et al. AVAREG: a phase II, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2016; 18:1304.
- van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet* 2017; 390:1645.
- van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22:813.

- 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; 31:344.
- 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; 31:337.
- Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol* 2020; 38:3398.
- Mellinghoff IK, Peters KB, Cloughesy TF, et al. Vorasidenib (VOR; AG-881), an inhibitor of mutant IDH1 and IDH2, in patients with recurrent/progressive glioma: Updated results from the phase I non-enhancing glioma population. *J Clin Oncol* 2020; suppl:abstract #2504.



Tumorji osrednjega živčevja pri otrocih in mladostnikih Central nervous system tumors in children and adolescents

doc. dr. Lidija Kitanovski, dr.med.^{1,2}

1. Pediatrična klinika, Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Pri otrocih in mladostnikih se srečujemo z drugačnimi vrstami tumorjev osrednjega živčevja kot pri odraslih. Oblika zdravljenja in preživetje bolnika je odvisno od vrste in podvrste tumorja, razširjenosti tumorja in starosti otroka. Zdravljenje prilagodimo tako, da v čim večji meri zmanjšamo dolgoročne posledice zdravljenja.

Ključne besede: tumor, možganski, otrok

Abstract

Central nervous system tumors in children are different than in adults. Treatment and survival depend on type and subtype of the tumor, possible dissemination and the age of the child. The treatment is adapted to minimize the long-term consequences of the treatment as much as possible.

Key words: tumor, brain, child

Tumorji osrednjega živčevja (OŽ) so najpogostejša oblika solidnih tumorjev pri otrocih in mladostnikih. Pojavnost znaša do 5/100.000 otrok letno. Najpogostejši so v prvih letih starosti, nato pojavnost postopno pada in je najnižja med 15 in 19. letom starosti. Večina jih vznikne v možganih in infratentorialni tumorji so pri otrocih vsaj tako pogosti kot supratentorialni, tumorji v spinalnem kanalu so redki.

Različne vrste tumorjev OŽ so opredeljene v WHO klasifikaciji. Več desetletij je razvrščanje tumorjev temeljilo na morfoloških značilnostih posameznih vrst tumorjev. Razvoj novih tehnologij, predvsem molekularne genetike pa tudi analize metilacijskih vzorcev je v zadnjem desetletju vplival na razvoj nove klasifikacije tumorjev OŽ, določene entitete so izginile, pojavile so se nove. Opredelili so molekularne podskupine določenih vrst tumorjev. Ker se je izkazalo, da so določene molekularne podskupine tumorjev povezane z boljšim ali slabšim preživetjem bolnikov, le-te narekujejo tudi drugačne intenzitete in oblike zdravljenja. Pomen prognostičnih dejavnikov v zdravljenju možganskih tumorjev je še toliko bolj pomemben pri otrocih, saj se pri otrocih, ki imajo boljšo možnost preživetja uporablja manj intenzivno zdravljenje s ciljem zmanjšati dolgoročne posledice zdravljenja, kar je še posebej pomembno pri majhnih otrocih. Dolgoročne posledice zdravljenja, še posebej obsevanja, so pri majhnih otrocih še posebej izrazite in močno znižujejo kvaliteto življenja ozdravljenih bolnikov v odrasli dobi.

Pri otrocih sicer najpogosteje srečamo **gliome nizkega gradusa**, ki zajemajo 30-40% vseh tumorjev OŽ. Med njimi je najpogostejši pilocitni astroцитom. Neredko vznikne v tistih delih možganov, ki so operativnemu zdravljenju nedostopna ali težko dostopna, kot npr. optični gliom, gliom možganskega debla ali gliom v globini hemisfer velikih možganov. V primerih, ko dobra operativna odstranitev ni možna in tumor povzroča nevrološke težave ali raste, je potrebno specifično onkološko zdravljenje. Čeprav dolgoročna preživetja presegajo 90 %, pa je verjetnost progressa bolezni v obdobju 10-ih let več kot 50 %, gre torej za kronično obolenje. Ker obsevalno zdravljenje povzroča več dolgoročnih posledic pri otrocih in gre za kronično bolezen se pri otrocih pogostje poslužimo kemoterapije, v primeru da ta ni učinkovita pa tudi tarčnega zdravljenja.

Visoko maligni embrionalni tumorji predstavljajo med 20 in 30% vseh tumorjev OŽ. V treh četrtinah gre za **meduloblastom (MB)**, ki je najpogostejši maligni možganski tumor pri otrocih in mladostnikih. Poznamo več podskupin, nekatere se pogosteje pojavljajo v določenih starostnih obdobjih, njihove biološke značilnosti in možnosti uspešnega zdravljenja se medsebojno razlikujejo. Glede na morfološke značilnosti

razlikujemo dezmoplastični, klasični in velikocelični oz. anaplastični MB. Na podlagi molekularnih značilnosti pa MB razdelimo v skupino WNT, SHH (TP53 divji tip in TP53 mutiran), skupino 3 in skupino 4. SHH MB se pojavlja pretežno pri majhnih otrocih in je praviloma dezmoplastičen, lahko se druži z Gorlin sindromom. Kadar ni povezan z TP53 mutacijo ima načeloma razmeroma ugodno prognozo. Ker se pojavlja običajno v rani starosti in ga je možno pozdraviti tudi brez obsevanja, majhnih otrok s to obliko tumorja načeloma ne obsevamo. WNT MB je redek, pojavlja se v do 10% primerov, ponavadi pri otrocih med 10. in 15. letom starosti in ima od vseh oblik MB najboljšo prognozo. V tej skupini otrok preučujejo možnosti znižanja standardnega odmerka kraniospinalnega obsevanja. MB grupe 4 ima najpogosteje klasično morfologijo in srednje dobro prognozo, zelo slabe izhode ima MB grupe 3 z amplifikacijo gena Myc.

Tumor rad zaseva znotraj OŽ, zato standardno zdravljenje zajema pooperativno kraniospinalno obsevanje, ki mu sledi kemoterapija. Standardnega zdravljenja pri majhnih otrocih do 3. oz 5. leta starosti pravzaprav ni. Otroci prejmejo intenzivno kemoterapijo, včasih visokodozno s podporno avtologno transplantacijo kostnega mozga za izogib obsevanju ali pa intenzivno kemoterapijo, ki ji sledi odloženo kraniospinalno obsevanje. Zdravljenje je prilagojeno podvrsti MB, razširjenosti bolezni in starosti otroka. Preživetje otrok z lokaliziranim MB, ki nima neugodnih bioloških značilnosti (MB standardnega tveganja) je blizu 80 %.

Ependimomi in gliomi visokega gradusa (HGG) so dva do trikrat redkejši. HGG zdravimo podobno kot pri odraslih. Kadar so povezani s histonsko mutacijo je preživetje zelo slabo, pri drugih oblikah so dolgoročna preživetja možna. Med ependimomi pri otrocih srečamo predvsem ependimom gradusa II in III, redko gradusa I kot je miksopapilarni ependimom. Lahko vzniknejo supratentorialno ali infratentorialno, poznamo več skupin glede na molekularne karakteristike. Zdravimo jih operativno in z lokalnim obsevanjem (razen v primeru razširjene bolezni). Pomembna je dobra odstranitev tumorja, kar je včasih težko, še posebej pri tumorjih v cerebelopontinem kotu. Kemoterapija je slabo učinkovita.

Difuzni intrinzični pontini gliom je neozdravljiv tumor, ki se tipično pojavlja pri otrocih. Večina otrok ne preživi dlje kot leto dni. Zdravi se s paliativnim obsevanjem.

Redki so **tumorji zarodnih celic**, ki vzniknejo supraselarno ali v področju pinealne žleze, lahko bifokalno. So heterogeni, z zreliimi, nezreliimi in malignimi komponentami. Pogostejši so germinomi, secernirajoči ne-germinomatizni maligni tumorji so redkejši. Zdravimo jih s kemoterapijo, obsevanjem in včasih operativno. Petletna preživetja pri germinomih presegajo 90 %, pri negerminomatoznih malignih tumorjih pa so okrog 70%.

Zelo redki so **tumorji horioidnega pleteža**, ki se ponavadi pojavljajo pri majhnih otrocih, lahko dojenčkih. So gradusa od I-III. Karcinom horioidnega pleteža (gradus III) ima razmeroma slabo prognozo in je neredko povezan z Li-Fraumeni sindromom.

Literatura:

- Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr* 2019; 23 (3): 261-273.
- Louis ND, Perry A, Wesswling P s sod.. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021; 23 (8): 1231-1251.
- Gajjar A, Bowers DC, Karajannis MA, Leary S, Witt H, Gottardo NG. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2986-2998.
- Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (8): 465-472.



Klinični pomen molekularnih lastnosti Clinical significance of molecular features

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.^{1,2}

1. Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

V zadnjem desetletju s prihodom novih tarčnih zdravil in imunoterapije z zaviralci imunih kontrolnih točk je bil dosežen preboj tudi pri neodzivnih na sistemsko zdravljenje solidnih rakih. Tako tarčna terapija z malimi molekuli tirozin kinaznih inhibitorjev in imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk v obliki monoklonskih protiteles so privedli do podaljšanje preživetja bolnikom z razsejanim melanomom od manj kot eno leto na šestdeset mesecev. V času personaliziranega sistema zdravljenja raka biomarkerji so neizogibno orodje s katerim lahko napovemo odgovor na posamezno terapijo.

Ta pregled se osredotoča na do sedaj opažene možnosti uporabe biomarkerjev pri sistemskem zdravljenju možganskih tumorjev.

Ključne besede: možganski tumorji, molekularne lastnosti, biomarkerji

Abstract

In the past decade, with the advent of new targeted drugs and immunotherapy with immune checkpoint inhibitors, a breakthrough has been achieved even in solid cancers unresponsive to systemic treatment. Both targeted therapy with small molecule tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy with immune checkpoint inhibitors in the form of monoclonal antibodies have led to an increase in survival for patients with metastatic melanoma from less than one year to sixty months. In the era of personalized systemic cancer treatment, biomarkers are an inevitable tool that can be used to predict the response to individual therapy.

This review focuses on the possibilities observed so far for the use of biomarkers in the systemic treatment of brain tumors.

Key words: brain tumors, molecular features, biomarkers

1. Uvod

V zadnjem desetletju s prihodom novih tarčnih zdravil in imunoterapije z zaviralci imunih kontrolnih točk je bil dosežen preboj tudi pri neodzivnih na sistemsko zdravljenje solidnih rakih. Tako tarčna terapija z malimi molekuli tirozin kinaznih inhibitorjev in imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk v obliki monoklonskih protiteles so privedli do podaljšanje preživetja bolnikom z razsejanim melanomom od manj kot eno leto na šestdeset mesecev. V času personaliziranega sistema zdravljenja raka biomarkerji so neizogibno orodje s katerim lahko napovemo odgovor na posamezno terapijo.

Biomarker definiramo kot "kakršen koli merljiv diagnostični indikator, ki se uporablja za oceno tveganja ali prisotnosti bolezni". Biomarkerje lahko uporabljamo pri diagnozi ali pri samem zdravljenju, imajo napovedni in/ali prognostični pomen.

Ta pregled se osredotoča na do sedaj opažene možnosti uporabe biomarkerjev pri sistemskem zdravljenju možganskih tumorjev.

2. Molekularna diagnostika in sodobni principi sistema zdravljenja raka

Sekvenciranje nove generacije (NGS) tumorskih in podedovanih (zarodnih) genomov je tehnologija sekvenciranja DNK. Z NGS je mogoče celoten človeški genom sekvencirati v enem samem dnevu v nasprotju s prejšnjo Sangerjevo tehnologijo sekvenciranja, ki je bila uporabljena za dešifriranje človeškega genoma in je bilo potrebno več kot desetletje, da se zagotovi končni osnutek. NGS je v zadnjih dveh desetletjih revolucioniral in izboljšal zdravljenje raka in je zdaj ključnega pomena za ocenjevanje terapevtskih možnosti pri številnih solidnih in hematoloških malignih obolenjih.

Obstaja več različnih platform NGS, ki uporabljajo različne tehnologije zaporedja, vendar vse platforme NGS izvajajo zaporedje milijonov majhnih fragmentov DNK vzporedno. Bioinformatične analize se uporabljajo za sestavljanje teh fragmentov s preslikavo posameznih odčitkov v človeški referenčni genom. Vsaka od treh milijard baz v človeškem genomu je večkrat zaporedna, kar zagotavlja visoko globino za zagotavljanje natančnih podatkov in vpogled v nepričakovane variacije DNK. NGS se lahko uporablja za sekvenciranje celotnih genomov ali omejitev na določena zanimiva področja, vključno z vsemi 22 000 kodirnimi geni (cel eksom) ali majhnim številom posameznih genov. Trenutno so NGS paneli, vključno z nizi genov, najbolj razširjena metoda za hitro prepoznavanje variacije zaporedja pri bolnikih z rakom. Paneli NGS zagotavljajo informacije za različne namene, vključno z diagnostiko (npr. določitev podtipa sarkoma), oceno tveganja za dedno (npr. Lynchev sindrom), prognozo (npr. mutacije KRAS v pljučnem in kolorektalnem adenokarcinomu) in izbiro zdravljenja (npr. biomarkerji za odzivnost na imunoterapijo, kot je mutacijsko breme tumorja in mikrosatelitsko nestabilnost oz. izraženost PD-L₁; terapevtski izbor za klinično uporabne spremembe, kot je BRAF V600E pri melanomu). Glavna pomanjkljivost NGS v kliničnem okolju je vzpostavitev zahtevane infrastrukture, kot sta računalniška zmogljivost in shranjevanje, ter strokovno znanje osebja, ki je potrebno za celovito analizo in interpretacijo poznejših podatkov.

Delovna skupina ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group je leta 2020 razvila priporočila na podlagi lestvice ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) za genomske spremembe, ki se pojavljajo pri osmih vrstah raka, ki so odgovorne za največ smrti po vsem svetu, NGS pa je treba redno izvajati pri bolnikih z napredovalim pljučnim adenokarcinomom, metastatskim rakom prostate in jajčnikov ter metastatskim holangiokarcinomom. Na podlagi podatkov, ki so jih predstavili Cobain et al. in drugi, je očitno, da so takšne strategije natančne medicine še posebej uspešne pri vrstah raka brez jasnih standardnih možnosti oskrbe, kot je karcinom neznanega primarnega in drugih redkih tumorjev.

Z novo tehnologijo so prišle nove možnosti zdravljenja, z novimi biomarkerji pa so bile razkrite nove tarče. Prihod novih sodobnejših zdravil, kot je imunoterapija oz. zaviralci kontrolnih točk ali tarčna terapija kot sta BRAF/MEK zaviralci se je preživetje opazno podaljšalo in prvič lahko govorimo tudi o ozdravitvi razsejane rakaste bolezni.

Področje onkologije je nedavno doživelo revolucionarno spremembo z uvedbo imunoterapije (IT) kot standardne možnosti zdravljenja več malignih bolezni. Obseg zdravljenja z IT je precej širok in zajema zdravljenje z onkolitičnimi virusi, zdravljenje s T-celicami s himernimi antigenskimi receptorji (CAR-T), cepiva proti raku, posvojitveno zdravljenje s T-celicami in predvsem še najbolj odmevno zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI). Imunoterapija, predvsem v obliki zaviralcev imunskih kontrolnih točk (ICI), je bila preboj pri zdravljenju solidnih tumorjev. Pri bolnikih s solidnimi tumorji, kot je maligni melanom, ki so imeli izjemno slabo prognozo in preživetje manj kot eno leto, smo s tovrstno terapijo dosegli dolgoročne odzive in preživetje več kot tri leta. Na žalost se vsi solidni tumorji niso izkazali za tako imunogene in odzivne na imunoterapijo kot maligni melanom in drugi kožni raki. Izkazalo se je, da je visoka imunogenost precej redka pri večini solidnih tumorjev, edina izjema so podkupnine bolnikov, ki imajo solidne tumorje z mikrosatelitno nestabilnostjo (MSI), z visokim deležem tumorskih mutacij (TMB) ali z visoko izraženostjo PDL-1. Solidni tumorji teh podskupin so občutljivi na imunoterapijo in pri teh bolnikih je mogoče doseči dolgotrajne odzive. Odobreni ICI, tako imenovana "prva generacija", vključujejo monoklonska protitelesa, usmerjena proti PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab), proti PD-L1 (atezolizumab, avelumab in durvalumab) in proti proteinu citotoksični T-limfocitni antigen 4, CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab). ICI so pridobili veliko pozornost zaradi svojih impresivnih rezultatov zdravljenja pri številnih vrstah tumorjev, vključno s tistimi, ki so nekoč veljali za zelo slabo odzivne na zdravljenje, vključno z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC) in metastatskim melanomom. Gre za zdravljenje s katerim se v primerjavi s kemoterapijo doseže višja stopnja odgovora, daljše preživetje in ima veliko bolj ugodni profil prenašanja.

Imunoterapija deluje tako, da modulira ali manipulira z imunskim sistemom in posledično aktivira imunski odziv na rakaste celice. Kljub začetnemu optimizmu se je izkazalo, da niso vsi bolniki s solidnimi tumorji dovzetni in odzivni na zdravljenje z zaviralci kontrolnih točk. Izkazalo se je, da je visoka imunogenost solidnih tumorjev pomemben dejavnik pri zdravljenju z ICI – podskupine teh tumorjev so tumorji z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo oz. neustrezno sintezo MMR proteinov (MSI-H/dMMR), visoko izraženostjo PD-L1 na tumorskih celicah oz. v mikrookolju (CPS score) ali z visokim bremenom tumorskih mutacij (TMB).

3. Pomen molekularnih lastnosti pri sistemskem zdravljenju možganskih tumorjev

ESMO smernice iz leta 2014, ki temeljijo na še stari WHO klasifikaciji možganskih tumorjev v ospredju dajejo poudarek treh molekularnih sprememb in to **kodelecija 1p/19q** pri oligodendrogliomih, ki ima ne samo bistven dijagnostični, ampak tudi prognostični in prediktivni pomen, saj nosilci so kemosenzitivni. **MGMT promotor metilacije** je pri glioblastomih ima prognostični in prediktivni pomen glede odzivnosti na zdravljenje s temozolomidom ter **IDH1,2 mutacija** je prisotna le pri sekundarnih glioblastomih.

Z novo **WHO klasifikacijo iz leta 2016** je prišlo do revizije gliomih gradusa II in III glede na molekularnih lastnosti, in tako glioblastomi so bili razdeljeni v tri skupine glede na prisotnost IDH1,2 in/ali kodelecijo 1p/19q. Pomembnost in značajnost je predvsem v prognostičnem pomenu, saj IDH mutacije ni pri primarnih glioblastomih, IDH mutirani glioblastomi imajo drugačne značilnosti in se obnašajo, kot posebna entiteta v primerjavi z IDH nemutiranimi glioblastomi kar se tiče prognoze in občutljivosti na zdravljenje (10). Nenazadnje prihajajo prav na podlagi IDH molekularnih lastnosti tarčna zdravila, ki zavirajo IDH1 mutacijo, tako **IDH1 zaviralec ivosidenib**, v študiji faze 1 že kaže obetavajoče rezultate.

BRAF mutacija je prisotna v 8% in nekaj aktivnosti je že zabeleženih z BRAF zaviralci v monoterapiji ali v kombinaciji z MEK zaviralci, vendar večinoma podatkov prihaja iz retrospektivnih publikacij posameznih onkoloških centrov, nekaj pa iz študij faze 1/2 oz največja študija je bila tipa Basket, kjer je bilo vključenih 11 bolnikov z anaplastičnim astroцитomom oz glioblastomom. Odgovor na BRAF z/brez MEK zaviracev je okoli 10%.

NTRK (NTRK1, NTRK2 or NTRK3) fuzije so pri primarnih gliomih pri odraslih prisotni do 3,1%. Študija s **NTRK zaviralcem larotrektinibom**, ki je vključevala poleg gliome z nizkim tudi z visokim gradusom v Basket študiji faze 2, je pokazala 30% odgovor na zdravljenje, v enem letu pa mediano celokupno preživetje ni bilo doseženo.

Pri gliomih je v manj kot 20% prisotna porušena sinteza MMR proteinov, kar vodi do mikrosatelitski nestabilnosti in posledično imunogenost tumorja, vendar predvsem pri gliomih nižjih gradusov. Imunoterapija oz zaviralci imunih kontrolnih točk - **PD1 zaviralci**, kažejo učinkovitost do 10% in podatki izhajajo bolj iz objav izkušenj posameznih onkoloških centrov, nekaj pa iz študij faze 1 in 2.

4. Zaključek

Molekularna dijagnostika tako kot pri vseh rakih je tudi pri možganskih tumorjih pripomogla k izločitvi skupin, ki zaradi specifičnih molekularnih lastnosti bolj odgovorijo na določene tarčne terapije, vendar gre za počasen napredek in za večjih premikov pri sistemskem zdravljenju bo treba počakati na večje študije. Ne glede na vse, že zdaj prav na podlagi rezultatov molekularnih lastnosti pri določenih podskupinah ob razvoju odpornosti na standardno zdravljenje, lahko bolnike zdravimo tudi s tarčno terapijo in ne nazadnje z zaviraci imunih kontrolnih točk, po presoji multidisciplinarnega konzilija, ki ima bistveno vlogo pri takšnih odločitvah.

Literatura

- Freedman AN, Klabunde CN, Wiant K, et al: Use of next-generation sequencing tests to guide cancer treatment: results from a nationally representative survey of oncologists in the United States. *JCO Precis Oncol* [10.1200/po.18.0016](https://doi.org/10.1200/po.18.0016).
- Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing?. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98(6):236-238. doi:10.1136/archdischild-2013-304340.
- Dienstmann R, Dong F, Borger D, et al: Standardized decision support in next generation sequencing reports of somatic cancer variants. *Mol Oncol* 8:859-873, 2014.
- Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ, et al: Next-generation sequencing in oncology: Genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification. *Int J Mol Sci* 18:E308, 2017 .
- Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020.

- Cobain EF, Wu Y, Vats P, et al. Assessment of Clinical Benefit of Integrative Genomic Profiling in Advanced Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):525–533. doi:10.1001/jamaoncol.2020.7987.
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450–61.
- Le DT, Durham JN, Smith KN *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409–13.
- Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii93-101. doi: 10.1093/annonc/mdu050.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher E, De La Fuente MI, Holdhoff M, et al. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 10;38(29):3398-3406. doi: 10.1200/JCO.19.03327.
- Bouchè V, Aldegheri G, Donofrio CA, Fioravanti A, Roberts-Thomson S, Fox SB, et al. BRAF Signaling Inhibition in Glioblastoma: Which Clinical Perspectives? *Front Oncol.* 2021 Nov 3;11:772052. doi: 10.3389/fonc.2021.772052.
- Doz F, van Tilburg CM, Georger B, Højgaard M, Øra I, Boni V, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol.* 2022 Jun 1;24(6):997-1007. doi: 10.1093/neuonc/noab274.
- Brahm CG, van Linde ME, Enting RH, Schuur M, Otten RHJ, Heymans MW, et al. The Current Status of Immune Checkpoint Inhibitors in Neuro-Oncology: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2020 Mar 4;12(3):586. doi: 10.3390/cancers12030586.



Endoskopski pristop do lobanjske baze Endoscopic approach to the skull base

asist. Jure Urbančič, dr.med.^{1,3}, prof. dr. Roman Bošnjak, dr.med.^{2,3}

1. Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

2. Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

3. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Prevzem endoskopskih metod pri obravnavi patologije lobanjske baze je v zadnjih dveh desetletjih zbližal stroki kot sta nevrokirurgija in otorinolaringologija. Zgled skupnega sodelovanja, razumevanja ekstrakranialne in intrakranialne anatomije, podpore pri načrtovanju in postoperativni obravnavi bolnika, predstavlja transnazalna endoskopska kirurgija baze lobanje. V pregledu pristopov v sagitalni in koronarni ravnini predstavljamo elemente lobanjske baze, ki jih pri endoskopskih posegih dosežemo. Obenem naštevamo tudi bolezni, ki jih z navedenimi pristopi kirurško zdravimo.

Ključne besede: Endonazalna endoskopska kirurgija, baza lobanje

Abstract

The use of endoscopic methods in the pathology of skull base surgery in the last two decades has brought together neurosurgery and otorhinolaryngology. Transnasal skull base surgery has become an example in the common understanding of intracranial and extracranial pathology, procedure planning and execution, and postoperative care for the patient. We have reviewed the sagittal and coronal approaches to the skull base. As well as showing the most common pathology encountered in every single approach.

Keywords: Endonasal endoscopic surgery, skull base

1. Uvod

Endoskopska kirurgija baze se je uveljavila kot posledica razvoja otorinolaringologije in nevrokirurgije. V vseh primerih je potrebno razumeti, da je potrebno v načrtovanje posega vključiti način pristopa, postopek resekcije in izbiro rekonstrukcije. V nadaljevanju se bomo osredotočili predvsem na endoskopske transnazalne posege.

2. Sagitalna ravnina

Transkribriformni pristop omogoča odstranitev tumorjev olfaktorne kribriiformne dure, ki so običajno v intimnem stiku s stropom obnosnih votlin. Obenem tudi tumorje olfaktorne fose kot sta sinonazalni endokrini karcinom ali olfaktorni nevroblastom. Razširitev vstopa v sfenoidni sinus in predela zadnjega etmoida zagotavlja pristop na selarne strukture. Odstraniti je mogoče večje ali fibrozno spremenjene adenome, supraselarno Rathkejeve ciste, meningeome in kranifaringeome. V spodnjem delu sfenoidnega sinusa, inferiorno od dorzuma sele in posteriornega klinoida je zgornja tretjina klivusa, srednja med petroznim apeksom in pars nervosa jugularnega foramna, spodnja pa sega do foramna magnuma. Endonazalni pristop na kraniocervikalni prehod in odontoid omogoča izogibanje orofaringealni sluznici zaradi zmanjšanje infekcij in izogibanju težavam pri hranjenju ali dihanju. Uporablja se pri dekompresiji cervikomedularne stenoze, intraduralnih meningeomih, kostnih tumorjih ali metastazah kraniocervikalnega prehoda.

3. Koronarna ravnina

Transpterigoidni pristop preko zadnje stene maksilarnega sinusa. Transetmoidno-pterigoidno-sfenoidni pristop v predel kavernoznega sinusa in srednje lobanjske kotanje zagotavlja dostop do razširjene selarne patologije, švanomov V. in VI. možganskega živca. Pristop na medialni petrozni apeks zagotavlja možnost odstranitve lezij med petroznim apeksom in klivusom, kot so ekstraduralni holesterolni granulomi, holesteatomi, dermoidni tumorji. Pristop na petroklivalno regijo omogoča odstranitev intra ali ekstraduralnih lezij ob medialnem delu petroklivalne fisure kot so hondrosarkomi, hordomi, petroklivalni meningeomi in razširjene lezije sinonazalnega prostora. Transetmoidno-pterigoidno-sfenoidni-antralni

pristop lateralno od V2 in posteriorno vse do inferiornega roba orbite, do meje srednje kotanje temporalno in Evstahijeve cevi. Dostop do suprapetrozne cone oziroma kvadrangularnega prostora za odstranitev lezij v Mecklovi kotanji. Omogoča tudi prikaz horizontalnega petroznega dela karotidne arterije pod V2 za odstranitev invazivnih adenoidno cističnih karcinomov, meningeomov, švanomov in invazivnih selarnih tumorjev. Z infratemporalno endoskopsko resekcijo je mogoče doseči foramen rotundum in ob odstranitvi lateralne pterigoidne plošče tudi srednjo kotanjo oziroma foramen ovale. V tem področju srečamo encefalokele, invazivne karcinome, meningeome baze lobanje. Dostop do petroznega apeksa je dejansko nadaljevanje transklivalnega pristopa. Z lateralizacijo karotidne arterije se odstrani tkivo med klivusom in petroznim apeksom, kar omogoča pristop do vse do medialnega anteriornega roba notranjega sluhovoda. V tem področju najdemo hondrosarkome in holesterolne granulome. Po identifikaciji Evstahijeve cevi in interne karotidne arterije v ascendentnem parafaringealnem segmentu ter njeni mobilizaciji lateralno se prikaže artikularna ploskev C1. Glede na odstranitev ali ohranitev okcipitalnega kondila je pristopa delimo na transkondilarnega in suprakondilarnega. Dostop do lateralnega dela zahteva resekcijo celotne pterigopalatine kotanje, medialne in lateralne pterigoidne plošče, dezinsercijo pterigoidnih mišic in lokalizacijo V3 skupaj s foranom ovale. Na obeh lokacijah srečamo invazivne karcinome, paragangliome, švanome, in meningeome baze lobanje.

4. Zaključek

V Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani se je endoskopska kirurgija baze lobanje naravno razvila iz tradicionalnega, več desetletnega sodelovanja med nevrokirurgi in otorinolaringologi. Z interaktivnim multidisciplinarnim konzilijem, ki vključuje tudi vrsto drugih strok, nadaljujemo načrtano pot, ki stremi k vsakodnevni vrhunski oskrbi bolnikov z boleznimi baze lobanje.

Literatura:

- Cinalli G, Cappabianca P, de Falco R, Spennato P, Cianciulli E, Cavallo LM, et al. Current state and future development of intracranial neuroendoscopic surgery. *Expert Rev Med Devices*. 2005;2(3):351–73.
- Kassam AB, Gardner PA. *Endoscopic Approaches to the Skull Base*. Prog Neuro. Basel: Karger; 2012.
- Nicolai P, Bradley PJ. *Anterior Skull Base Tumors*. Adv Otorhi. Basel: Karger; 2020.
- N ME, Snyderman CH, Gardner PA. *Skull Base Surgery*. Master Tec. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.



Stereotaktična radiokirurgija v zdravljenju tumorjev centralnega živčevja

Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of CNS Tumors

asist. dr. Marija Skoblar-Vidmar, dr.med.^{1,2}

1. Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Stereotaktična radiokirurgija (SRS) je danes priporočena metoda zdravljenja malignih in benignih možganskih tumorjev kot tudi nevroloških funkcionalnih in vaskularnih motenj. Definirana je kot teleradioterapijska metoda pri kateri je natančno določen tarčni volumen, ki se obseva z biološko visoko tumorsko dozo, v eni ali največ v 5 frakcijah, s strmim padcem doze na robu tarčnega volumna in z lokalno kurativnim namenom. Hyper Arc je dokaj nova in napredna tehnika monoizocentričnega SRS obsevanja multiplih tarč v kratkem času.

Ključne besede: stereotaktična radiokirurgija, tumorji centralnega živčevja, Hyper Arc

Abstract

Stereotactic radiosurgery (SRS) is today a guideline-recommended treatment for malignant or benign tumors as well as neurological or vascular functional disorders. Generally, SRS is defined as a method of percutaneous external beam radiotherapy, in which a clearly defined target volume is treated with high precision and accuracy, with a biologically high radiation dose and rapid dose falloff outside of the tumor in one single or a few fractions with locally curative intent. HyperArc is a promising new treatment option for multiple lesions in the brain. With automation and a single isocenter, treatment time is minimized.

Key word: stereotactic radiosurgery, CNS tumors, Hyper Arc

1. Uvod, definicija in zgodovina

Stereotaktična radiokirurgija (SRS) je danes priporočena metoda zdravljenja malignih in benignih možganskih tumorjev kot tudi nevroloških funkcionalnih in vaskularnih motenj. Postala je del rutinske klinične prakse izven študijskih in raziskovalnih namenov še posebej odkar je stereotaktični okvir nadomestila slikovno vodena radioterapija. Definirana je kot teleradioterapijska metoda pri kateri je natančno določen tarčni volumen, ki se obseva z biološko visoko tumorsko dozo, v eni ali največ v 5 frakcijah, s strmim padcem doze na robu tarčnega volumna in z lokalno kurativnim namenom.

Izraz stereotaktična radiokirurgija (SRS) je prvič omenil švedski nevrokirurg Lars Leksell v zgodnjih petdesetih letih prejšnjega stoletja, ko je bila objavljena prva publikacija naslova »The Stereotactic Method and Radiosurgery of the Brain« v časopisu Acta Chirurgica Scandinavica. To je eden izmed največ citiranih člankov v radiokirurški literaturi. Lars Leksell je prvi uporabil prototip današnjega gama noža (ang. gamma knife), ki je postal prvi komercialni sistem za izvedbo SRS. Zanimivo je, da je že v tem času Leksell eksperimentiral tudi s protonsko radiokirurgijo. Njegovo delo je spodbudilo razvoj te veje, zato so se leta 1980 za potrebe SRS, poleg gama noža, začeli uporabljati tudi linearni pospeševalniki. Danes so v uporabi številni komercialni sistemi (Gamma Knife, Linac Novalis, Cyber Knife), ki vsi uporabljajo fotonske žarke in so med seboj primerljivi po učinkovitosti. Morebitna klinična superiornost protonske radiokirurgije zaenkrat še ni potrjena, za kar so potrebne temeljite radiobiološke in dozimetrične analize, kot tudi analize kliničnih rezultatov in toksičnega profila.

2. SRS na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL)

Na OIL sta na voljo dva načina izvedbe SRS z linearnima pospeševalnikoma: Brainlab Novalis sistem, ki uporablja ne-koplanarne dinamične loke (uveden leta 2011), uporablja en izocenter za vsako lezijo in ga danes uporabljamo le za solitarne možganske lezije. Novejšo in tehnološko naprednejšo tehniko omogoča TrueBeam linearni pospeševalnik s HyperArc softverjem (uveden leta 2020). Hyper Arc uporablja en izocenter za sočasno obsevanje multiplih lezij, zaradi česar je čas obsevanja kratek in neodvisen od števila obsevanih lezij.

3. Indikacije

Najbolj razširjena indikacija je zdravljenje možganskih metastaz (MM). Incidenca MM dramatično narašča zadnjih dvajset let na račun novih terapevtskih možnosti in zaradi boljšega preživetja bolnikov z malignimi tumorji. Npropustnost krvnomožganske bariere onemogoča prehod sistemske terapije, zato so možgani »sigurna cona« za metastaze, najpogosteje pljučnega karcinoma, karcinoma dojke in malignega melanoma. Molekularni podtipi pri katerih je verjetnost za MM največja so: nedrobnocelični pljučni rak z driver mutacijami, trojno negativni rak dojke, Her 2 + rak dojke ter melanom z BRAF V600 mutacijo.

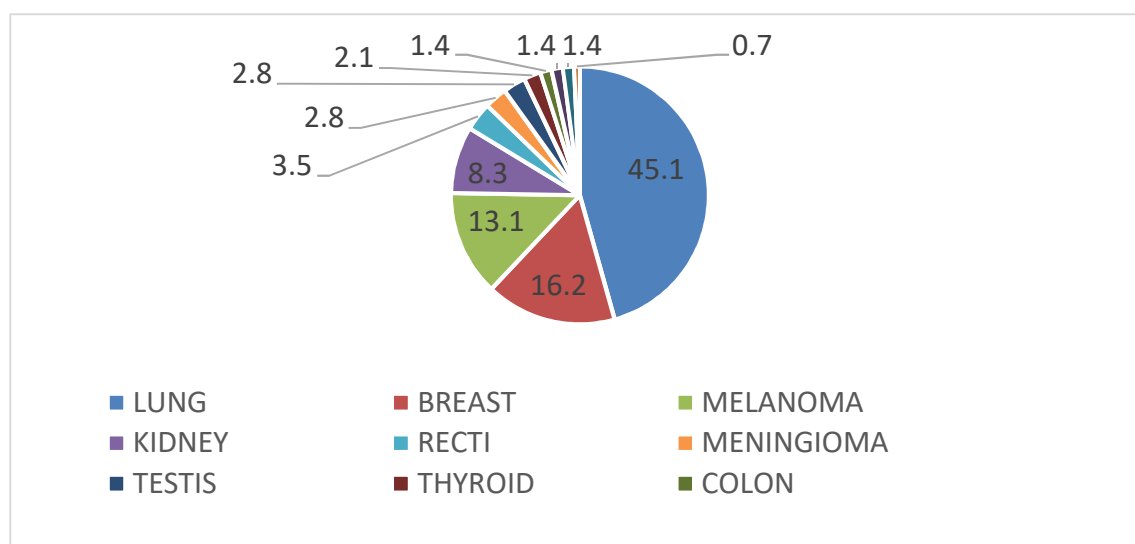
V zdravljenju MM je bila SRS prvič evalvirana v kombinaciji z WBRT (ang. Whole Brain Radiation Therapy) nasproti WBRT-ju kot samostojni obliki zdravljenja. Dve randomizirani raziskavi sta dokazali, da dodatek SRS k WBRT izboljša preživetje (mediano celokupno preživetja 6.6 mesecev proti 4.9 mesecev, $p=0.04$). Ti zgodnji raziskavi sta uveljavili vlogo SRS v zdravljenju MM, ki je do takrat pripadala WBRT. Sčasoma se je namreč ugotovila negativna vloga WBRT na nevrokognitivno funkcijo in s tem na kakovost življenja bolnikov. Kasnejše raziskave (Aoyama, Chang, Kocher) so pokazale, da dodatek WBRT k SRS izboljša intrakranialno kontrolo bolezni, vendar brez vpliva na preživetje.

Z napredkom tehnologije in radiokirurških tehnik ter zaradi ugotovljene toksičnosti WBRT, se je SRS uveljavila tudi v zdravljenju multiplih MM. Velika raziskava Yamamota (Lancet, 2014) je pokazala, da je celokupno preživetje enako v skupini bolnikov zdravljenih s SRS zaradi 2-4 metastaz ali v skupini zdravljenih zaradi 5-10 metastaz.

Poleg števila metastaz na odločitev o načinu zdravljenja vplivajo tudi razpored in velikost metastaz, simptomi, PS, starost, ekstrakranialni obseg primarne bolezni, histologija in molekularne lastnosti tumorja ter možnost sistemskega zdravljenja. Namreč, najnovejše ASCO - SNO - ASTRO smernice dopuščajo odlog lokalnega zdravljenja pri določenih asimptomatskih skupinah bolnikov kot so denimo asimptomatski bolniki s nedrobnoceličnim rakom pljuč s prisotnimi driver mutacijami, ki so na tarčni terapiji, ali bolniki z metastazami melanoma na ipilumabu in nivolumabu, ali s prisotno BRAF V 600 mutacijo na zdravljenju z dabrafenibom in trametinibom. V to skupino spadajo tudi bolnice s HER 2 + rakom dojke in asimptomatskimi MM na tucatinibu, trastuzumabu in kapecitabinu.

Zdravljenje MM je kompleksno področje, ki zahteva multidisciplinarno odločitev glede načina in razporeda lokalnega in sistemskega zdravljenja.

Poleg MM je SRS indicirana za zdravljenje primarnih malignih (večinoma recidivnih) možganskih tumorjev, benignih možganskih tumorjev, funkcionalnih nevroloških motenj, žilnih malformacij in nevrologij.



Slika 1: Analiza obsevnj na OI v obdobju od 6/2020 do 6/2022 s Hyper Arc tehniko: največji delež predstavljajo obsevanja MM raka pljuč, nato dojke in melanoma.

4. Izvedba in spremljanje

SRS je lahko izvedena v eni frakciji ali hipofrakcionirano do največ 5 frakcij, kar je arbitrarni dogovor. Za večje lezije ali za lezije, ki so v bližini elokventnih regij, ima namreč hipofrakcionacija radiobiološko prednost. Odmerek (doza) se predpiše glede na velikost tarče od 15-24 Gy v eni frakciji, za vestibularne

švanome pa tudi manj (13 Gy). V primeru hipofrakcionirane SRS je najpogostejša frakcionacija 30 Gy v 5 fr ali 27 Gy v 3 fr.

V spremljanju bolnikov po opravljeni SRS se uporabljajo slikovne in funkcionalne metode: MR glave s perfuzijo, MR spektroskopija in FET-PET CT. Razlikovanje med tumorskim progresom in stranskim učinkom obsevanja – radiacijsko nekrozo (RN), predstavlja izziv v vsakdanjem delu. Incidenca RN po SRS je od 5-25%, višja pa je v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem. Terapija RN obsega kortikosteroide, bevacizumab, včasih pa je potrebno opraviti tudi kirurško resekcijo.

5. Zaključek

SRS je neinvazivna in učinkovita metoda zdravljenja z naraščajajočim številom indikacij in obvladljivimi stranskimi učinki. Hyper Arc je obetavna, nova metoda monoizocentričnega obsevanja multiplih lezij v kratkem času.

Literatura:

- Guckenberger M, Baus WW, Blanck O, et al: Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol.* 2020 May;196(5):417-420.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508.
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):387-95.
- Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al: Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022 Feb 10;40(5):492-516.
- Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al: Single-fraction versus multifraction (3 × 9 Gy) stereotactic radiosurgery for large (>2 cm) brain metastases: A comparative analysis of local control and risk of radiation-induced brain necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:1142-1148, 2016.



Onkološka obravnava difuznih gliomov odraslega tipa

Adjuvant therapy of adult-type diffuse gliomas

Miha Toplak, dr.med.^{1,2}

1. Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Sedanja WHO klasifikacija tumorjev še nadalje integrira molekularno-genetske značilnosti tumorjev. Difuzni gliomi odraslega tipa so heterogena skupina tumorjev z različno prognozo in različnimi odzivi na zdravljenje, obravnava po operaciji je odvisna od značilnosti tumorja, dejavnikov tveganja in stanja zmogljivosti bolnika. Pri večini bolnikov s tumorji gradusa 3 in 4 po maksimalni varni resekciji v dobrem stanju zmogljivosti prihaja v poštev kombinirano zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo. Pri tumorjih nizkega gradusa je po kirurški obravnavi eventuelno dodatno zdravljenje individualizirano.

Ključne besede: difuzni gliomi odraslega tipa, difuzni gliomi, adjuvantno zdravljenje, obsevanje, oligodendrogliom, glioblastom, astroцитom

Abstract

The current WHO classification of tumors further integrates the molecular characteristics of tumors. Adult-type diffuse gliomas are a heterogeneous group with different prognoses and different responses to treatment, adjuvant therapy depends on the characteristics of the tumor, risk factors and the performance status of the patient. In most patients with grade 3 and 4 tumors after maximal safe resection in good performance status combined treatment with radiation and chemotherapy is recommended. In case of low-grade tumors eventual adjuvant therapy after surgery is individualized.

Key words: Adult-type diffuse gliomas, diffuse gliomas, adjuvant therapy, radiation, oligodendroglioma, glioblastoma, astrocytoma

1. Uvod

Sedanja, 5. izdaja, WHO klasifikacije primarnih možganskih tumorjev še nadalje integrira nova spoznanja glede molekularnih značilnosti tumorjev in deli difuzne gliome odraslega tipa v več podtipov; IDH(izocitrat dehidrogenaza)-mutirani astroцитomi, oligodendrogilomi, 1p/19q-kodeletirani in IDH-mutirani ter glioblastomi, IDH divji tip. V prispevku se bom osredotočil na obravnavo novoodkritih gliomov odraslega tipa po opravljeni diagnostiki oziroma po operativnem zdravljenju.

2. Visoko maligni gliomi

Visoko maligni gliomi, definirani kot gradusa po WHO 3 in 4, predstavljajo več kot polovico malignih primarnih možganskih tumorjev, predvsem pri glioblastomu je prognoza slaba s srednjim preživetjem izbranih bolnikov v kliničnih študijah 15-18 mesecev, IDH-mutirani astroцитomi imajo ocenjeno srednje preživetje 3 do 4 leta za gradus 4, 7 do 9 let za gradus 3 in tudi več kot 10 let za gradus 2. Oligodendrogliom IDH-mutiran, 1p19q kodeliran, gradusa po WHO 3 je redek, ampak ima boljšo prognozo kot ostali visoko maligni gliomi z ocenjenim srednjim preživetjem 14 let, 20 let pri gradusu 2.

2.1. Glioblastom, IDH-divji tip, gradus po WHO 4

Radomizirana študije faze 3 (EORTC-NCIC) je pokazala daljše preživetje pri bolnikih, ki so prejeli konkomitantni in dodatni temozolomid napram samo obsevanju (14.6 proti 12.1 mesecev) in večje 2-letno preživetje (26.5% proti 10.4%), izboljšano je bilo tudi 5-letno preživetje (10% proti 2%). Analiza podatkov posameznih bolnikov iz štirih randomiziranih študij je pokazala, da podaljšanje dodatnega temozolomida za več kot 6 ciklov ne izboljša preživetja, tudi ne za bolnike, ki imajo metilacijo promotora MGMT, prav tako lahko poveča toksičnost. Randomizirana študija faze 3 (EF-14) je pokazala podaljšanje preživetja pri bolnikih, ki so po kombiniranem zdravljenju s temozolomidom in obsevanjem dodatno prejeli še zdravljenje z napravo, ki oddaja alternirajoča električna polja (20,9 proti 16 mesecev). Študija ima

precejšnje omejitve, in sicer so bili izključeni bolniki s psevdoprogresom 1 mesec po zaključeni radiokemoterapiji, po vmesni analizi je bila predčasno zaključena, kar lahko preceni korist intervencije, v standardni roki ni bilo placeba. Zdravljenje zahteva izrazito motiviranega bolnika v dobrem stanju zmogljivosti, zdravljenje je slabše dostopno, nošenje naprave je potrebno vsaj 18 ur dnevno.

2.1.1. Glioblastomi, ki imajo metilacijo promotorja MGMT

MGMT (O⁶-metilgvanin-DNA metiltransferaza) je zadolžena za popravilo alkilacije gvanina na položaju O⁶. Prisotnost metilacije promotorja ima ugodno prognozično ter prediktivno napoved na zdravljenje z alkilirajočimi agensi. Randomizirana študija faze 3 (CeTeG/NOA-09), v katero so bili vključeni bolniki z glioblastomom z metilacijo promotorja MGMT je pokazala daljše preživetje pri bolnikih zdravljenih s kombinacijo obsevanja, lomustina in temodala (48,1 proti 31,4 meseca, p=0,0492).

2.1.2. Starejši bolniki

V randomizirani študiji faze 3 pri bolnikih starejših od 65 let se je izkazalo, da imajo s hipofrakcioniranim obsevanjem v kombinaciji s temozolomidom v primerjavi s hipofrakcioniranim obsevanjem daljše preživetje brez ponovitve bolezni ter boljše preživetje predvsem bolniki z metilacijo promotorja MGMT (13,5 proti 7,7 mesecev), korist v podskupini bolnikov brez metilacije promotorja MGMT je bila manjša in ni bila statistično značilna (10 proti 7,9 mesecev, p=0,08). Opravljeni sta bili dve randomizirani študiji faze 3 pri starejših bolnikih, ki sta primerjali zdravljenje s temozolomidom proti obsevanju, pri obeh se je izkazalo, da so bolniki z metilacijo promotorja MGMT imeli boljšo prognozo in boljši odziv na zdravljenje s temodalom, zdravljenje s samo temodalom je bilo neinferiorno v primerjavi z hipofrakcioniranim obsevanjem.

2.1.3. Priporočena obravnava

Po maksimalni varni resekciji je pri bolnikih v dobrem stanju zmogljivosti priporočeno obsevanje s terapevtsko dozo 60 Gy v 30 frakcijah s konkomitantim in 6-12 dodatnih ciklov s temozolomidom. Pri bolnikih starejših od 70 let v dobrem stanju zmogljivosti ter mlajših, za katere ocenimo, da bi imel standarden režim obsevanja več stranskih učinkov glede na dobrobiti, lahko uporabljamo kombinirano zdravljenje v kombinaciji s hipofrakcioniranim obsevanjem (npr. 40 Gy v 15 frakcijah). Pri prisotni metilaciji promotorja MGMT je glede na NCCN smernice možno zdravljenje tudi z obsevanjem v kombinaciji s temozolomidom in lomustinom.

Pri starejših bolnikih, ki niso kandidati za kombinirano zdravljenje, in pri bolnikih v slabšem stanju zmogljivosti se odločamo glede na status metilacije promotorja MGMT. Pri bolnikih s prisotno metilacijo je priporočeno zdravljenje samo s temozolomidom, pri bolnikih brez metilacije pa hipofrakcionirano obsevanje. Pri bolnikih v slabem stanju zmogljivosti je primerna odločitev tudi za paliativno podporno obravnavo.

2.2. IDH-mutirani astroцитomi gradusa po WHO 3 in 4

Podatki kažejo, da obsevanje v kombinaciji s kemoterapijo (temozolomid ali PCV) izboljša preživetje v primerjavi s samo obsevanjem. Randomizirana študija faze 3 (RTOG 9813) je pokazala podobne izhode zdravljenja z obsevanjem s konkomitantnim temozolomidom ali nitrozeureami, s temozolomidom je bilo rahlo boljše preživetje brez ponovitve bolezni in manj toksičnosti ter prekinitev zdravljenja. Pri še potekajoči CATNON študiji je vmesna analiza pokazala podaljšanje preživetja pri bolnikih z IDH mutiranimi tumorji z dodatnim temozolomidom, ne pa pri bolnikih z IDH-divjim tipom, prav tako ni bilo značilne dobrobiti konkomitantnega temozolomida pri IDH-mutiranih tumorjih.

2.2.1 Priporočena obravnava

Po maksimalni varni resekciji je priporočeno obsevanje s TD 59,4-60 Gy v 30-33 frakcijah z ali brez konkomitantega temozolomida in 6-12 dodatnih ciklov temozolomida.

2.3. Oligodendrogliom, IDH mutiran, 1p19q kodeliran, gradusa po WHO 3

Obsevanje in sistemsko zdravljenje po shemi PCV je podprto z rezultati dveh randomiziranih študij faze 3 (EORTC 26951 in RTOG 9402), ki sta pokazali skoraj podvojitev srednjega preživetja s kemoterapijo PCV pred ali po obsevanju. V teku je randomizirana študija faze 3 (CODEL), ki je bila po rezultatih omenjenih študij spremenjena, da primerja obsevanje v kombinaciji s temozolomidom ali PCV, vmesna

analiza je pokazala, da so bolniki, ki so bili zdravljeni samo s temozolomidom imeli krajše preživetje brez ponovitve bolezni kot bolniki, ki so bili zdravljeni samo z obsevanjem ali z obsevanjem v kombinaciji s temozolomidom. Rezultati študije NOA-4 kažejo, da se samo kemoterapija (PCV ali temozolomid) ni izkazala bolje od samo obsevanja pri nobeni od podskupin bolnikov z anaplastičnimi gliomi.

2.3.1. Priporočena obravnava

Razlikovanje med obravnavo oligodendrogliomov gradusa 2 in 3 ostaja kontroveržno, pri gradusu 3 je lahko obseg resekcije prognostični dejavnik, budno spremljanje je lahko možnost glede na dejavnike tveganja, predvsem za bolnike brez CDKN2A/B delecije po popolni makroskopski resekciji brez nevroloških primanjkljajev. Sicer je obravnava podobna kot pri gradusu 2 (glej spodaj), pri obsevanju navadno uporabljamo terapevtsko dozo 59,4 Gy v frakcijah po 1,8 Gy.

3. Nizko maligni gliomi

Nizko maligni limfomi so raznolika skupina relativno redkih malignih bolezni, opredeljene kot gradusa 1-2 po WHO klasifikaciji. Predstavljajo 5-10% možganskih tumorjev. Kirurška obravnava in maksimalna varna resekcija sta temeljni del zdravljenja.

3.1. Astroцитom, IDH-mutiran gradusa po WHO 2

Metaanaliza je potrdila, da operacija in nato obsevanje podaljša preživetje brez ponovitve bolezni, ne pa tudi preživetja pri bolnikih z nizko malignimi gliomi. Zgodnje pooperativno obsevanje v primerjavi s kasnejšim obsevanjem ni imelo vpliva na preživetje.

3.1.1. Priporočena obravnava

Po operaciji se lahko odločimo za budno spremljanje, v kolikor ocenimo, da je dodatna terapija po operaciji potrebna, je zdravljenje s kombinacijo kemoterapije in obsevanja učinkovitejše, možnost je obsevanje s terapevtsko dozo do 54 Gy in 12 dodatnih ciklov temozolomida, možnost je tudi sistemska terapija s PCV po obsevanju. V primeru tumorjev, ki bi zahtevali velika obsevalna polja, se lahko odločimo za zdravljenje samo s kemoterapijo.

3.2. Oligodendrogliom, IDH-mutiran, 1p19q kodeliran, gradusa po WHO 2

Randomizirana študija faze 3 (RTOG 9802) pri bolnikih z nizko malignimi gliomi je pokazala daljše preživetje z obsevanjem in dodatkom PCV napram samo obsevanju (13,3 proti 7,8 let), korist je bila najbolj izražena pri oligodendrogliomih in IDH-mutiranih astroцитomih.

3.2.1. Priporočena obravnava

Pri bolnikih je glede na dejavnike tveganja (starost > 40 let, nepopolna resekcija) možno budno spremljanje, tudi pri nepopolni resekciji, če bolnik nima drugih nevroloških primanjkljajev razen dobro obvladane epilepsije. Če ocenimo, da je po operaciji potrebno dodatno zdravljenje, je standardno zdravljenje obsevanje s terapevtsko dozo do 54 Gy, ki mu sledi sistemska zdravljenje po shemi PCV. Možna je tudi uporaba temozolomida. Uporaba samo kemoterapije je možnost, predvsem pri bolnikih z velikimi tumorji z namenom zmanjšanja poznih posledic zdravljenja.

Literatura

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021.
- Weller, M., van den Bent, M., Preusser, M. *et al.* EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 2021.
- National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers (Version 2.2022) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf pridobljeno 1.11.2022.
- Mohile AN, Messersmith H, Gatson NT et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2022.



Vloga radioterapije v zdravljenju ekstraaksialnih možganskih tumorjev

The role of radiotherapy in the treatment of extraaxial brain tumors

doc. dr. Smrdel Uroš, dr.med.^{1,2}

1. Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Ekstraaksialni možganski tumorji so razmeroma velik segment tumorjev centralnega živčevja. Poleg kirurškega zdravljenja igra pri vseh ekstraaksialnih tumorjih pomembno vlogo tudi radioterapija tako kot definitivno, pooperativno in paliativno zdravljenje. Ker je precejšen del ekstraaksialnih tumorjev benignen, je potrebno pri odločanju o zdravljenju z radioterapijo pretehtati koristi in tveganja, ki jih le ta prinaša. Ob napredku radioterapevtskih tehnik lahko s pravilno izbiro dosežemo dobro kontrolo tumorjev ob sprejemljivih stranskih učinkih.

Ključne besede: meningeom, nevrinom, tumor češarike, tumor hipofize, radioterapija

Abstract

Extra-axial brain tumours represent relatively large segment of central nervous system tumours. An important segment of their treatment beside surgery is radiotherapy. Radiotherapy is being used as definitive, post-operative and palliative treatment. As the substantial part of these tumours is benign, one has to assess the balance of risks when deciding on treatment. With the advance of radiotherapy techniques, the good tumour control can be achieved with acceptable adverse effects.

Key words: meningioma, neurinoma, pineal region tumours, hypophyseal tumours, radiotherapy

1. Uvod

Ekstraaksialni tumorji predstavljajo razmeroma velik segment tumorjev centralnega živčevja, ki ne izvirajo iz možganskega parenhima. Najpogostejši ekstraaksialni tumorji so tumorji mening, sledijo pa jim tumorji možganskih živcev, hipofize in češarike. Za večino teh tumorjev velja, da je najpomembnejši način njihovega zdravljenja kirurgija, ki ji po pogostosti sledi radioterapija.

2. Pregled glede na posamezne tumorje

Za meningeome, kot najpogostejše tumorje obstaja več možnosti zdravljenja, glede na NCCN smernice, je pri meningeomih, osnovni kriterij za diagnozo radiološki, v odločanju glede zdravljenja pa se je potrebno odločati glede na več medsebojno odvisnih faktorjev, ki so pogojeni s strani bolnika, tumorja in samega zdravljenja. Načeloma velja, da je pri manjhnih asimptomatskih meningeomih terapija izbora opazovanje, pri ostalih pa v prvi vrsti operativno zdravljenje in radioterapija kot adjuvantno zdravljenje pri ostankih meningeomov gradusa 2 in vseh bolnikih z meningeomi gradusa 3, medtem, ko je radioterapija opcija tudi pri ostalih bolnikih, kjer pa je uporaba le te odvisna od možnosti za potenciane sekvele zdravljenja, kakor tudi od verjetnosti ostanka tumorja, ki je sicer glede na kriterije bil v celoti odstranjen.

Pri meningeomih, je potrebno najprej preveriti, če je tumor dostopen eni od radiokirurških tehnik (ena frakcija, hipofrakcionirano), drugače pa je indicirano zdravljenje z lokalno radioterapijo visoke natančnosti. Ko zdravimo z radiokirurgijo v eni frakciji, je običajno uporabljen odmerek med 12 in 20 Gy v odvisnosti od stopnje malignosti, ali pa hipofrakcionirana radioterapija od 25 do 30 Gy v 5 frakcijah, frakcioniran odmerek pa je med 50 in 54 Gy. Pri meningeomih gradusa 2 je potrebno poleg samega tumorja dodati še varnostni rob, ki pa varira glede na priporočila od 0,5 do 2 cm, ravno tako, se skupni odmerek dvigne na od 54 do 60 Gy, ni pa indicirano zdravljenje z radiokirurškimi tehnikami. Maligne meningeome zdravimo z radioterapijo kakor bi zdravili maligne primarne možganske tumorje z enakimi odmerki in robovi.

Kljub zdravljenju, se meningeomi ponavljajo, pogostost ponovitev je odvisna od stopnje malignosti, kjer ni možno kirurško zdravljenje je občasno možno zdravljenje z Radioterapijo, ob čemer veljajo enaki principi kot ob primarnem zdravljenju.

Tumorji živčnih ovojnic so razen v področju III in VIII možganskega živca redki. Vestibularni predstavljajo kar okoli 80 % vseh tumorjev v področju cerebelopontinega kota. Glede na podatke, je zdravljenje z radiokirurgijo oziroma z drugimi tehnikami lokalne radioterapije visoke natančnosti zdravljenje izbire pri tumorjih, ki rastejo. Pri tumorjih, ki ne kažejo tendence rasti je možnost zdravljenja le z opazovanjem.

Tumorji pinealne žleze so redki tumori centralnega živčevja in predstavljajo manj kot 1 % vseh intrakranialnih lezij pri odraslih. Delijo se na 5 različnih entitet: pineocitom, pinealni parenhimski tumor srednje diferenciacije, papilarni tumor pinealne regije, pinealoblastom in dezmodoplastični miksoidni tumor papilarne regije, poleg teh pa se pojavljajo še germinalni tumorji pinealne regije. Čeprav je osnova zdravljenja kirurgija (od popolne resekcije pa do ventrikulostomije ali ventrikularne drenaže, pa je radioterapija neobhodna v zdravljenju večini teh tumorjev. Radioterapija pri tumorjih pinealne žleze sega od radiokirurgije pri papilarnih tumorjih pinealne regije, prek obsevanja ventrikularnega sistema pri germinalnih tumorjih pa do obsevanja cerebrospinalne osi pri pinealoblastomih. Pri tumorjih nižjega gradusa je vloga radioterapije manj jasna in je radioterapija v glavnem rezervirana za zdravljenje kirurškega ostanka oziroma ponovitve bolezni, večinoma pa se uporablja pri tumorjih gradusa 3.

Adenomi hipofize predstavljajo skoraj 15 % intrakranialnih tumorjev. Radioterapija pri teh tumorjih predstavlja drugo ali tretjo terapevtsko opcijo (glede na to ali so secernirajoči ali ne). Učinek radioterapije je tu razmeroma počasen, vendar pa pri večini bolnikov z radioterapijo dosežemo trajno kontrolo tumorja in če so secernirajoči tudi hormonsko kontrolo. Pri zdravljenju uporabljamo tako frakcionirano radioterapijo (45 do 50 Gy v 25 frakcijah) kot tudi radiokirurgijo (15 do 25 Gy v eni ali dveh frakcijah). Ni jasnih razlik v učinkovitosti, je pa hormonska normalizacija pri radiokirurgiji hitrejša. Pri izbiri bolnikov za radiokirurgijo pa je potrebna previdnost, saj je verjetnost poškodbe optičnega aparata precejšna, ravno tako pa je večja možnost ponovitve pri slabo prikazanih tumorjih (naprimer pri Cushingovi bolezni).

3. Izzivi radioterapije ekstraaksialnih tumorjev

Velika večina ekstraaksialnih tumorjev je benignih ali pa obstajajo za njih tudi alternative zdravljenja. Pred odločitvijo o zdravljenju z radioterapijo je potrebno oceniti ravnovesje tveganj. Kljub napredku tehnik, pri zdravljenju z radioterapijo nek odmerek vedno prejmejo tudi zdravi organi. Raziskava zdravljenja benignih meningeomov v Veliki Britaniji, je pokazala sicer nizko a vseeno obstoječe tveganje za sekvele zdravljenja z radioterapijo. Akutni stranski učinki so sicer prehodne narave, redkejši a vseeno ne nepomembni pa so pozni stranski učinki, ki se lahko kažejo kot poslabšanje obstoječega stanja brez progressa tumorja, slabšanje nevralgije pri tumorjih v kavernoznem sinus, nevropatija, žilne težave, pa tudi kognitivni upad.

Glede lokalnih načinov zdravljenja z radioterapijo dosedaj še ni bilo objavljenih kliničnih študij, ki bi dajale prednost enemu izmed načinov zdravljenja (gama-knife, cyber-knife, linearni pospeševalnik). Vsaka od metod ima nekaj prednosti in slabosti, neposredne primerjave med metodami pa še ni bilo opravljene. Zdravljenje s protoni, ki v zadnjem času pridobiva na teži je uporabno tudi pri zdravljenju ekstraaksialnih tumorjev. Pri zdravljenju meningeomov se protoni uporabljajo že od 80tih let 20 stoletja. Več objav je pokazalo, da je terapija varna, predvsem pa, da zniža število poznih posledic. Problem večine objavljenih raziskav pa je, da gre za retrospektivne raziskave, na precej izbranih vzorcih. Vsekar se protoni v zdravljenju meningeomov kažejo kot učinkovita terapija. Drugačna zgodba se sicer kaže pri zdravljenju vestibularnih švanomov, kjer je dostopno le malo podatkov, pojavljajo pa se nekateri dozimetrični problemi, ob tem pa je po podatkih ohranitev uporabnega sluha slabša kot pri obsevanju z modernimi fotonскими tehnikami. Pri tumorjih v področju češarike, je verjetno protonska terapija uporabna pri obsevanju cerebrospinalne osi, posebej v pediatrični populaciji. Pri tumorjih hipofize, pa zaenkrat še manjkajo podatki.

4. Zaključek

Kljub temu, da je osnova zdravljenja ekstraaksialnih tumorjev kirurgija, je radioterapija nepogrešljiv del zdravljenja le teh. Uporabljamo jo lahko kot primarno, pooperativno in pa tudi paliativno zdravljenje. Novejše tehnike in metode dajejo radioterapiji možnost zdravljenja s stranskimi učinki, ki se jih lahko tolerira.

Literatura

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Central Nervous System Cancers. Version 2.2022 – September 29, 2022, NCCN.org.
- Soltys SG, Milano MT, Xue J et al. Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannomas: Tumor Control Probability Analyses and Recommended Reporting Standards. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 May 1;110(1):100-111.
- Lombardi G, Poliani PL, Manara R et al. Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors in Adults: A EURACAN Overview. *Cancers (Basel).* 2022 Aug; 14(15): 3646.
- Thakkar K, Sarathi V, Shah NS. Current Status of Diagnosis and Management for Functioning Pituitary Tumors: Part I. *Neurol India.* 2020 May-Jun;68(Supplement):S13-S19.
- Solda F, Wharram B, De Ieso PB, Bonner J, Ashley S, Brada M. Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. *Radiotherapy and Oncology* 109 (2013) 330–334.
- Thai NLB, Mai NY, Vuong NL et al. Treatment for vestibular schwannoma: Systematic review and single arm meta-analysis. *Am J Otolaryngol.* 2022 Mar-Apr;43(2):103337.
- Combs, S.E. Does Proton Therapy Have a Future in CNS Tumors?. *Curr Treat Options Neurol* 19, 12 (2017).
- Gambacciani C, Grimold G, Sameshima T, Santonocito OS. Surgical management of skull base meningiomas and vestibular schwannomas. *Current Opinion in Oncology: November 2022 - Volume 34 - Issue 6 - p 713-722.*
- L. Claude, C. Faure-Contier, D. Frappaz, C. Mottolèse, C. Carrie. Radiation therapy in pediatric pineal tumors. *Neurochirurgie: (61), Issues 2–3, 2015, 212-215, ISSN 0028-3770.*



Obsevanje kraniospinalne osi Craniospinal irradiation

Gregor Kos, dr.med.^{1,2}

1. Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Kraniospinalno obsevanje (CSI) zajema celotno cerebrospinalno os (od glave do tekalne vrečke) in ga uporabljamo za zdravljenje tumorjev, ki so nagnjeni k razsoju v cerebrospinalni likvor. Najpogostejša indikacija je meduloblastom, saj se v 20–30 % razširi v likvor, hkrati pa je zelo radiosenzitiven (in ga v 70 % ozdravimo z obsevanjem). CSI je zahtevno zaradi velikega in kompleksnega obsevalnega volumna in potencialnega obsevanja vseh pomembnih organov. Obsevanje zato zahteva skrbno imobilizacijo pacienta (v pediatrični populaciji pogosto s splošno anestezijo) ter izkušeno planiranje.

Ključne besede: Kraniospinalno obsevanje; meduloblastom; radioterapija - tehnike

Abstract

Craniospinal irradiation is the technique of irradiation of the cerebrospinal axis (i.e., from head to the thecal sac) and is indicated for radiotherapy of tumors, which are prone to cerebrospinal fluid spread. The most common indication is medulloblastoma — which spreads to the cerebrospinal fluid in 20–30% of cases and is highly responsive to radiotherapy (in up to 70%). CSI is challenging because of a large and complex radiation volume and a potential involvement of critical organs. CSI techniques therefore require stringent immobilisation (including general anesthesia in the pediatric population) and advanced planning.

Key words: Craniospinal irradiation; medulloblastoma; radiotherapy - techniques

Kraniospinalno obsevanje (CSI, iz angl. Craniospinal Irradiation) je tehnika obsevanja v radioterapiji, s katero želimo pokriti celotno cerebrospinalno os (predele, ki pripadajo glavi in hrbtenjači) oz. vse predele, kjer se pretaka cerebrospinalna tekočina, da dosežemo ozdravitev ali vsaj zazdravitev nekaterih intrakranialnih tumorjev.

Najpogostejše indikacije za CSI so so tumorji, ki so nagnjeni k razsoju po cerebrospinalnem likvorju; mednje prištevamo meduloblastom, pinealoblastom, ependimom (gradus ≥ 2), germinom ter limfome, levkemije in drugi tumorji s cerebrospinalnim razsojem, pri katerih kljub kemoterapiji v likvorju vztrajajo zaznavne maligne celice.

Meduloblastom je najpogostejša indikacija za CSI: po eni strani kar se 20–30 % meduloblastomov razširi v cerebrospinalni likvor in tvori zasevke v cerebrospinalni osi (najpogosteje v posteriorni fossi, hrbtenjači, stenah možganskih ventriklov in supratentorialno); po drugi strani gre za zelo radiosenzitivno novotvorbo, saj lahko s CSI pozdravimo do 70 % meduloblastomov.

CSI je zahteven zaradi i) velikega in kompleksnega obsevalnega volumna, ii) potencialnega obsevanja vseh pomembnih organov ter iii) zahtevnih tehnik imobilizacije in obsevanja.

Velik in kompleksni obsevalni volumen zajema vse predele osrednjega živčevja — od celotne lobanje (vključno s sitko, celotnimi temporalnimi režnji, lobanjsko bazo z izstopišči možganskih in spinalnih živcev oz. vse predele, kjer se pretaka cerebrospinalni likvor) do tekalne vrečke. Obsevanju so potencialno izpostavljeni vsi pomembni notranji organi — v glavi, prsnem košu, trebuhu in zgornjemu delu medenice.

CSI lahko izvedemo z različnimi obsevalnimi tehnikami; vsaka ima svoje prednosti in omejitve. Vse obsevalne tehnike zahtevajo težavno imobilizacijo: potrebno je namreč veliko število obsevanj, ki zahtevajo vedno podobno lego telesa — tako med obsevanji kot med vsakim obsevanjem. Načrtovanje obsevanja je težavno, in sicer zaradi dolgih obsevalnih volumnov (tj. $>20\text{--}40\text{ cm}$), ki zahtevajo homogeno porazdelitev

doze; zaradi številnih telesnih organov, ki jih je potrebno ščititi (kar je v pediatrični populaciji ključnega pomena za zmanjšanje tveganja za pozne posledice); ter zaradi težavne implementacije obsevanja, kjer zavoljo dolgih volumnov zlahka pride do premikov, kar zahteva izkušene radiološke inženirje, da je le-teh čim manj.

Cilji obsevanja zato vključujejo ustrezno imobilizacijo (zlasti v pediatrični populaciji to pogosto zahteva splošno anestezijo), homogeno porazdelitev doze, zmanjšanje obsevanja kritičnih priležnih organov, ocenjevanje integralne doze, ki jo prejmejo normalna tkiva, ter skrajšanje obsevalnega načrta in časa od indikacije do obsevanja.

Literatura:

- Ajithkumar T., Horan G., Padovani L., Thorp N., Timmermann B., Alapetite C., Gandola L., Ramos M., van Beek K., Christiaens M., et al. SIOPE—Brain tumor group consensus guideline on craniospinal target volume delineation for high-precision radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2018;128:192–197. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.016
- Seidel C, Heider S, Hau P, Glasow A, Dietzsch S, Kortmann RD. Radiotherapy in Medulloblastoma—Evolution of Treatment, Current Concepts and Future Perspectives. *Cancers (Basel)* 2021; 13(23): 5945. doi: 10.3390/cancers13235945
- Seravalli E., Bosman M., Lassen-Ramshad Y., Vestergaard A., Oldenburger F., Visser J., Koutsouveli E., Paraskevopoulou C., Horan G., Ajithkumar T., et al. Dosimetric comparison of five different techniques for craniospinal irradiation across 15 European centers: Analysis on behalf of the SIOP-E-BTG (radiotherapy working group) *Acta Oncol.* 2018;57:1240–1249. doi: 10.1080/0284186X.2018.1465588.
- Parker W., Filion E., Roberge D., Freeman C.R. Intensity-modulated radiotherapy for craniospinal irradiation: Target volume considerations, dose constraints, and competing risks. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;69:251–257. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.052.
- Pai Panandiker A., Ning H., Likhacheva A., Ullman K., Arora B., Ondos J., Karimpour S., Packer R., Miller R., Citrin D. Craniospinal irradiation with spinal IMRT to improve target homogeneity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;68:1402–1409. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.037.
- Lee Y.K., Brooks C.J., Bedford J.L., Warrington A.P., Saran F.H. Development and evaluation of multiple isocentric volumetric modulated arc therapy technique for craniospinal axis radiotherapy planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82:1006–1012. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.12.033.



Vloga Nevroonkologa v obravnavi možganskih tumorjev Role of neurooncologist in brain tumor management

Aljoša Andlovic, dr.med.^{1,2}

1. Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Nevroonkologija ima svoje zametke v letu 1970, ko so se začeli prvi terapevtski poskusi. Zdravljenje in obravnava primarnih možganskih tumorjev je zdaj hitro razvijajoče se področje.

Nevroonkologija spada med novejšje subspecializacije v nevrologiji. Vloga nevro-onkologa (v nadaljevanju nevrologa) je odvisna od ureditve zdravstvenega sistema v posamezni državi. Ponekod prevzamejo vlogo predpisovalcev kemoterapije in vodenja pacientov. V Sloveniji je vloga nevro-onkologa drugačna, saj se z neposrednim zdravljenjem ukvarjajo onkologi – radioterapevti.

Neurooncology is a new emerging subspecialisation in neurology. It began in the 1970 with the first treatment trials of brain tumors. Management and follow up of patients depends on health system organisation. In Slovenia the chemotherapy is prescribed by the radiation oncologist. Neurooncologist (hereafter "neurologist") has a different specific role.

Tako je primarna vloga nevrologa zdravljenje zapletov tumorja, kot naprimer epileptični napadi, urejanje antiedematozne terapije, zdravljenje in prepoznavna akutnih stanj (hidrocefalus), zdravljenje zapletov kemoterapije (npr toksična polinevropatija), klinično spremljanje pacientov, v prihodnosti tudi spremljanje nevrološkega stanja in simptomov v primeru redkih genetskih oblik primarnih možganskih tumorjev v sklopu sindromov. Nenazadnje je nevrolog pomemben član multidisciplinarnega tima za možganske tumorje.

Ključne besede: nevro-onkolog, možganski tumor, konzilij za možganske tumorje

Key words: neuro-oncologist, brain tumor, tumor board

Literatura:

- Wolfgang, G. The growing importance of neuro-oncology for neurologists. *Neurol Sci* 43, 2919–2921 (2022).
- Grisold W, Heimans JJ, Postma TJ, Grant R, Soffiatti R; Neuro-Oncology Panel of the EFNS. The position of the neurologist in neuro-oncology. *Eur J Neurol.* 2002 May;9(3):201-5.
- Vaillant B, Kuo SH, de Groot J. Emerging subspecialties in neurology: neuro-oncology: a developing subspecialty with many opportunities. *Neurology.* 2009 Mar 17;72(11):e51-3.



Pozne posledice zdravljenja možganskih tumorjev

Late effects of brain tumor irradiation

asist. dr. Danijela Štrbac dr.med.^{1,2}

1. Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Posledice po obsevanju možganskih tumorjev v mladosti in otroštvu so lahko obsežne in daleč segajoče. Pojavljajo se nevrokognitivni deficiti, vaskularne spremembe, neuroendokrine spremembe ter sekundarni tumorji. Bistveno je redno spremljanje s strani endokrinologov, psihologov ter obdobje slikovne preiskave.

Ključne besede: obsevanje možganov, pozne posledice, sledenje

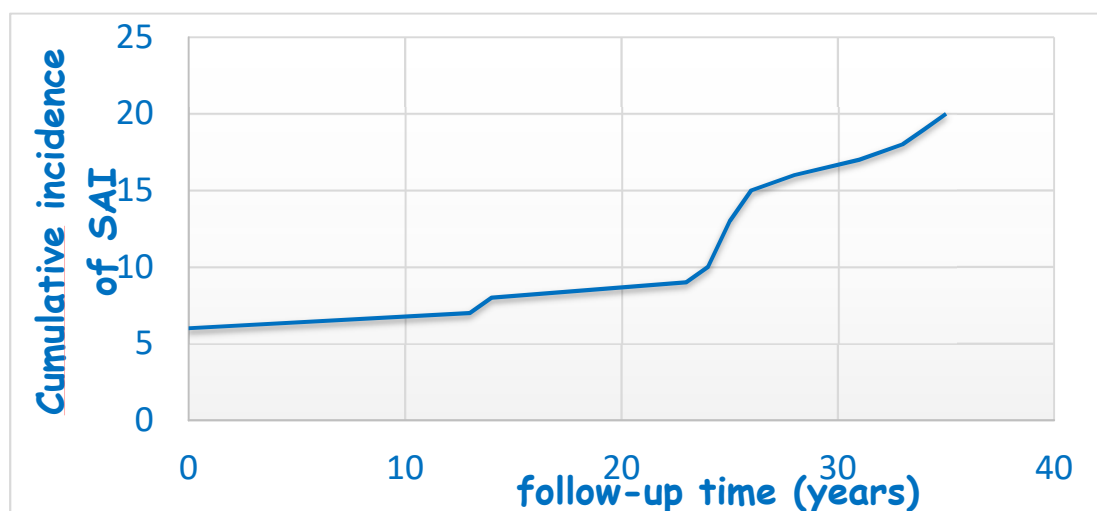
Abstract

Long term effects of brain tumor irradiation can be significant and well into the future after the child or adolescent has been irradiated. The most prevalent are neurocognitive late sequelae, vascular deformations, neuroendocrine deficiencies and secondary tumors. Late follow up by different specialities such as endocrinologists and psychologists is crucial.

Key words: brain irradiation, late effects, follow up

Posledice zdravljenja možganskih tumorjev v otroštvu in mladosti so lahko obsežne. Vključujejo nevrokognitivne, neuroendokrine, cerebrovaskularne posledice ter sekundarne tumorje.

Neuroendokrine posledice zdravljenja možganskih tumorjev se pojavijo pri obsevalnih dozah nad 40 Gy. Prizadeta je lahko celotna neuroendokrini os od hipotalamusa do perifernih žlez z notanjim izločanjem. Tako lahko opazimo zmanjšano izločanje ravnega hormona, kot kot hormonov sproščanja iz hipotalmusa. Posledično lahko pride do hipotiroidizma, hipohonadizma, insuficience nadledvične žleze in diabetesa insipidusa. Pri bolnikih, ki so bili obsevani, zaradi možganskih tumorjev, je bistveno redno in dosledno spremljanje pri endokrinologu ter testiranje vseh osi, vključno z reproduktivnimi zmožnostmi, saj kumulativna incidence neuroendokrinih zapletov z leti narašča (Slika1).



Slika 1: Komulativna incidenca neuroendokrinih zapletov z leti (Avtor: Lorna Zadravec-Zaletel)

Pri spremljanju nevrokognitivnih zapletov obsevanja je bistvena obsevalna tehnika, način obsevanja in doza. Raziskave kjer so primerjali obsevanje s fotonimi in protonskimi žarki, dodelijo bistveno več točk obsevanju s fotoni, 1,5 točke vs. 5,8 v prid fotonov. Tako kot izbira žarkov, je pomemben tudi obsevalni volumen in prepisana doza, ki morata biti čim nižja.

Ob neposrednih učinkih obsevanja na nevrokognitivno delovanje se pogosto pojavijo tudi cerebrovaskularni učinki, ki lahko preko okvare drobnega žilja vplivajo tudi na posledično slabšo nevrokognitivno delovanje.

Pojavljajo se vaskulopatije drobnih arterij in arteriol, ki so označene kot neaterosklerotične spremembe intrakranialnih arterij (Moya, Moya bolezen). Poleg Moya Moya sprememb, nastajajo še kavernomi, venske malformacije in punktiformne krvavitve. Pri bolnikih po obsevanju glave pa se poveča tudi verjetnost nastanka možganske kapi. Tisti bolniki, ki so prejeli več kot 50Gy na tumor in so preživeli več kot 30 let od zaključka obsevanja, imajo 15% večje tveganje za nastanek možganske kapi kot starostno primerljiva populacija.

Posledice obsevanja glave pa so lahko poleg že opisanih, manj obsežne in zajemajo izgubo sluha, plešavost (alopecijo) ter depresijo in druge motnje čustvovanja.

Obsevalne doze višje od 40 Gy lahko povzročijo naglušnost, predvsem pri višjih frekvencah. Tako kot pri zmanjševanju nevrokognitivnih zapletov, so se protoni izkazali za boljše izbiro tudi pri preprečevanju naglušnosti (16% protoni vs 24% fotoni). Pri ototoksičnosti je pomembna tudi kombinacija z ototoksično kemoterapijo (cisplatin).

Alopecija se nam v klinični praksi dostikrat zdi manj pomembna posledica zdravljenja v primerjavi z zgoraj predstavljenimi, vendar lahko pušča trajne psihološke posledice tako pri ženskah kot moških. Doza pri kateri se alopecija pojavi je ocenjena na 50-60 Gy, ob sočasni kemoterapiji pa 40Gy.

Po obsevanju glave so tudi pogosti sekundarni tumorji, najpogostejši je meningeom, sledijo gliomi visokega gradusa. Skoraj 8% bolnikov ima 30 let po obsevanju glave sekundarne tumorje. Kot pri vseh posledicah obsevanja je bistvena višina doze in obsevalnega volumna.

Literatura:

- DeNunzio NJ, Yock TI. Modern Radiotherapy for Pediatric Brain Tumors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1533. Published 2020 Jun 11. doi:10.3390/cancers12061533.
- Vatner RE, Niemierko A, Misra M, Weyman EA, Goebel CP, Ebb DH, Jones RM, Huang MS, Mahajan A, Grosshans DR, Paulino AC, Stanley T, MacDonald SM, Tarbell NJ, Yock TI. Endocrine Deficiency As a Function of Radiation Dose to the Hypothalamus and Pituitary in Pediatric and Young Adult Patients With Brain Tumors. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1;36(28):2854-2862. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1492. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30118397; PMCID: PMC6161835.
- Moxon-Emre I, Bouffet E, Taylor MD, Laperriere N, Scantlebury N, Law N, Spiegler BJ, Malkin D, Janzen L, Mabbott D. Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1760-8. doi: 10.1200/JCO.2013.52.3290. Epub 2014 Feb 10. PMID: 24516024.
- Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Mar 19;360(12):1226-37. doi: 10.1056/NEJMra0804622. PMID: 19297575.
- Hua C, Bass JK, Khan R, Kun LE, Merchant TE. Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 1;72(3):892-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.050. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18395355. Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, Niemierko A, Wong WM, Tarbell NJ, Chen GT, Hochberg FH, Loeffler JS. Permanent alopecia after cranial irradiation: dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 1;60(3):879-87. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.031. PMID: 15465206.



Vpliv onkološkega zdravljenja na nevrokognitivno funkcioniranje The impact of oncological treatment on neurocognitive functioning

mag. Andreja C. Škufca Smrdel, univ. dipl. psiholog, specialistka klinične psihologije^{1,2}
1. Oddelek za psihoonkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana
2. Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Možganski tumorji so povezani z različnimi težavami v kognitivnem funkcioniranju, ki so odvisni od dejavnikov bolezni, zdravljenja, pa tudi od osebnih dejavnikov bolnika. Kognitivno funkcioniranje ni le manifestacija bolezni, pač pa je tudi en od prognostičnih dejavnikov. Zato je ocenjevanje le-tega pomembno ne le v raziskavah, pač pa tudi pri celostni obravnavi bolnikov z možganskimi tumorji.

Ključne besede: možganski tumor, kognicija, ocenjevanje kognitivnega funkcioniranja

Abstract

Brain tumors are associated with various problems in cognitive functioning, which depend on the factors of the disease, the treatment, as well as on the personal factors of the patient. Cognitive functioning is not only a manifestation of the disease, but also one of the prognostic factors. Therefore, its assessment is important not only in research, but also in the comprehensive treatment of patients with brain tumors.

Key words: brain tumor, cognition, assessment of cognitive functioning

Key words: brain tumor, cognition, assessment of cognitive functioning

1. Uvod

Možganski tumorji so zelo heterogena skupina bolezni, s katero se bolniki spoprijemajo v vseh starostnih skupinah, s seboj pa prinašajo tudi zelo različne možnosti izhoda bolezni, ki so tesno povezane s stopnjo malignosti. Kadarkoli bolezen ali poškodbe vplivajo na možgane, se odpira vprašanje, kako se bo to odražalo na njihovem delovanju, med drugim tudi na področju kognitivnega funkcioniranja.

2. Dejavniki, ki vplivajo na kognitivno funkcioniranje

V prvi vrsti na kognicijo vplivajo dejavniki bolezni, kot so lokalizacija in volumen tumorja. Več težav je pri bolezni višjih gradusov, predvsem zaradi bolj difuzne rasti tumorja, ki infiltrira v okolna tkiva.

Zdravljenje je možganskih tumorjev je multimodalno; zato se posledice operacij (raziskave govorijo v prid manjšim ostankom bolezni ter posegom v budnem stanju), posledice kemoterapij ter radioterapije med seboj prepletajo. Dodatno na kognicijo vplivajo epilepsija in antiepileptiki, ki ju povezujejo predvsem z znižano hitrostjo procesiranja, težave s pozornostjo in izvršilnimi funkcijami, ter kortikosteroidi, kjer opisujejo tako vpliv na izboljšanje kognicije preko zmanjšanja okolnega edema, kot poslabšanje na področjih znižene pozornosti, koncentracije in spomina.

Prav tako pa so pomembni dejavniki bolnika – starost, primarna intelektualna opremljenost, na katero (ob pomembni meri previdnosti) sklepamo na podlagi dosežene izobrazbe, ter motnje razpoloženja, ki pomembno znižujejo pozornost in koncentracijo.

3. Kognitivno funkcioniranje pri bolnikih s tumorji gradusa III in IV

Raziskave so pokazale, da so kognitivni deficiti prisotni že ob postavitvi diagnoze; in sicer kar pri 60 – 84 % bolnikov; najpogosteje se kažejo na področjih spomina, izvršilnih funkcij, hitrosti psihomotoričnega procesiranja, kot tudi pozornosti in jezika.

Izsledki glede dinamike izraženosti oškodovanosti po operaciji so različni; nekatere študije kažejo, da spremembe vztrajajo, nekatere razkrivajo deterioracijo, po nekaterih se težave izboljšujejo. Del nekonsistentnosti izsledkov gre lahko na račun metodoloških težav – numerusi v študijah so majhni in

onemogočajo natančnejšo statistično analizo, primerljivost otežujejo tudi različni uporabljeni nevropsihološki testi. Dolgoročnih študij kognitivnega preživetja teh bolnikov - ob slabem srednjem preživetju teh bolnikov - ni.

Kognitivno funkcioniranje pa ni le manifestacija bolezni, pač je tudi pomemben prognostičen dejavnik. Prvim ugotovitvam, da kognitivni upad predhodi radiološko dokazanemu napredovanju bolezni, so sledile študije, ki so potrdile prognostično vrednost verbalnega spomina, izvršilnih funkcij, pozornosti.

Po letu 2012 novoodkrite genetske mutacije, med njimi sta obetavni IDH1 mutacija ter MGMT metilacija, pomembno določajo prognozo zdravljenja. IDH1 pa ni le pomemben prognostični dejavnik, pač pa je povezan tudi z boljšim kognitivnim funkcioniranjem na področjih izvršilnih funkcij, hitrosti procesiranja, verbalnega spomina. Somatske mutacije so pomembne do te mere, da so od leta 2016 vključene v nadgradnjo do sedaj veljavne klasifikacije bolezni. Iz dosedanje dinamike izsledkov raziskav lahko upravičeno pričakujemo, da bodo tudi vnaprej pridobivale in imele pomembno vlogo pri načrtovanju zdravljenja bolnikov.

4. Ocenjevanje kognitivnega funkcioniranja

V klinični praksi so smiselni kratki, validirani testi za oceno kognitivnega funkcioniranja. Samoocena bolnikov se ni izkazala kot uporabna; samoocena od 1 do 10 zelo šibko korelira le z neposrednim priklicem; tudi drugi samoocenjevalni vprašalniki so pokazali nezadostno povezanost subjektivne in objektivne ocene. V študijah se pogosto uporablja ocena stanja zmogljivosti; le-ta sicer ne poda ocene na področju kognicije, nanaša se predvsem na fizično stanje zmogljivosti. Šibka stran teh mer je nizka skladnost med ocenjevalci, vpliv starosti ter slaba diferenciacija pri višjih vrednostih. V študijah se pogosto uporabljata Kratek test spoznavnih sposobnosti ali Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti, ki v osnovi nista bili izdelana za ocenjevanje bolnikov z možganskimi tumorji, izsledki validacij pa so nekonsistentni – nekatere študije sicer pokažejo ustrezno veljavnost in zanesljivost, imajo pa slabše merske karakteristike kot kratki usmerjeni nevropsihološki testi.

Bolniki z nizkomalignimi tumorji izkazujejo manj kognitivnih deficitov, ki pa so lahko pomemben oteževalni dejavnik pri procesu vračanja na delovno mesto ali v izobraževalni proces po zdravljenju. Nevropsihološka ocena kognitivnega funkcioniranja lahko pomembno pripomore k boljšemu spoprijemanju z aktualnimi življenjskimi situacijami po zdravljenju.

5. Zaključek

Kognitivni deficiti so ob zdravljenju možganskih tumorjev pogosti. Povezani so tudi s slabšo kakovostjo življenja ter globljo duševno stisko, tako pri bolnikih, kot pri njihovih svojcih. Zato je v celostni obravnavi bolnikov z rakom pomembno, da jih prepoznamo ter tudi ustrezno obravnavamo.

Literatura:

- Sinha R, Stephenson JM, Price SJ. A systematic review of cognitive function in patients with glioblastoma undergoing surgery. *Neuro-oncology Pract.* 2020;7(2):131–42.
- Bunevicius A, Miller J, Parsons M. Isocitrate Dehydrogenase, Patient-Reported Outcomes, and Cognitive Functioning of Glioma Patients: a Systematic Review. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(12).
- Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(8):1305–9.
- Wefel JS, Noll KR, Rao G, Cahill DP. Neurocognitive function varies by IDH1 genetic mutation status in patients with malignant glioma prior to surgical resection. *Neuro Oncol [Internet].* 2016;18(12):1656–63.

**SIMPOZIJ "MOŽGANSKI TUMORJI – STANDARDI IN
PERSPEKTIVE" SO PODPRLE NASLEDNJE ZDRUŽBE:**

MSD

Bristol Myers Squibb/Swixx Biopharma

Teva

Servier

Abbot

Stada

Takeda

Krka

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 21 indikacij rakavih obolenj¹

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. Terapevtske indikacije: Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z napredovalim (neoperabilnim ali metastatskim) melanomom; za adjuvantno zdravljenje odraslih in mladostnikov, starih 12 let ali več, z melanomom v stadiju IIB, IIC ali III, in sicer po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 1\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10 , ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z $\geq 50\%$ izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, za zdravljenje odraslih z MSI-H (microsatellite instability-high) ali dMMR (mismatch repair deficient) kolorektalnem rakom v naslednjih terapevtskih okoliščinah: prva linija zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka; zdravljenje neoperabilnega ali metastatskega kolorektalnega raka po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo za prvo linijo zdravljenja metastatskega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetrkesdom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z akitinibom ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo za platino in fluoropirimidinom je indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 ; v kombinaciji s kemoterapijo za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojke ali trojno negativnim rakom dojke v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojke pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejele kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, ki vsebuje umbrifen, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1 . **Odmerjanje in način uporabe: Testiranje PD-L1:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Testiranje MSI/MMR:** Če je navedeno v indikaciji, je treba izbrati bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerki zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, ali bolnikih z melanomom, starih 12 let ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravil sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. Če je akitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka akitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati,

odmerki zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. **Odložitev odmerka ali ukinitve zdravljenja:** Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi). Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinjivimi uporabi pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejeli pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 7.631 bolnikih, ki so imeli različne vrste raka, s štiriindesetimi (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je medijani čas opazovanja znašal 8,5 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (20 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje (n = 1.480) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni (n = 5.375) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunosupresivov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.123 bolnikih z različnimi vrstami raka, ki so v kliničnih študijah prejeli pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), nevtropenija (36 %), zaprtost (35 %), alopecija (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 % in pri bolnikih z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 75 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejeli 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg akitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšanje apetita (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z akitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozems



Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,

tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;

Pripravljeno v Sloveniji, 11/2022; SI-KEY-00492 EXP: 11/2024

Samo za strokovno javnost.

H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

S svojimi dejanji prispevamo,
da bi prihodnjim generacijam
predali svet, ki lahko vsem
zagotovi dostop do kakovostne
zdravstvene oskrbe





ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica