

Gliomy mozku – diagnostika a léčba

Adaptovaný doporučený postup

(NICE: Brain tumours (primary) and brain metastases in adults, CAP: Diagnostic Testing for Diffuse Gliomas)

Autoři: prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA; MUDr. Renata Belanová; doc. MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.; prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.; doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.; doc. MUDr. Miloš Keřkovský, Ph.D.; doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.; prof. MUDr. David Netuka, Ph.D.; MUDr. Ing. Eduard Neuman, Ph.D.; prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.; doc. Mgr. Jiří Šána, Ph.D.; prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.; doc. MUDr. Andrea Šprláková-Puková, Ph.D.
(metodický tým) MUDr. Lucia Kantorová; PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.; prof. PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D.
Verze: 3.0
Datum: 16. 09. 2022

Základní informace o KDP

Administrativní číslo: KDP-AZV-42

Název: Gliomy mozku – diagnostika a léčba

Kategorie/typ:

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

Diagnózy:

Kód(y) MKN10	Popis
C71	Zhoubný novotvar mozku

Klíčová slova (MeSH): Glioma, Brain Neoplasms, Neoplasm Recurrence, Neurosurgery, Surgical Oncology

Kolektiv tvůrců:

	Jméno	Podpis
Garant	prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA	
Pracovní tým	MUDr. Renata Belanová	
	doc. MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.	
	prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.	
	doc. MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D.	
	doc. MUDr. Miloš Keřkovský, Ph.D.	
	doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.	
	prof. MUDr. David Netuka, Ph.D.	
	MUDr. Ing. Eduard Neuman, Ph.D.	
	prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.	
	doc. Mgr. Jiří Šána, Ph.D.	
	prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.	
doc. MUDr. Andrea Šprláková-Puková, Ph.D.		
Metodik	MUDr. Lucia Kantorová	

	PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D.	
	prof. PhDr. Andrea Pokorná, Ph.D.	

Datum podání návrhu: 20. 02. 2020

Předpokládaný termín dokončení: 28. 02. 2022

Předpokládaný termín schválení MZ: 31. 10. 2022

Doporučený termín aktualizace: 01. 01. 2027

Předložil garant (jméno, podpis): prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA

Obsah

ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP	2
OBSAH	4
SOUHRN DOPORUČENÍ	5
VÝCHODISKA	15
GUIDELINE (KLINICKÉ) OTÁZKY/OBLASTI	20
VYLUČOVACÍ A ZAHRNUIJÍCÍ KRITÉRIA VE FORMÁTU PICO	21
VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH KDP	27
KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍCH KDP	29
ROZHODOVÁNÍ O PŘIJETÍ DOPORUČENÍ A ZÁKLADNÍ POPIS METODIKY ADAPTOVANÝCH KDP	30
DOPORUČENÍ	36
1. VYŠETŘOVACÍ METODY SUSPEKTNÍHO GLIOMU	36
2. LÉČBA GLIOMŮ	49
3. FOLLOW-UP PACIENTŮ S GLIOMY	89
INFORMACE PRO PACIENTY	95
POZNÁMKA AUTORŮ KDP KE KLINICKÝM DOPORUČENÍM	101
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ	102
PŘÍLOHY	116

Souhrn doporučení

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP,¹ která vychází z metodiky GRADE. KDP vznikl kombinací dvou zdrojových doporučených postupů: Brain tumours (primary) and brain metastases in adults, NICE guideline [NG99]² a Molecular biomarker testing for the diagnosis of diffuse gliomas, College of American Pathologists.³

Interpretace použitých symbolů a typů doporučení, viz kapitola Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP.

Vyšetřovací metody suspektního gliomu

Zobrazovací metody suspektního gliomu

Klinická otázka 1

Jaká je nejefektivnější strategie využití zobrazovacích metod u nově diagnostikovaného gliomu?

Doporučení/Prohlášení 1–3	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1. Doporučujeme provést standardní strukturální MR (definované jako T2 vážené, FLAIR, DWI série a T1 pre- a postkontrastní zobrazení) jako vstupní diagnostické vyšetření při podezření na gliom, pokud není MR kontraindikována.	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
2. Doporučujeme odeslat pacienty s podezřením na gliom (dle prvního radiologického vyšetření) ke specializovanému multidisciplinárnímu týmu.	DDP		DDP	
3. Navrhujeme zvážit pokročilé techniky MR, jako je MR perfuze a MR spektroskopie, k posouzení rizika transformace suspektního low grade gliomu (dle strukturální MR) do high grade gliomu.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?

Integrovaná diagnostika difuzních gliomů

Klinická otázka 2

Jaká je nejefektivnější strategie využití testování molekulárních biomarkerů u nově diagnostikovaného gliomu?

Doporučení/Prohlášení 4–16	GRADE	
	Úroveň	Síla
4. U všech difuzních gliomů (DG) musí být provedena mutační analýza izocitrátdehydrogenázy (IDH).	⊕⊕⊕⊕	↑↑
5. U všech IDH-mutovaných DG by měl být posouzen stav remodelátoru chromatinu ATRX (ATRX), pokud nevykazují kodeleci 1p/19q.	⊕⊕⊕⊕	↑↑

6. Status TP53 by měl být posouzen u všech IDH-mutovaných DG, pokud nevykazují kodeleci 1p/9q.	⊕⊕⊕⊕	↑?
7. Kodelece 1p/19q musí být posouzena u IDH-mutovaných DG, pokud nevykazují ztrátu ATRX nebo TP53 mutace.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
8. Vyšetření homozygotní delece <i>inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2A (CDKN2A)/inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2B (CDKN2B)</i> by mělo být provedeno u IDH-mutovaných astrocytomů.	⊕⊕⊕⊕	↑?
9. Testování metylace promotoru <i>O-6-metylguanin-DNA metyltransferázy (MGMT)</i> by mělo být provedeno u všech glioblastomů (GBM), IDH-wildtype (WT).	⊕⊕⊕⊕	↑↑
10. U IDH-mutovaných DG není vyšetření metylace promotoru <i>MGMT</i> nutné.	⊕⊕⊕⊕	↓?
11. Vyšetření mutace promotoru <i>telomerázové reverzní transkriptázy (TERT)</i> může podpořit diagnózu oligodendrogliomu a IDH-WT GBM.	⊕⊕⊕⊕	↑?
12. U DG histologického gradu 2–3, které jsou IDH-WT, by mělo být provedeno vyšetření kombinovaného zisku celého chromozomu 7 a ztráty celého chromozomu 10 (+7/-10), amplifikace genu pro <i>receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR)</i> a mutace promotoru <i>TERT</i> pro stanovení molekulární diagnózy IDH-WT GBM, WHO grade 4.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
13. Testování mutace histonu 3 (H3) K27M musí být provedeno u středočarových DG v odpovídajícím klinickém a patologickém kontextu.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
14. Testování mutace H3 G34 lze provádět u dětí a mladých dospělých pacientů s IDH-WT DG.	⊕⊕⊕⊕	↑?
15. Testování mutace protoonkogenu <i>B-Raf (V600)</i> lze provést u IDH-WT a H3-WT DG.	⊕⊕⊕⊕	↑↑
16. Testování <i>MYB</i> proto-onkogenu (<i>MYB</i>)/ <i>MYB-like (MYBL1)</i> a receptoru pro <i>fibroblastový růstový faktor 1 (FGFR1)</i> lze provést u dětí a mladých dospělých s DG, histologického gradu 2-3 a jsou IDH-WT a H3-WT.	⊕⊕⊕⊕	↑?

Léčba gliomů

Techniky resekce gliomů

Klinická otázka 3

Jaká je nejučinnější metoda pro optimalizaci provedení maximálně bezpečné resekce gliomu (např. pomocí 5-ALA, awake kraniotomie, intraoperační ultrazvuk, intraoperační MR)?

Doporučení/Prohlášení 17–23	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
17. Pokud má pacient na MR přítomnou sytící se lézi podezřelou z high grade gliomu a multidisciplinární tým je názoru, že chirurgická resekce všech sytících se lézí je možná, doporučujeme nabídnout resekci řízenou pomocí zobrazení s kyselinou 5-aminolevulovou (5-ALA), s cílem dosažení maximální resekce již při úvodní operaci.	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑

18. Navrhujeme zvážit intraoperační MR, která pomůže dosáhnout chirurgické resekce low grade i high grade gliomu při zachování neurologických funkcí, pokud není MR kontraindikována.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
19. Navrhujeme zvážit intraoperační ultrazvuk, který pomůže dosáhnout chirurgické resekce low grade i high grade gliomu.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
20. Navrhujeme zvážit kromě standardních neuronavigačních technik i traktografii (DTI – diffusion tensor imaging) s cílem minimalizovat poškození funkčně důležitých nervových drah při resekci low grade i high grade gliomu.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
21. Navrhujeme zvážit kraniotomii v bdělém stavu (awake kraniotomie) u pacientů s low grade nebo high grade gliomem s cílem zachovat neurologické funkce.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
22. Navrhujeme zvážit metodu awake kraniotomie pouze se souhlasem informovaného pacienta (příp. příbuzných či pečujících osob).	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
23. Podle potřeby zapojte další specialisty, jako jsou neuropsychologové a logopedi a to před, během a po awake kraniotomii.	DDP		DDP	

Iniciální operace suspektního low grade gliomu

Klinická otázka 4

Jaké je optimální načasování a optimální rozsah resekce u suspektního low grade gliomu?

Doporučení/Prohlášení 24–28	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
24. Neurochirurgická odbornost v multidisciplinárním týmu by měla mít možnost nabídnout: <ul style="list-style-type: none"> • awake kraniotomii, tzv. operaci s bdělou fází s možností testování řečového centra a dalších funkčně důležitých center a • intraoperační neurofyziologický monitoring a • přístup k neuroradiologické podpoře a • intraoperační zobrazení. 	DDP		DDP	
25. Navrhujeme zvážit chirurgickou resekci jako součást úvodní léčby (do 6 měsíců od radiologické diagnózy) s cílem: <ul style="list-style-type: none"> • získat histologickou a molekulární diagnózu a • po diskusi o možném rozsahu (na multidisciplinárním týmu, s pacientem a jeho příbuznými) odstranit co možná největší část nádoru. 	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
26. Pokud chirurgická resekce není vhodná, navrhujeme zvážit biopsii k získání vzorku pro histologické vyšetření a molekulární diagnostiku.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?

7

27. Navrhujeme zvážit aktivní sledování bez histologické verifikace u lézí s radiologickými rysy typickými pro nádory velmi nízkého stupně malignity, například DNET (dysembryoplastický neuroepiteliální nádor) nebo gliom optické dráhy.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
28. Pokud pacienti na aktivním sledování vykazují známky radiologické nebo klinické progresse onemocnění navrhujeme prodiskutovat to na setkání multidisciplinárního týmu a zvážit : <ul style="list-style-type: none"> • chirurgickou resekci, nebo • biopsii, pokud chirurgická resekce není možná. 	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?

Pooperační management nově diagnostikovaných low grade gliomů

Nově dle WHO klasifikace nádorů CNS 2021: Oligodendrogliom, IDH-mutovaný s kodecím 1p/19q, CNS WHO grade 2 a astrocytom, IDH-mutovaný, CNS WHO grade 2

Klinická otázka 5

Jaká je optimální pooperační léčba (sledování, operace, radioterapie, chemoterapie, nebo kombinovaná léčba) u histologicky verifikovaného low grade gliomu?

Doporučení/Prohlášení 29–33	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
29. Doporučujeme po operaci nabídnout radioterapii následovanou až 6 cykly chemoterapie PCV (prokarbazin, CCNU [lomustin] a vinkristin) pacientům, kteří: <ul style="list-style-type: none"> • mají kodecím 1p/19q, IDH-mutovaný low grade gliom (oligodendrogliom) a • jsou ve věku kolem 40 let nebo více nebo mají reziduální nádor na pooperační MR. <i>Viz poznámka.</i>	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
30. Po operaci navrhujeme zvážit radioterapii následovanou až 6 cykly chemoterapie PCV u pacientů, kteří: <ul style="list-style-type: none"> • nemají kodecím 1p/19q, ale mají IDH-mutovaný low grade gliom (astrocytom) a • jsou ve věku kolem 40 let nebo více nebo mají reziduální nádor na pooperační MR. <i>Viz poznámka.</i>	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
31. Navrhujeme zvážit aktivní sledování* u pacientů ve věku kolem 40 let nebo méně s IDH-mutovaným low grade gliomem, kteří po operaci nemají žádný reziduální nádor na MR.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
32. Navrhujeme zvážit radioterapii následovanou až 6 cykly chemoterapie PCV pro pacienty s IDH-mutovaným low grade gliomem, kteří nepodstoupili radioterapii dříve, pokud mají:	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?

<ul style="list-style-type: none"> • progredující onemocnění při radiologickém sledování nebo • obtížně kompenzovatelné epileptické záchvaty. <p><i>Viz poznámka.</i></p>				
33. Při indikaci radioterapie pacientům s IDH-mutovaným low grade gliomem doporučujeme nepodávat dávku záření vyšší než 54 Gy při dávce 1,8 Gy na frakci.	⊕⊕⊕⊕	„do not use“	⊕⊕⊕⊕	↓↓

* Jedná se o pravidelnou klinickou a radiologickou kontrolu osob s mozkovým nádorem nebo mozkovými metastázami, které v současné době nepodstupují léčbu onkologického onemocnění.

Poznámka: U pacientů s předpokládanou intolerancí režimu PCV lze zvážit temozolomid. (Doplňuje doporučení 29, 30 a 32.)⁴

Léčba nově diagnostikovaného high grade gliomu po operaci nebo pokud operace není možná (nebo byla odmítnuta)

Dle WHO klasifikace nádorů CNS 2021: Oligodendrogliom IDH-mutovaný s kodelecí 1p/19q, CNS WHO grade 3; Astrocytom, IDH-mutovaný, CNS WHO grade 3; Astrocytom, IDH-mutovaný, CNS WHO grade 4

Klinická otázka 6

Jaký je optimální léčebný postup po operaci (radioterapie, chemoterapie, jejich kombinace nebo jiné terapie, jako je metformin nebo tumor-treating fields) nově diagnostikovaného high grade gliomu?

Doporučení/Prohlášení 34–38	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
34. Po operaci doporučujeme nabídnout sekvenční radioterapii a 4 až 6 cyklů chemoterapie PCV pacientům, kteří mají: <ul style="list-style-type: none"> • výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a • nově diagnostikovaný gliom 3. stupně s kodelecí 1p/19q a mutací IDH (oligodendrogliom grade 3). <p><i>Viz poznámka.</i></p>	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
35. Dohodněte se s pacientem s oligodendrogliomem grade 3 na pořadí chemoterapie PCV a radioterapie, a to po diskusi potenciálních výhod a nevýhod každé možnosti. <i>Viz poznámka.</i>	DDP		DDP	
36. Po operaci doporučujeme nabídnout radioterapii následovanou až 12 cykly adjuvantního temozolomidu pacientům, kteří mají: <ul style="list-style-type: none"> • výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a • nově diagnostikovaný IDH mutovaný gliom 3. stupně, bez kodelece 1p/19q (astrocytom grade 3). 	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
37. Doporučujeme nenabízet deriváty nitrosourey (například CCNU [lomustin]) současně s radioterapií pacientům s nově diagnostikovaným gliomem 3. stupně.	⊕⊕⊕⊕	„do not offer“	⊕⊕⊕⊕	↓↓

<p>38. Informujte pacienty s nově diagnostikovaným gliomem 3. stupně (a jejich příbuzné či pečující osoby), pokud se zeptají, že dostupné důkazy neumožňují podpořit použití:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konopného oleje • imunoterapie • ketogenní diety • metforminu • statinů • valgancikloviru. 	DDP	DDP
---	-----	-----

Poznámka: U pacientů s předpokládanou intolerancí režimu PCV lze zvážit temozolomid. (*doplňuje doporučení 34*)

Poznámka: V klinické praxi v ČR je preference pořadí radioterapie a pak 4–6x PCV pro lepší toleranci léčby než naopak. Vzhledem k problematické dostupnosti lomustinu a prokarbazinu je režim PCV aktuálně často nahrazován temozolomidem. Zatím není dořešeno, zda je nutno podávat temozolomid konkomitantně s radioterapií a pak adjuvantně jako u glioblastomu podle Stuppa (studie Codel),⁵ nebo je dostačující pouze adjuvance jako u anaplastického astrocytomu dle studie Catnon.⁶ Zatím nejsou dostupné všechny výsledky probíhajících studií a odborná veřejnost doposud nenalezla shodu. (*doplňuje doporučení 35*)

Poznámka: U nově vzniklé jednotky astrocytom IDH-mutovaný WHO grade 4 dnes není jasné doporučení pooperační léčby. Jsou možné 2 alternativy: 1) léčba jako astrocytom IDH-mutovaný WHO grade 3 dle studie Catnon⁶ (RT a pak 12x TMZ) nebo 2) léčba jako glioblastom IDH-wildtype (CHT/RT s TMZ a poté 6x TMZ). Volba je na ošetřujícím lékaři po domluvě s pacientem.

Léčba nově diagnostikovaného gliomu 4. stupně (glioblastom) po operaci nebo pokud operace není možná (nebo byla odmítnuta)

Dle WHO klasifikace nádorů CNS 2021: Glioblastom IDH-wildtype, CNS WHO grade 4

Doporučení/Prohlášení 39–47	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>39. Doporučujeme nabídnout radioterapii v dávce 60 Gy ve 30 frakcích s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (až 6 cyklů) pacientům ve věku přibližně kolem 70 let nebo méně, kteří mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> • výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a • podstoupili maximálně bezpečnou resekci nebo biopsii, když resekce nebyla možná, pro nově diagnostikovaný gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom). 	⊕⊕⊕⊖	„offer“	⊕⊕⊕⊖	↑↑
<p>40. Doporučujeme nabídnout radioterapii v dávce 40 Gy v 15 frakcích s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (až 12 cyklů) pacientům ve věku kolem 70 let nebo více, kteří mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> • výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a • nově diagnostikovaný gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom) s metylací MGMT. 	⊕⊕⊕⊖	„offer“	⊕⊕⊕⊖	↑↑
<p>41. Navrhujeme zvážit radioterapii v dávce 40 Gy v 15 frakcích s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (až 12 cyklů) u pacientů ve věku kolem 70 let nebo více, kteří mají:</p>	⊕⊕⊕⊖	„consider“	⊕⊕⊕⊖	↑?

<ul style="list-style-type: none"> výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a nově diagnostikovaný gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom) bez metylace MGMT nebo není metylační stav znám. 				
<p>42. Navrhujeme zvážit samotnou symptomatickou léčbu pro pacienty ve věku kolem 70 let nebo více, kteří mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom) a výkonnostní stav dle Karnofského pod 70. 	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
<p>43. Pro pacienty s počáteční diagnózou gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom), kteří nejsou zahrnuti v doporučeních 39 až 42, navrhujeme zvážit následující možnosti léčby:</p> <ul style="list-style-type: none"> radioterapie v dávce 60 Gy ve 30 frakcích s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (až 6 cyklů) samotná radioterapie s dávkou 60 Gy ve 30 frakcích hypofrakcionovaná radioterapie v dávkou 15x2,7 Gy nebo 10x3,4 Gy nebo jiná individuální frakcionace až 6 cyklů samotného temozolomidu, pokud má nádor prokázanou metylaci MGMT a pacient je ve věku kolem 70 let nebo více samotná symptomatická léčba. 	DDP		DDP	
<p>44. Doporučujeme posoudit výkonnostní stav pacienta během pooperačního období a přezkoumat možnosti léčby gliomu 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom), pokud se výkonnostní stav změní.</p>	DDP		DDP	
<p>45. Doporučujeme nenabízet bevacizumab jako součást léčby nově diagnostikovaného gliomu 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom).</p>	⊕⊕⊕⊕	„do not offer“	⊕⊕⊕⊕	↓↓
<p>46. Doporučujeme individuálně zvážit léčbu pomocí přístroje Optune (TTF – tumor-treating fields) jako součást léčby nově diagnostikovaného gliomu 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom).</p>	Formulováno českým autorským týmem		DDP	
<p>47. Informujte pacienty s nově diagnostikovaným gliomem 4. stupně (a jejich příbuzné či pečující osoby), pokud se zeptají, že dostupné důkazy neumožňují podpořit použití:</p> <ul style="list-style-type: none"> konopného oleje imunoterapie ketogenní diety metforminu statinů valgancikloviru. 	DDP		DDP	

Léčba recidivujícího high grade gliomu (recidivující gliom grade 3 a 4)

Klinická otázka 7

Jaká je optimální léčba (chirurgie, radioterapie, chemoterapie, jejich kombinace nebo jiné postupy, jako je metformin nebo tumour-treating fields) recidivujícího high grade gliomu?

Doporučení/Prohlášení 48–54	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
48. Při rozhodování o možnostech léčby u pacientů s recidivou high grade gliomu vezměte v úvahu: <ul style="list-style-type: none"> • výkonnostní stav podle Karnofského • preference pacienta • čas od poslední léčby • nádorové molekulární markery • jaká byla jejich poslední léčba. 	DDP		DDP	
49. Navrhujeme zvážit chemoterapii PCV nebo monoterapii CCNU (lomustin) jako alternativu temozolomidu pro pacienty s recidivujícím high grade gliomem.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
50. Navrhujeme zvážit samotnou symptomatickou léčbu u high grade gliomu, pokud jiné možnosti léčby nebudou pravděpodobně přínosné, nebo pokud je preferována pacientem.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
51. Navrhujeme , aby u pacientů s lokální recidivou high grade gliomu multidisciplinární tým také zvážil tyto možnosti léčby: <ul style="list-style-type: none"> • další operace • další radioterapie. 	DDP		DDP	
52. Doporučujeme nenabízet bevacizumab, erlotinib nebo cediranib, samostatně ani v kombinaci s chemoterapií jako součást léčby recidivujícího high grade gliomu.	⊕⊕⊕⊕	„do not offer“	⊕⊕⊕⊕	↓↓
53. Doporučujeme individuálně zvážit léčbu pomocí přístroje Optune (TTF – tumor-treating fields) jako součást léčby recidivy high grade gliomu.	Formulováno českým týmem		DDP	
54. Informujte pacienty s recidivujícím high grade gliomem (a jejich příbuzné či pečující osoby), pokud se zeptají, že dostupné důkazy neumožňují podpořit použití: <ul style="list-style-type: none"> • konopného oleje • imunoterapie • ketogenní diety • metforminu • statinů • valgancikloviru. 	DDP		DDP	

Follow-up pacientů s gliomy

Klinická otázka 8

Jaký je nejučinnější follow-up protokol (včetně trvání, frekvence a testů) k detekci recidivy po léčbě gliomů?

Doporučení/Prohlášení 55–63	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
55. Doporučujeme nabídnout pacientům s gliomem pravidelné klinické kontroly za účelem posouzení jejich fyzických a psychických změn a zhodnocení stavu kognitivních funkcí.	DDP		DDP	
56. Intervaly pravidelných klinických kontrol a zobrazovacích metod u pacientů s gliomy navrhuje určit podle: <ul style="list-style-type: none"> • přítomnosti jakéhokoliv reziduálního nádoru • předpokládané délky života • preference pacienta (viz tabulka 6, kde jsou uvedeny faktory, které s ním lze prodiskutovat) • dříve použité léčby • dostupných možností léčby • podtypu nádoru. 	DDP		DDP	
57. Navrhujeme zvážit schéma sledování uvedené v tabulce 7 pro osoby s gliomem.	DDP		DDP	
58. Navrhujeme zvážit standardní strukturální MR (definované jako T2 vážené, FLAIR, DWI série a T1 pre- a postkontrastní vyšetření) jako součást pravidelného klinického vyšetření u pacientů s gliomem, aby bylo možné posoudit progresi nebo recidivu, pokud není MR kontraindikována.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
59. Navrhujeme zvážit pokročilé techniky MR, jako je MR perfuze, DTI (traktografie) a MR spektroskopie, pokud jsou nálezy ze standardního MR stran možné recidivy nejasné a potenciální včasná identifikace recidivy je klinicky významná.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
60. U pacientů s gliomem, kteří mají rutinní zobrazovací vyšetření, navrhuje: <ul style="list-style-type: none"> • vysvětlit, že výsledky vyšetření mohou být obtížně interpretovatelné a mohou mít nejistý význam a • uvědomit si, že rutinní snímkování a čekání na výsledky u nich může způsobit úzkost. 	DDP		DDP	
61. Navrhujeme zvážit základní vyšetření magnetickou rezonancí do 48 hodin po chirurgické resekci u všech typů gliomů.	DDP		DDP	
62. Navrhujeme zvážit základní vyšetření magnetickou rezonancí za 4–6 týdnů po dokončení radioterapie u všech typů gliomů.	DDP		DDP	

63. Doporučujeme provést klinické vyšetření a vhodnou zobrazovací metodu u pacientů s gliomem, u kterých se kdykoliv objeví nové nebo měnící se neurologické příznaky.	DDP	DDP
--	------------	------------

Východiska

Kolektiv tvůrců tohoto KDP v čele s garantem prof. MUDr. Martinem Smrčkou, Ph.D., MBA, vnímají dynamický vývoj poznatků v oblasti molekulární patologie a dalších odvětvích, který ovlivňuje každodenní klinickou praxi od prevence, přes diagnostiku a terapii až po sledování pacientů s nádorovým onemocněním. U gliomů tomu není jinak, především v případech vyvíjející se klasifikace nádorů s širokým uplatňováním poznatků molekulární medicíny.

Jak je dále popsáno v úvodních kapitolách tohoto KDP, je dle metodiky přípravy KDP nutné rigorózní hodnocení dostupných externích guidelines pro jejich eventuální adopci, respektive adaptaci. Hodnocení je založeno na využití metodiky GRADE, jak je dále specifikováno. Skutečností nicméně zůstává, že pokud bychom chtěli aplikovat metodiku GRADE ve světle nejaktuálnějších standardů, a to především v oblasti integrované diagnostiky a klasifikace gliomů, prakticky je tak znemožněna adaptace všech dostupných externích guidelines, respektive adaptace částí týkajících se diagnostiky a klasifikace. V průběhu práce na tomto KDP dokonce vychází nová oficiální aktualizovaná WHO klasifikace nádorů centrálního nervového systému. Na základě panelové diskuse se kolektiv tvůrců spolu s metodikou celého projektu rozhodl, že nezbyvá než v tuto chvíli odkázat v případě patologie a klasifikace gliomů na platnou klasifikaci gliomů dle WHO, shrnutou například ve volně dostupném přehledovém článku publikovaném v srpnu 2021.⁷

Současně je nutné konstatovat, že klinické studie, z jejichž výsledků jsou odvozena jednotlivá doporučení, probíhaly v době, kdy současná platná WHO klasifikace nádorů CNS nebyla publikována. V případě nízkostupňových gliomů probíhaly často takovéto studie dokonce před 20 a více lety. Některá doporučení pak dokonce nejsou ani podložena randomizovanými prospektivními klinickými studiemi, jejichž provádění by bylo v daných případech považováno za neetické.

Z výše uvedených důvodů udáváme u jednotlivých adaptovaných radiodiagnostických a terapeutických doporučení informaci o původní (v době publikování adaptovaných guidelines platné) klasifikaci dané patologické jednotky spolu s informací, o jakou jednotku se jedná v případě aktuální nové WHO klasifikace. Přitom není jasné, zda lze výsledky starších studií plnohodnotně implementovat na skupiny pacientů definované dle nové WHO klasifikace. Mnohá doporučení jsou tak klasifikována jako „Doporučení dobré praxe – DDP“ nebo jako slabá (podmíněná) doporučení s velmi nízkou kvalitou důkazů.

Cíle KDP

Cílem tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) je posoudit efektivitu a bezpečnost léčby gliomů v oblasti mozku.

Rozsah KDP

Tento KDP se zabývá diagnostikou, monitorováním a léčbou všech typů gliomů u dospělých.

Cílová populace

KDP se týká dospělých osob s gliomem v oblasti mozku a jejich rodin.

Teoretická východiska mozkových nádorů

Ačkoliv se v případě gliomů jedná o vzácná onemocnění, představují celospolečenský problém z několika důvodů. Nejčastějším a zároveň nejagresivnějším gliomem je glioblastom, infiltrativně rostoucí nádor s časnými recidivami navzdory kombinované trimodalitní standardní léčbě zahrnující operaci, ozařování a systémovou léčbu. Mediány celkového přežití se i u takto léčených pacientů pohybují mezi 14–16 měsíci, což z glioblastomů tvoří jedno z nejhůře léčitelných onkologických onemocnění vůbec. Také z tohoto důvodu je nutné detailně a férově zvažovat benefity a rizika jednotlivých léčebných modalit a postupů sledování. Nutnost vypracování Klinických doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu gliomů mozku si vyžaduje také rozdílná praxe v jednotlivých regionech České republiky, která mimo jiné také odráží rozdílné technické a technologické vybavení (co se týká především možností neurochirurgických výkonů).

Také v případě nízkostupňových gliomů se jedná o významný celospolečenský problém. Pacienti jsou s low grade gliomy diagnostikováni nejčastěji ve středním, produktivním věku, kdy ještě často nemají sociálně dospělé děti. Nádorové onemocnění i jeho léčba pak vede často k byť jen částečné invalidizaci nemocného.

Další specifika diagnostiky a léčby gliomů, která jsou v současnosti nejednoznačná (a tím pádem si vynucují vypracování samostatného Klinického doporučeného postupu), byla již také diskutována v úvodní části této kapitoly.

Epidemiologická data o nemoci v ČR

Epidemiologická analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního onkologického registru (NOR). V porovnání s ostatními nádorovými onemocněními se řadí gliomy mezi vzácná onemocnění. V rámci srovnání incidence a mortality v Evropě je Česká republika v dolní polovině žebříčku evropských zemí. Celkem je ročně v ČR diagnostikováno průměrně 800 pacientů se zhoubným nádorem mozku. V případě nejčastějších astrocytárních grade 4 tumorů (nejčastěji glioblastom) se jedná o incidenci 4,03 na 100 000 osob. Zastoupení mužů a žen je pak 1,4 : 1. Sumární přehled epidemiologie zhoubných nádorů (ZN) mozku (C71 dle MKN-10) je na následujícím obrázku 1.

Obrázek 1. Přehled epidemiologie zhoubných nádorů mozku (NOR, 2013–2017)

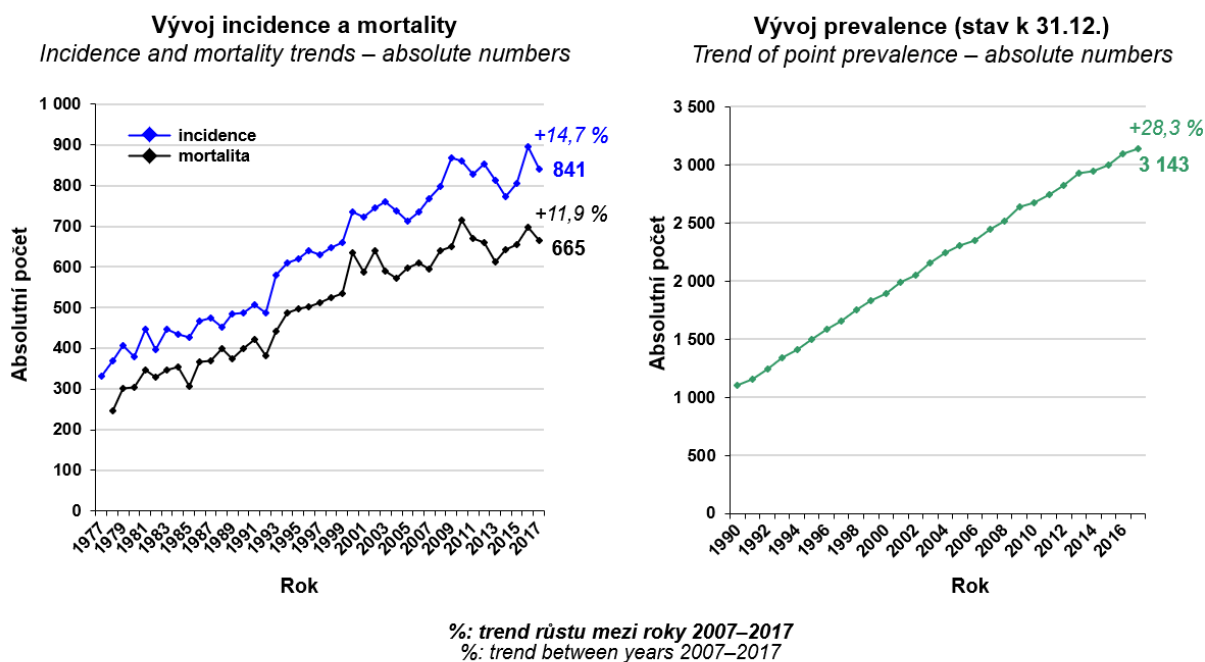
	Astrocytické nádory - high-grade <i>Astrocytic tumours HG</i>	Astrocytické nádory - low-grade <i>Astrocytic tumours LG</i>	Jiné nádory mozku - high-grade <i>Other brain tumours HG</i>	Jiné nádory mozku - low-grade <i>Other brain tumours LG</i>	Jiné nádory mozku - Nezařazené <i>Other brain tumours – not classified</i>	Morfologie neznáma / neurčena <i>Not available / unknown type</i>	Celkem <i>Total</i>
INCIDENCE (2013–2017)							
Průměrný počet ročně <i>Annual rate</i>	425	84	48	25	45	199	826
Počet na 100 000 osob <i>Crude rate per 100,000 persons</i>	4,03	0,79	0,45	0,24	0,42	1,89	7,83
Poměr výskytu muži : ženy <i>Rate men: women</i>	1,4 : 1	1,4 : 1	1,3 : 1	1,4 : 1	1,1 : 1	0,9 : 1	1,2 : 1
MORTALITA (2013–2017)							
Průměrný počet ročně <i>Annual rate</i>	356	53	29	13	33	171	655
Počet na 100 000 osob <i>Crude rate per 100,000 persons</i>	3,38	0,51	0,27	0,12	0,31	1,62	6,21
Poměr úmrtnosti muži : ženy <i>Rate men: women</i>	1,4 : 1	1,5 : 1	1,4 : 1	1,5 : 1	1,2 : 1	0,9 : 1	1,2 : 1
PREVALENCE (k 31. 12. 2017)							
Absolutní počet <i>Absolute rate</i>	696	829	453	368	513	284	3 143
Počet na 100 000 osob <i>Crude rate per 100,000 persons</i>	6,57	7,83	4,28	3,48	4,84	2,68	29,68
Poměr výskytu muži : ženy <i>Rate men: women</i>	1,2 : 1	1,1 : 1	1,3 : 1	1,2 : 1	1,1 : 1	1,0 : 1	1,2 : 1

Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR / Source: Czech National Cancer Registry

Věková struktura pacientů se zhoubnými nádory mozku za období 2014–2017 (N = 3 315) popisuje medián věku v době diagnózy 64 let, kdy 33,5 % nemocných je starších 70 let. Z analýzy dat za období 2013–2017 s roční incidencí N = 826 případů nově diagnostikovaných ZN mozku pak vyplývá medián 63 let a 32,5 % pacientů ročně je starších 70 let, naopak diagnostikovaných pacientů do 20 let je 3,1 %.

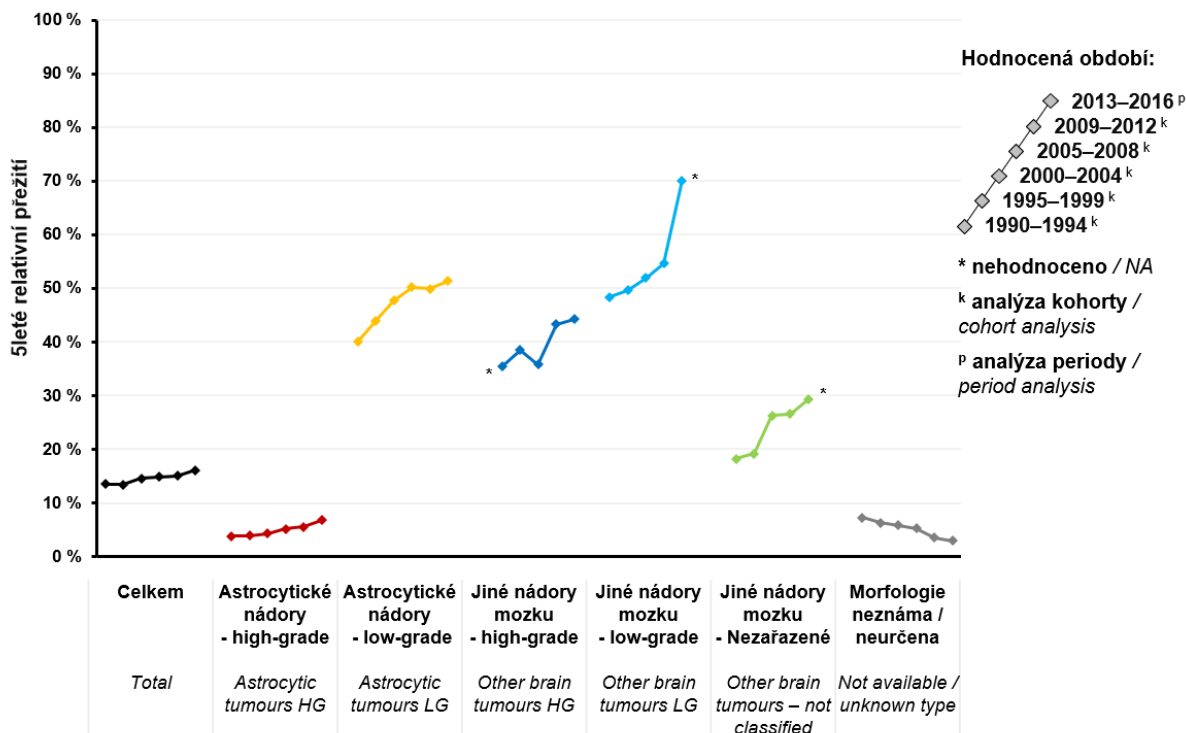
Epidemiologické trendy od roku 1977 jsou shrnuty na obrázku 2.

Obrázek 2. Epidemiologické trendy zhoubných nádorů (ZN) mozku (NOR, 1977–2017)



Prognóza pacientů prakticky se všemi typy gliomů je velmi vážná. Celkové přežití se pohybuje v řádu měsíců (v případě glioblastomů) až řádu let (u ostatních gliomů). Pětileté relativní přežití pacientů se ZN mozku (C71) v čase je zobrazeno na následujícím obrázku 3.

Obrázek 3. Pětileté relativní přežití pacientů se ZN mozku (C71 – Zhoubný novotvar mozku)



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR / Source: Czech National Cancer Registry

- Astrocytické nádory – high-grade (Astrocytic tumours HG)
- Astrocytické nádory – low-grade (Astrocytic tumours LG)
- Jiné nádory mozku – high-grade (Other brain tumours HG)
- Jiné nádory mozku – low-grade (Other brain tumours LG)
- Jiné nádory mozku – nezařazené (Other brain tumours – not classified)
- Morfologie neznáma/neurčena (Not available/unknown type)
- ZN mozku (C71) celkem (Brain tumours (C71) in total)

Podle údajů hlášených do NOR v období 2012–2016 je z celkového počtu ročně léčených pacientů s diagnózou C71 (N = 824) většina léčena v komplexních onkologických centrech – KOC (80,5 %).

Guideline (klinické) otázky/oblasti

Tento KDP se zabývá těmito klinickými otázkami:

1. Jaká je nejefektivnější strategie využití zobrazovacích metod u nově diagnostikovaného gliomu?
2. Jaká je nejefektivnější strategie využití testování molekulárních biomarkerů u nově diagnostikovaného gliomu?
3. Jaká je nejúčinnější metoda pro optimalizaci provedení maximálně bezpečné resekce gliomu (např. pomocí 5-ALA, awake kraniotomie, intraoperační ultrazvuk, intraoperační MR)?
4. Jaké je optimální načasování a optimální rozsah resekce u suspektního low grade gliomu?
5. Jaká je optimální pooperační léčba (sledování, operace, radioterapie, chemoterapie, nebo kombinovaná léčba) u histologicky verifikovaného low grade gliomu?
6. Jaký je optimální léčebný postup po operaci (radioterapie, chemoterapie, jejich kombinace nebo jiné terapie, jako je metformin nebo tumor-treating fields) nově diagnostikovaného high grade gliomu?
7. Jaká je optimální léčba (chirurgie, radioterapie, chemoterapie, jejich kombinace nebo jiné postupy, jako je metformin nebo tumour-treating fields) recidivujícího high grade gliomu?
8. Jaký je nejúčinnější follow-up protokol (včetně trvání, frekvence a testů) k detekci recidivy po léčbě gliomů?

Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

1. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Dospělý pacient s radiologicky (CT nebo MR) suspektním gliomem (high nebo low grade gliom)
I	INTERVENCE	<ul style="list-style-type: none"> Samotné standardní MR vyšetření Standardní strukturální MR +- kontrastní vyšetření (T1 vážené zobrazení bez a s aplikací kontrastní látky a T2 vážené zobrazení). Vyšetření je doplněno jedním z následujících vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> Nástavbové metody MR vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> MR spektroskopie (zobrazení osy chemického posunu) Difuzně vážené zobrazení (DWI/DTI), zobrazení tenzorů (traktografie DTI) Perfuzní zobrazení (DSC, DCE, ASL – techniky nejsou posuzovány separátně) Strukturální zobrazení PET/CT zobrazení (FDG, FET, MET, Cholin-PET)
C	KOMPARACE	Histopatologický náález (histologie a event. molekulární testování) nebo klinicko/radiologická korelace u pacientů bez možnosti provedení biopsie
O	VÝSTUPY	Kritické výstupy: <ul style="list-style-type: none"> Kvalita života vztahující se k nádorovému onemocnění Přesnosti diagnostiky zahrnující: <ul style="list-style-type: none"> Senzitivitu Specificitu Míru pravděpodobnosti výskytu jevu Výstupy pro detekci: <ul style="list-style-type: none"> Přítomnost vs. nepřítomnost high grade gliomu (WHO grade 3 a 4) Přítomnost vs. nepřítomnost low grade gliomu (WHO grade 1 a 2) Přítomnost high grade (WHO grade 3 a 4) vs. low grade gliomu (WHO grade 1 a 2)

2. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Dospělý pacient s radiologicky (CT nebo MR) suspektním gliomem (high nebo low grade gliom)
I	INTERVENCE	Testování molekulárních biomarkerů: <ol style="list-style-type: none"> Mutace v genech pro izocitrátdehydrogenázu 1 (IDH1) a izocitrátdehydrogenázu 2 (IDH2) Mutace genu pro histon H3 (H3) Alterace protoonkogenu B-Raf (BRAF) Alterace remodelátoru chromatinu ATRX (ATRX) Alterace TP53

		<ol style="list-style-type: none"> 6. Kodelece 1p/19q 7. Zisk chromozomu 7 8. Ztráta chromozomu 10 9. Alterace protoonkogenu MYB (MYB) a MYB-like (MYBL1) 10. Mutace promotoru telomerázové reverzní transkriptázy (TERT) 11. Alterace genu pro receptoru fibroblastového růstového faktoru 1 (FGFR1) 12. Alterace genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) 13. Alterace genu pro receptor destičkového růstového faktoru alfa (PDGFRA) 14. Alterace protoonkogenu c-MET 15. Alterace inhibitoru cyklin dependentní kinázy 2A (CDKN2A) 16. Metylace promotoru O-6-metylguanin-DNA metyltransferázy (MGMT) 17. Alterace v genu pro fosfatázu a homolog tensinu (PTEN) 18. Alterace tumor supresorového genu pro neurofibromin 1 (NF1) 19. Stav mikrosatelitové nestability (MSI) 20. Alterace protoonkogenu MDM2 21. Alterace cyklin dependentní kinázy 4 (CDK4)
C	KOMPARACE	Histopatologický nález (histologie) a/nebo klinicko/radiologická korelace u pacientů bez možnosti provedení biopsie
O	VÝSTUPY	<ul style="list-style-type: none"> • Celkové 1 a 3leté přežití a přežití bez progresu • Počet rekurencí • Odpověď na léčbu • Přesnost diagnostiky zahrnující: <ul style="list-style-type: none"> ○ Senzitivitu ○ Specificitu ○ Pozitivní prediktivní hodnotu ○ Negativní prediktivní hodnotu ○ Konkordanci ○ Dobu obratu ○ Reprodukovatelnost různých testů ○ Stav mutace/alterace/delece (procento, přítomnost, frekvence a spojení s jinými alteracemi)

3. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti podstupující chirurgickou resekci pro gliom (nově diagnostikovaní nebo první operace)
I, C	INTERVENCE A KOMPARACE	<ul style="list-style-type: none"> • Standardní kraniotomie s běžnými technikami (neuronavigace, mikroskop) • Chirurgická resekce vedená: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-ALA (Gliolan) ○ Awake kraniotomie

		<ul style="list-style-type: none"> ○ Subkortikální stimulace ○ Kortikální stimulace ○ Bipolární stimulace ○ Monopolární stimulace ● Intraoperační ultrazvuk ● Intraoperační MR ● Endoskopická resekce ● BrainPath ● MR ablace
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Celkové přežití (OS) ● Okraje po radikální resekci (určené pooperačním MR) ● Přežití bez progresu (PFS) / čas do progresu ● Neurokognitivní funkce: <ul style="list-style-type: none"> ○ Karnofského skóre ○ Stupnice neurologických funkcí ○ Jazyk <p>Důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● S léčbou související úmrtnost ● S léčbou související nemocnost <ul style="list-style-type: none"> ○ Infekce ran ● Délka operace <p>Omezený význam: Epilepsie, záchvat</p>

4. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Dospělý pacient (nad 16 let) se suspektním low grade gliomem dle zobrazovacích metod, u kterého je možná resekce nebo biopsie
I	INTERVENCE	<ul style="list-style-type: none"> ● Biopsie / obrazem navigovaná biopsie ● Subtotální (parciální) resekce ● Totální (radikální) resekce
C	KOMPARACE	<ul style="list-style-type: none"> ● Vzájemné srovnání uvedených intervencí ● Aktivní sledování (bez operace/biopsie)
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Přežití bez progresu/progression free survival (PFS) ● Kontrola epilepsie ● Neurologický stav <p>Důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Celkové přežití/overall survival (OS) ● Doba do dediferenciace tumoru (z low grade gliomu do high grade gliomu) ● Se zdravím asociovaná kvalita života <p>Výstupy menšího významu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Operační mortalita (peroperační a v období 30 dnů po operaci).

5. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s nově histologicky prokázaným low grade gliomem (stupeň 1 a 2), kteří podstoupili operaci (resekci nebo biopsii)
I	INTERVENCE	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivní sledování • Chirurgie • Radioterapie • Chemoterapie • Kombinovaná léčba zahrnující kombinace výše uvedených (včetně samotného záření, versus záření a chemoterapie, versus chemoterapie samotná)
C	KOMPARACE	Jakékoli z výše zmíněných intervencí
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití (OS) • Kognitivní funkce • Neurologické funkce (měřeno dle Neurological Function Scale nebo NIH stroke scale) <p>Další důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se zdravím asociovaná kvalita života • Přežití bez progresu (PFS) • Kontrola epileptických záchvatů • Pozdní toxicita stupně 3 nebo 4 (po 3 měsících)

6. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s high grade gliomy (Oligodendrogliom IDH-mutovaný s kodecím 1p/19q CNS WHO grade 3, Astrocytom IDH-mutovaný CNS WHO grade 3, Astrocytom IDH-mutovaný a CDKN2A/B homozygotní delece CNS WHO grade 4, Glioblastom IDH-wildtype a mutace promotoru TERT a/nebo, EGFR amplifikace a/nebo +7/-10 chromosomu CNS WHO grade 4, Glioblastom IDH-wildtype CNS WHO grade 4)
I	INTERVENCE	<p>Stanovený standard péče ve srovnávací skupině plus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemoterapie • Imunoterapie • Biologická léčba • Jiné radioterapeutické režimy • TTF (tumor treating fields) • Metformin • Statiny • Ketogenní dieta • Valgancyklovir • Konopný olej (Sativex)

C	KOMPARACE	<ul style="list-style-type: none"> • Glioblastom (IDH-wildtype, WHO stupeň 4) ≤ 70 let věku + výkonnostní stav Karnofského ≥ 70: Chirurgie/biopsie + radioterapie + temozolomid • ≥ 70 let věku nebo výkonnostní stav Karnofského ≤ 70: Chirurgie/biopsie + Radioterapie • Astrocytom (IDH-mutovaný WHO stupeň 3) / • oligodendrogliom (IDH-mutovaný a kodelece 1p/19q WHO stupeň 3): chirurgie/biopsie + radioterapie
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití (OS) • Přežití bez progresu (PFS) / čas do progresu • Se zdravím asociovaná kvalita života <p>Důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologické příhody • Infekce ran • RTOG stupeň 3 a/nebo 4 toxicity • CTCAE stupeň 3 a/nebo stupeň 4 toxicity • Únava • Kognitivní funkce

7. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s high grade gliomy (astrocytomy grade 3 a 4, oligodendrogliomy grade 3, glioblastomy), kterým byl dříve diagnostikován high grade gliom
I	INTERVENCE	<ul style="list-style-type: none"> • TMZ • Režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) • Nitrosourea (CCNU nebo BCNU) v monoterapii • Jiná systémová protinádorová léčiva (včetně imunoterapie a virové terapie) • Metformin • Statiny • Ketogenní dieta • Valgancyklovir • Konopný olej (Sativex) • TTF (tumour-treating fields) • Kombinace výše zmíněných
C	KOMPARACE	<ul style="list-style-type: none"> • Všechny vzájemně vůči sobě • Volba lékaře • Symptomatická léčba
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití (OS) • Přežití bez progresu (PFS) / čas do progresu • Se zdravím asociovaná kvalita života <p>Důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologické příhody

		<ul style="list-style-type: none"> • Infekce ran • RTOG toxicita stupeň 3 a/nebo 4 • CTCAE toxicita stupeň 3 a/nebo stupeň 4 • Únava • Kognitivní funkce
--	--	---

8. Klinická (guideline) otázka

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti léčení pro gliom
I	INTERVENCE	Follow-up protokol včetně doby trvání a frekvence testů (např. vyšetření MR/CT)
C	KOMPARACE	<ul style="list-style-type: none"> • Jakýkoliv jiný follow-up protokol • Bez follow-up
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Léčba recidivy • Celkové přežití • Kognice • Symptomatický vs asymptomatický průběh <p>Důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se zdravím související kvalita života • Neurologické výstupy • Záchvaty

Vyhledávání existujících relevantních KDP

Vyhledávání existujících klinických doporučených postupů bylo provedeno v červnu 2020 v celkem 23 databázích, repozitářích a na webových stránkách zdravotnických organizací (seznam zdrojů viz níže). Na základě primárních zahrnujících kritérií podle určených klinických oblastí byla stanovena vyhledávací strategie skládající se z těchto klíčových slov *glioma*, *gliomas*, *glial* a jejich ekvivalentů v dalších jazycích.

Celkově bylo identifikováno 26 potenciálně relevantních klinických doporučených postupů, které byly následně kontrolní komisí a členy pracovního týmu zhodnoceny stran relevance, aktuálnosti, robustnosti a rigoróznosti tvorby metodiky.

Zvolený doporučený postup:

- Brain tumours (primary) and brain metastases in adults, NICE guideline [NG99], Published date: 11 July 2018, dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/2>

Zdroje vyhledávací strategie

American Society for Radiation Oncology	https://www.astro.org/
American Society of Clinical Oncology	https://www.asco.org/research-guidelines
Australian Clinical Practice Guidelines	https://www.clinicalguidelines.gov.au/
AWMF	https://www.awmf.org/awmf-online-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html
Belgian Health Care Knowledge Centre	https://kce.login.kanooh.be/en/publications/all-reports
BIGG base internacional de guías GRADE	http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/
CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines	https://joulecma.ca/cpg/homepage
Departamento de Salud, OSTEBA	http://www.euskadi.eus/information/clinical-practice-guidelines/web01-a3ikeost/en/
Dynamed	https://www.dynamed.com/home/
ECRI Institute Guideline Trust	https://guidelines.ecri.org/
GuíaSalud	http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica
Guideline Central	https://www.guidelinecentral.com/
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/
Haute Autorité de Santé (HAS)	https://www.has-sante.fr/
Health Quality Ontario, Kanada	https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Reviews-And-Recommendations
Institut National du Cancer	https://www.e-cancer.fr/
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	https://www.icsi.org/guidelines/
Leitlinienprogramm Onkologie	https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/home/

Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx
National Institute for Clinical Evidence (NICE)	https://www.nice.org.uk/guidance
Odborná lékařská společnost ČLS JEP	https://www.cls.cz/spolecnosti-cls-jep#
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	https://www.sign.ac.uk/
Sociedad Española de Oncología Médica	https://seom.org/

Výsledek vyhledávání

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013)

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review*

→ tvorba nového KDP

* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následně zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP

V únoru 2022 bylo provedeno druhé doplňující vyhledávání zaměřené konkrétně na téma diagnostiky gliomů prostřednictvím molekulárních biomarkerů. Byl hledán postup, který by se plně opíral o aktuální WHO klasifikaci nádorů CNS 2021. Byl nalezen jediný vyhovující postup publikovaný v únoru 2022, který byl následně kompletně adaptován pro tento KDP v kapitole Integrovaná diagnostika difuzních gliomů.

Zvolený doporučený postup:

- Molecular biomarker testing for the diagnosis of diffuse gliomas, College of American Pathologists, 17. 2. 2022, dostupné z: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/diagnostic-testing-for-diffuse-gliomas>³

Kritické hodnocení existujících KDP

Z identifikovaných 26 potenciálně relevantních klinických doporučených postupů jen jeden uvedl použití metodiky GRADE, a to v plném rozsahu ve vysoké kvalitě zpracování důkazů. Doporučený postup od společnosti NICE pokrývá svým rozsahem všechny klinické otázky, které je potřeba zodpovědět. Ostatní klinické doporučené postupy byly metodologicky nízké kvality a pokrývaly jen část klinických otázek. Nepostačují tedy pro přípravu klinického doporučeného postupu v projektu KDP-AZV-42. Z uvedeného vyplývá, že společnost NICE je jediným dodavatelem poskytujícím předmětný KDP v požadovaném rozsahu a kvalitě a zvolený klinický doporučený postup je jediným možným způsobem realizace. Toto je doloženo systematickým a robustním vyhledáváním postupů a zhodnocením kvality vyhledaných postupů dvěma zkušenými metodiky kontrolní komise nezávisle na sobě. Kritéria pro komplexní hodnocení kvality splňoval pouze NICE guideline. Kvalita zvoleného postupu od společnosti NICE byla ověřena prostřednictvím nástroje AGREE II, který dokládá jeho vysokou metodologickou kvalitu. Hodnocení kvality je v plném rozsahu (viz Příloha A) a je zcela vyhovující a odpovídá metodologii tvorby KDP v rámci projektu KDP.

Celkově byl hodnocený klinický doporučený postup doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

Toto rozhodnutí vycházelo z hodnocení kvality, aktuálnosti, obsahu, shody, přijatelnosti a použitelnosti doporučení ve zdrojovém KDP.

Hodnocení aktuálnosti:

Zvolený zdrojový doporučený postup je aktuální, ale vyžaduje změny s ohledem na nově dostupnou WHO klasifikaci nádorů CNS 2021 publikovanou v době přípravy KDP. Kapitola o molekulárních biomarkerech je zcela neaktuální a nemůže být převzata.

Hodnocení obsahu:

Obsah doporučeného postupu je relevantní v částečném rozsahu. Nebyly převzaty kapitoly týkající se meningeomů, vzácných primárních mozkových nádorů a metastáz.

Hodnocení vědecké validity:

Doporučení bylo obecně hodnoceno jako vědecky validní vzhledem k dostupným důkazům. Doporučení jsou většinou vzhledem k nedostatku nebo nízké kvalitě důkazů formulována jako podmíněná nebo jako doporučení dobré praxe – DDP.

Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:

Doporučení v doporučených postupech byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví po dílčích úpravách v rámci procesu adaptace.

Nedostatky postupu NICE byly vyřešeny v procesu adaptace a s použitím dalšího postupu od společnosti College of American Pathologists, který byl vyhodnocen jako vysoce kvalitní a plně použitelný bez větších změn. Kritické hodnocení nástrojem AGREE II je v příloze: Příloha A.

Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP,¹ která vychází z metodiky GRADE. Vyhledáváním v celkem 23 databázích, repositářích a na webových stránkách zdravotnických organizací byl nalezen jediný vyhovující postup, který byl adaptován pro toto KDP: Brain tumours (primary) and brain metastases in adults, NICE guideline [NG99], 11. 7. 2018, dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/>.² Metodika tvorby tohoto doporučeného postupu viz Příloha C.

Vzhledem ke staršímu datu publikace klinického doporučeného postupu český autorský tým komentoval, upravil nebo nově vytvořil doporučení tak, aby byl adaptovaný KDP aktuální. Konkrétní úpravy jsou v textu vyznačeny a popsány. Nová doporučení jsou označena. Vzhledem k neaktuálnosti nebylo možné převzít kapitolu o molekulárních biomarkerech (diagnostice) z NICE postupu. Bylo tedy provedeno druhé vyhledávání zaměřené konkrétně na tuto oblast. V únoru 2022 byl publikován první KDP o diagnostice mozkových nádorů vycházející přímo z aktuální WHO klasifikace nádorů CNS 2021.⁷ Tento KDP byl použitý pro vytvoření kapitoly Integrovaná diagnostika difuzních gliomů. College of American Pathologists dal souhlas s použitím, ale nepřebírá zodpovědnost za jakoukoliv použitou část nebo úpravy. Doporučení v NICE postupu byla tedy doplněna o adopci části doporučeného postupu: Molecular biomarker testing for the diagnosis of diffuse gliomas, College of American Pathologists, 17. 2. 2022, dostupné z: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/diagnostic-testing-for-diffuse-gliomas>.³ Metodika tvorby tohoto doporučeného postupu uvádíme viz Příloha D.

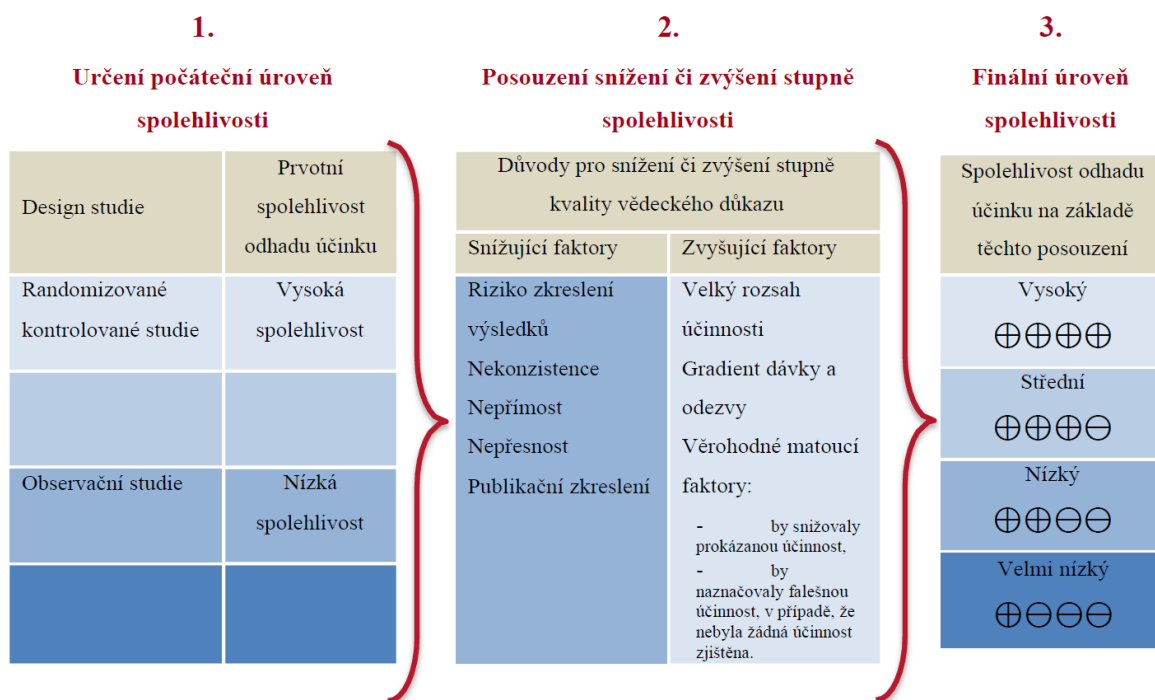
Složení pracovního (tvůrčího) týmu KDP

Tvůrčí tým KDP byl složen z pracovního týmu odborníků pro oblast mozkových nádorů a metodiků Kontrolní komise. Všichni členové vyplnili prohlášení o střetu zájmů před zahájením práce na KDP (Příloha B). Žádný z členů neměl závažný střet zájmů.

Metodika GRADE

Jistota (kvalita) důkazů byla hodnocena systémem GRADE již autory zdrojových doporučených postupů a zkontrolována metodiky i pracovním týmem KDP. Metodika GRADE klasifikuje úroveň jistoty důkazů nejenom podle designů studií, ale podle pěti faktorů, které mohou počáteční úroveň snížit a třech faktorů, které jí mohou zvýšit, viz Obrázek 4. Tabulka 1 uvádí definice jednotlivých úrovní jistoty důkazů dle GRADE.

Obrázek 4. Hodnocení úrovně jistoty (kvality) důkazů dle metodiky GRADE



Tabulka 1. Klasifikace kvality důkazů dle GRADE

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum velmi pravděpodobně bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý .	⊕⊖⊖⊖

Pro každé doporučení se kromě jistoty důkazů hodnotí a přehledně uvádí i **síla doporučení** dle systému GRADE.⁸ Silné doporučení znamená, že všichni, nebo téměř všichni informovaní pacienti by se řídili daným doporučením. Pro lékaře to znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř u všech pacientů vymezených doporučením. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Slabé doporučení znamená, že většina informovaných pacientů by se řídila doporučením, ale významná menšina by volila postup alternativní. Slabá doporučení by neměla sloužit jako základ pro tvorbu standardů péče. Síla doporučení nemusí souviset s úrovní jistoty důkazů. I důkazy s velmi nízkou jistotou (kvalitou) mohou vést k silnému doporučení a naopak.

U rozhodování o síle doporučení expertní panel zvažuje přínos a riziko pro pacienta, proveditelnost a nákladovost terapie, rovný přístup k terapeutickému postupu, preference cílové populace (obvykle pacientů) a další důležité parametry. Podrobné vysvětlení úsudků expertního panelu je uvedeno u jednotlivých doporučení.

Metodika GRADE používá pro klasifikaci síly doporučení slovní hodnocení a symboly, které jsou uvedené v Tabulce 2.

Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	doporučeno nedělat

Interpretace jistoty důkazů a síly doporučení

V kapitole „Doporučení“ jsou postupně uvedeny PICO otázky a tabulka uvádějící doporučení s příslušnou jistotou důkazů (označeno „Úroveň“) a silou doporučení (označeno „Síla“) dle metodiky GRADE tak, jak je uvádí zdrojový doporučení postup NICE.

U doporučených postupů od společnosti NICE, které používají modifikovanou metodiku GRADE, ale neuvádějí celkovou jistotu důkazů a sílu doporučení přímo, je možné toto odvodit. Tento proces nazýváme vizuální transformací důkazů a síly doporučení. Při uvádění jistoty důkazů a síly doporučení v KDP od společnosti NICE jsou odvozeny dvěma metodikami nezávisle na sobě následujícím způsobem.

Celková jistota důkazů pro jednotlivá doporučení vychází z hodnocení příslušných kritických výstupů týkajících se daného doporučení, a to vždy dle toho s nejnižším hodnocením jistoty důkazů. Pokud tedy pro dané doporučení byly výstupy (GRADE tabulky) ohodnoceny jako s velmi nízkou až střední jistotou důkazů, celková jistota důkazů byla velmi nízká. V některých případech byla celková jistota důkazů explicitně uvedena v doplňujících textech k doporučením. V případech, kdy autorský tým zdrojového KDP pro danou otázku nenalezl žádné vědecké důkazy a doporučení bylo formulováno na základě nepřímých důkazů, zkušeností nebo diskuse, se metodici rozhodovali mezi slabým doporučením s velmi nízkou jistotou důkazů a doporučením dobré praxe. Slabá doporučení s velmi nízkou jistotou důkazu byla použita tam, kde tvůrčí tým zdrojového KDP prohledal literaturu bez relevantních výsledků a předem stanovenou otázku zodpověděl na základě náhradních důkazů nebo zkušeností, přičemž použil při formulaci doporučení „zvažte“. Doporučení dobré praxe bylo potom použito v případech, kdy pro danou konkrétní problematiku s předem stanovenou klinickou otázkou nebyla prohledána vědecká literatura, charakter otázky a následujícího doporučení si to nevyžadoval a doporučení nebylo formulováno způsobem označujícím silné, nebo slabé doporučení. Z kontextu doporučení dobré praxe je navíc zřejmé, že jeho znění je ovlivněno silně lokálními faktory.

Síla doporučení byla odvozena ze způsobu formulace doporučení, tj. „nabídněte“, „udělejte“, „indikujte“ (offer, do, indicate), znamená silné doporučení a „zvažte“ (consider), znamená slabé/podmíněné doporučení v souladu s metodikou společnosti NICE. Konkrétní sílu doporučení a jistotu důkazů pro každé NICE doporučení odvodili z dostupných NICE materiálů dva metodici nezávisle na sobě a následně vzniklý návrh byl v únoru 2022 projednaný Kontrolní komisí projektu.

Tabulka 3. Transformace síly doporučení a jistoty důkazů dle NICE (modifikovaný GRADE) na GRADE

NICE	GRADE		
Síla doporučení	Slovní vyjádření	Symbol	Způsob vyjádření
Doporučení používá rozkazovací slovesa: „udělte“, „nabídněte“.	Silné doporučení pro, nebo proti	↑↑ nebo ↓↓	Doporučeno udělat, nebo doporučeno nedělat
Doporučení používá sloveso „zvažte“.	Slabé doporučení pro, nebo proti	↑? nebo ↓?	Navrženo udělat, nebo navrženo nedělat
Doporučení je formulováno různě a není založeno na vědeckých důkazech	Doporučení dobré praxe	DDP	Nebylo možné vytvořit doporučení na vědeckých důkazech
Kvalita důkazů	Kvalita důkazů	Symbol	Vysvětlení
Není explicitně uvedeno u doporučení. Bude odvozeno z GRADE tabulek hodnocení jistoty důkazů pro jednotlivé kriticky důležité (critical) výstupy a z textu.	Vysoká kvalita/high	⊕⊕⊕⊕	Další výzkum velmi nepravděpodobně změní spolehlivost odhadu účinnosti.
	Střední kvalita/moderate	⊕⊕⊕⊖	Další výzkum pravděpodobně může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
	Nízká kvalita/low	⊕⊕⊖⊖	Další výzkum velmi pravděpodobně má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
	Velmi nízká kvalita/very low	⊕⊖⊖⊖	Jakýkoliv odhad účinnosti je velmi nespolehlivý

Doporučení dobré praxe („good practice statements“)

V tomto KDP se nacházejí doporučení, tedy formálně přijaté výroky navrhuující určitou intervenci nebo postup práce se stanovenou silou doporučení a jistotou důkazů dle přístupu GRADE. Dále byla přijata tzv. „doporučení dobré praxe“ (DDP), což jsou prohlášení, která nemají určenou sílu doporučení ani jistotu důkazů. V těchto případech nebyla systematicky prohledána nebo nalezena relevantní vědecko-odborná literatura, přínos a význam otázky/problému nicméně vedl tvůrčí tým k jejich formulaci a formálnímu přijetí. Pracovní skupina GRADE navrhla pět kritérií k identifikaci DDP a jejich odlišení od doporučení (viz tabulka č. 4). DDP jsou pokyny vedoucí ke konkrétní činnosti a jejich formulování je považováno za potřebné.

Tabulka 4. Kritéria doporučení dobré praxe

Kritéria DDP	Vysvětlení
Je srozumitelné a vede ke konkrétní činnosti.	DDP je specifický pokyn s přesně vymezenou cílovou populací.
Je potřebné vzhledem ke zdravotnické praxi.	Bez DDP by mohlo být pro zdravotnický personál obtížné správně rozhodovat. Poznatky v dané oblasti nejsou mezi zdravotnickým personálem příliš rozšířené.
Předpokládá velký přínos doporučení.	Poměr rizik a přínosů je dobře známý, stejně jako hodnoty a preference cílové populace. Intervence zároveň přináší úsporu

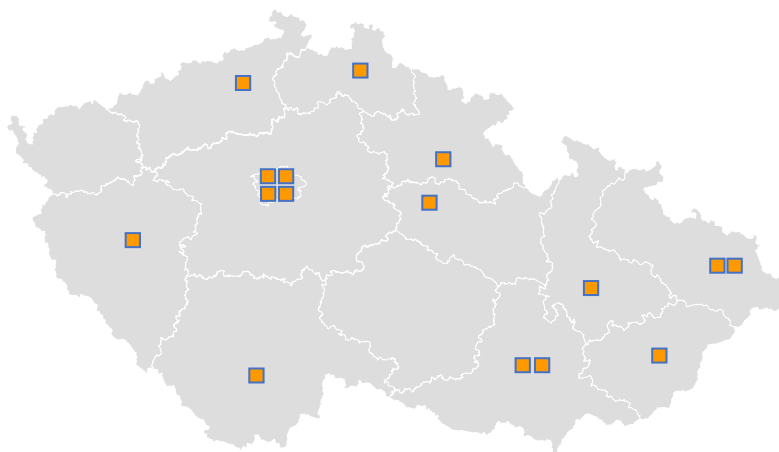
	nákladů, je obecně přijatelná, proveditelná a v souladu s rovným přístupem ke zdravotní péči.
Vyhledávání a shromažďování důkazů by v tomto případě bylo neefektivní.	Čas a energie pracovního týmu byly spíše vynaloženy na zajištění metodologické kvality KDP a jeho důvěryhodnosti.
Je založeno na jasném, dobře zdokumentovaném a racionálním vysvětlení na základě nepřímých důkazů.	Měl by být uveden jasný soubor důkazů, na základě kterých bylo DDP formulováno.

Metodika epidemiologické analýzy

Analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního onkologického registru (NOR), ÚZIS ČR, Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů. Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS) obsahuje data zdravotních pojišťoven v hospitalizační i ambulantní oblasti včetně kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě; v současnosti jsou k dispozici data za období 2010–2018.

Obrázek 5. Specializovaná neurochirurgická pracoviště identifikovaná v analýze

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Fakultní nemocnice v Motole
Ústřední vojenská nemocnice Praha
Nemocnice Na Homolce
Nemocnice České Budějovice
Fakultní nemocnice Plzeň
Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
Krajská nemocnice Liberec
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Pardubická nemocnice
Fakultní nemocnice u svaté Anny
Fakultní nemocnice Brno
Fakultní nemocnice Olomouc
Krajská nemocnice T. Bati – Zlín
Fakultní nemocnice Ostrava
Městská nemocnice Ostrava – Fifejdy



Střet zájmu a financování

KDP byl financován z projektu Klinické doporučené postupy (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0008221). Financující subjekt ani vedení projektu (Garanční komise) nijak neovlivnili tvorbu KDP ani znění doporučení.

Střety zájmů (formulář viz Příloha B) všech členů pracovního týmu jsou součástí projektové dokumentace. Potenciální konflikty zájmů všech stran zapojených do přípravy KDP byly zjišťovány a písemně dokumentovány. Případný nežádoucí vliv protichůdných zájmů byl minimalizován skutečností, že řešerše, výběr, hodnocení literatury a přípravu podkladů pro rozhodnutí expertního panelu prováděli metodici nezávisle na členech tvůrčího týmu (klinikách).

Oponentura

První verze KDP byla předložena k oponentuře externím oponentům, odborníkům z oblasti radiologie, onkologie a neurochirurgie. Po zapracování jejich připomínek byla vytvořena druhá verze KDP, která byla předložena k veřejné oponentuře trvající 30 dnů. Připomínky byly zapracované a vznikla třetí, finální verze KDP určená k publikaci.

Plánovaná aktualizace KDP

Aktualizace KDP je plánována za 5 let od publikace s použitím Národní metodiky pro tvorbu KDP.

Doporučení

V této části jsou prezentována doporučení z nalezeného zahraničního kvalitního doporučeného postupu. Každá následující podkapitola začíná stanovením klinické otázky narativně i ve formě PICO a formulovaným doporučením se symboly pro úroveň jistoty důkazů a síly doporučení dle metodiky GRADE. Poté následuje souhrn vědeckých důkazů a zdůvodnění doporučení. Tyto části jsou překladem zdrojového KDP Brain tumours (primary) and brain metastases in adults, NICE guideline [NG99].

1. Vyšetřovací metody suspektního gliomu

Zobrazovací metody suspektního gliomu

Důvody použití zobrazovacích metod u suspektních gliomů jsou:

- identifikace anatomického rozsahu nádoru
- popis vztahu tumoru k ostatním kritickým oblastem a strukturám mozku
- vyloučení nenádorové etiologie
- predikce nádorového grade a biologického chování
- predikce léčebné odpovědi na jednotlivé léčebné modalitty
- identifikace vhodných míst pro biopsii

Cílem této kapitoly je shrnutí důkazů pro použití zobrazovacích metod u pacientů s radiologicky suspektním gliomem. Hodnoceny jsou jednotlivé technologie zobrazovacích metod, jejich kombinace, které poskytují informace nezbytné k odhadu správné diagnózy a k plánování léčby. Zlatým standardem je použití magnetické rezonance (MR), ačkoliv více dostupné CT zobrazení je často první zobrazovací metodou vedoucí k suspekci na primární nádorové onemocnění mozku.

Klinická otázka 1

Jaká je nejefektivnější strategie využití zobrazovacích metod u nově diagnostikovaného gliomu?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělý pacient s radiologicky (CT nebo MR) suspektním gliomem (high nebo low grade gliom)
I	INTERVENCE	<ul style="list-style-type: none"> • Samotné standardní MR vyšetření Standardní strukturální MR +- kontrastní vyšetření (T1 vážené zobrazení bez a s aplikací kontrastní látky a T2 vážené zobrazení). Vyšetření je doplněno jedním z následujících vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> • Nástavbové metody MR vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> ○ MR spektroskopie (zobrazení osy chemického posunu) ○ Difuzně vážené zobrazení (DWI/DTI), zobrazení tenzorů (traktografie DTI) ○ Perfuzní zobrazení (DSC, DCE, ASL – techniky nejsou posuzovány separátně) ○ Strukturální zobrazení • PET/CT zobrazení (FDG, FET, MET, Cholin-PET)

C	KOMPARACE	Histopatologický nále (histologie a event. molekulární testování) nebo klinicko/radiologická korelace u pacientů bez možnosti provedení biopsie
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kvalita života vztahující se k nádorovému onemocnění • Přesnosti diagnostiky zahrnující: <ul style="list-style-type: none"> ○ Senzitivitu ○ Specificitu ○ Míru pravděpodobnosti výskytu jevu <p>Výstupy pro detekci:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Přítomnost vs. nepřítomnost high grade gliomu (WHO grade 3 a 4) ○ Přítomnost vs. nepřítomnost low grade gliomu (WHO grade 1 a 2) ○ Přítomnost high grade (WHO grade 3 a 4) vs. low grade gliomu (WHO grade 1 a 2)

Doporučení 1–3

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1. Doporučujeme provést standardní strukturální MR (definované jako T2 vážené, FLAIR, DWI série a T1 pre- a postkontrastní zobrazení) jako vstupní diagnostické vyšetření při podezření na gliom, pokud není MR kontraindikována.	⊕⊕⊕⊖	„offer“	⊕⊕⊕⊖	↑↑
2. Doporučujeme odeslat pacienty s podezřením na gliom (dle prvního radiologického vyšetření) ke specializovanému multidisciplinárnímu týmu.	DDP		DDP	
3. Navrhujeme zvážit pokročilé techniky MR, jako je MR perfuze a MR spektroskopie, k posouzení rizika transformace suspektního low grade gliomu (dle strukturální MR) do high grade gliomu.	⊕⊕⊕⊖	„consider“	⊕⊕⊕⊖	↑?

Zdroj: NICE² (Pro důkazy a odůvodnění k doporučením viz zdrojový postup.)

Vzhledem ke skutečnosti, že se ve většině případů suspektního gliomu pacient připravuje k následnému operačnímu výkonu, je nutné konstatovat, že je provedená diagnostická MR využita zároveň také pro plánování operace (plánování nejvhodnější taktiky operační léčby). Často je před samotnou operací doplněna také 3D navigační MR zobrazení pro peroperační navigaci při operaci.

Souhrn důkazů

Do přehledu literatury byly zahrnuty čtyři studie (n = 396).^{9–12}

Konvenční MR, MRS, DWI a PWI pro rozlišení mezi gliomem vysokého a nízkého stupně

Jedna retrospektivní kohortová studie (n = 110) uvádí, že senzitivita a specificita:

- PWI a MRS byly 81,6 % (71 až 90 %) a 50 % (32 až 68 %);
- konvenční MR bylo spojeno se senzitivitou a specificitou 83 % (73 až 91 %) a 61 % (42 až 77 %);

- ROC analýza klasifikace gliomů (high grade vs. low grade) byla se senzitivitou a specificitou 84 % (74 až 92 %) a 100 % (89 až 100 %);
- ROC analýza klasifikace gliomů (high grade vs. low grade) bez zahrnutí oligodendrogliomů byla se senzitivitou a specificitou 88 % (78 až 94 %) a 92 % (75 až 99 %).

Konvenční MR, perfuzní MR a perfuzní MRS pro rozlišení mezi gliomem vysokého a nízkého stupně

Jedna retrospektivní kohortová studie (n = 160) uvádí, že senzitivita a specificita:

- Konvenční MR byla 72 % (64 až 80 %) a 65 % (48 a 79 %);
- perfuzní MR (mezní hodnota rCBV 1,75, minimální chyba c2) byla 95 % (89 až 98 %) a 57 % (41 až 73 %);
- perfuzní MR (mezní hodnota rCBV 2,97, minimální chyba c1) byla 72 % (64 až 80 %) a 88 % (73 až 96 %);
- perfuzní MR (mezní hodnota rCBV 2,97, stejná senzitivita jako cMR) byla 72 % (64 až 80 %) a 88 % (73 až 96 %);
- perfuzní MR (hraniční hodnota rCBV 2,18, stejná specificita jako cMR) byla 88 % (80 až 93 %) a 65 % (48 až 79 %).

Jedna retrospektivní kohortová studie (n = 160) uvádí, že senzitivita a specificita:

- Perfuzní MRS (mezní hodnota Cho / Cr 1,08, minimální chyba c2) byla 97 % (93 až 99 %) a 13 % (0,4 až 27 %);
- perfuzní MRS (mezní hodnota Cho / Cr 1,56, minimální chyba c1) byla 76 % (67 až 83 %) a 47 % (32 až 64 %);
- perfuzní MRS (Cho / Cr cut-off 1,61, stejná senzitivita jako cMR) byla 72 % (64 až 80 %) a 50 % (34 až 66 %);
- perfuzní MR (mezní hodnota Cho / Cr 1,88, stejná specificita jako cMR) byla 55 % (46 až 64 %) a 65 % (48 až 79 %).

Jedna retrospektivní kohortová studie (n = 160) uvádí, že senzitivita a specificita:

- Perfuzní MRS (mezní hodnota Cho / NAA 0,75, minimální chyba c2) byla 97 % (92 až 99 %) a 10 % (0,3 až 24 %);
- perfuzní MRS (mezní hodnota Cho / NAA 1,60, minimální chyba c1) byla 74 % (65 až 82 %) a 63 % (46 až 77 %);
- perfuzní MRS (Cho / NAA cut-off 1,66, stejná senzitivita jako cMR) byla 72 % (64 až 80 %) a 63 % (46 až 77 %);
- perfuzní MR (Cho / NAA cut-off 1,78, stejná specificita jako cMR) byla 68 % (58 až 76 %) a 65 % (48 až 79 %).

Jedna retrospektivní kohortová studie (n = 160) uvádí, že senzitivita a specificita:

- Pro prahové hodnoty pro rCBV a poměr Cho / NAA (minimální chyba c2) byla 93 % (87 až 97 %) a 60 % (43 až 75 %);
- prahové hodnoty pro rCBV u perfuzní MRS a poměr Cho / NAA (minimální chyba c1) byla 71 % (62 až 79 %) a 93 % (80 až 98 %);

- prahové hodnoty pro rCBV a poměr Cho / NAA (stejná senzitivita jako cMR) byla 72 % (64 až 80 %) a 88 % (73 až 96 %);
- prahové hodnoty pro rCBV a poměr Cho / NAA (stejná specifická jako cMR) byla 89 % (82 až 94 %) a 65 % (48 až 79 %).

MR spektroskopie a DTI a konvenční MR pro diferenciaci mezi gliomy vysokého a nízkého stupně

Jedna prospektivní kohortová studie (n = 30) uvádí, že senzitivita a specifická:

- Konvenční MR byla 72 % (49 až 90 %) a 67 % (35 až 90 %);
- kombinace ADC a NAA / Cho [MRS a DTI] byla 83 % (59 až 96 %) a 100 % (74 až 100 %).

Konvenční MR (T2 WI – FLAIR GLCM Cluster Shade a T1W1-CE GLCM Entropy T1W1-CE sekvence) a DWI (ADC homogenita na ADC mapě) pro rozlišení mezi gliomem vysokého a nízkého stupně

Jedna retrospektivní kohortová studie (n = 66) uvádí, že senzitivita a specifická:

- T2 WI – FLAIR GLCM Cluster Shade byla 75 % (59 až 87 %) a 84,6 % (65 až 96 %);
- T1W1-CE GLCM Entropy T1W1-CE sekvence byla 97,5 % (87 až 100 %) a 80,8 % (61 až 93 %);
- ADC GLCM homogenita byla 97,5 % (87 až 100 %) a 80,8 % (61 až 93 %);
- pro kombinaci T2 WI – FLAIR GLCM Cluster Shade, T1W1-CE GLCM Entropy T1W1-CE sekvence a ADC homogenita na ADC mapě byla 90 % (76 až 97 %) a 89 % (70 až 98 %).

Interpretace důkazů

Zásadní pro rozhodovací proces v tomto review jsou léčebné výsledky pacientů s gliomy, které se odrážejí v senzitivě a specifitě diagnostických testů. Senzitivita je použita k vyhodnocení pozitivitu, protože včasná a přesná diagnostika vysokostupňového gliomu je pro pacienta zásadní a snižuje rizika pozdního stanovení diagnózy. Poměry pravděpodobnosti byly také považovány za důležitou proměnnou, protože poskytují informace o užitečnosti daného testu pro stanovení správné diagnózy. Kvalita života (především úzkost) vztahující se ke zdravotnímu stavu je také považována za kritickou, především ve vztahu k čekacím dobám na eventuálně další doplňující vyšetření, které může oddálit stanovení diagnózy.

Kvalita důkazů

Kvalita důkazů se pohybovala od velmi nízké po střední, dle hodnocení modifikovaným GRADE, za použití stejných principů jako v metodice GRADE pro hodnocení kvality důkazů, nicméně výstupem je jiná prezentace dat, neboť GRADE není prozatím dostupný pro hodnocení diagnostických testů.

„Riziko zkreslení“ (bias) bylo hodnoceno pomocí hodnoticího nástroje QUADAS 2. Takto identifikované studie měly vážná nebo velmi vážná rizika zkreslení (bias). Hlavní limitace se týkaly nedostatku informací o časovém intervalu mezi provedením hodnoceného testu a prováděného referenčního standardu nebo nejasnosti, zda byl hodnocený test interpretován bez předchozí znalosti výsledků referenčního standardu. Žádná ze zahrnutých studií nepoužila předem stanovenou prahovou hodnotu pro to, co představovalo pozitivní výsledek testu, ale spíše zvolila prahovou hodnotu na základě údajů ze studie samotné. Toto je důležitý zdroj zkreslení, ovlivňující přesnost daného diagnostického testu.

Autoři zdrojového KDP zohlednili tyto skutečnosti opatrnou interpretací daných výsledků a doporučili kontrolní MR vyšetření, kde to bylo účelné.

Nebyly nalezeny žádné závažné problémy týkající se nekonzistence (heterogenity) výsledků v zahrnutých studiích, protože byly u jednotlivých otázek zahrnuty pouze jednotlivé studie.

Při hodnocení přesnosti byla nepřesnost hodnocena pomocí 95% intervalu spolehlivosti. Škodlivé důsledky falešné negativity (například úmrtí způsobené gliomem stupně 3 nebo 4 podle nesprávně stanovené diagnózy, která ukazovala na gliom stupně WHO 1 nebo 2) byly považovány za horší než škodlivé důsledky falešně pozitivních nálezů (například zbytečný chirurgický zákrok nebo léčba gliomu 1. nebo 2. stupně dle WHO, který byl považován za vysokostupňový gliom). Většina studií byla kategorizována jako studie s vážnou nepřesností, kvůli velkým (> 0,25) rozdílům mezi horní a dolní hranicí 95% intervalu spolehlivosti.

Autoři zdrojového KDP se rozhodli neformulovat doporučení pro další směřování výzkumu v oblasti diagnostiky suspektních gliomů. Domnívají se, že dostupné důkazy jsou dostatečné k odůvodnění uvedených doporučení. Byli si vědomi probíhajících studií zabývajících se pokročilými nastavbovými metodami zobrazování a také toho, že eventuální další návrhy výzkumných projektů by měly jen omezený okrajový dopad na budoucí doporučení.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Důkazy nízké až střední kvality z retrospektivních kohortových studií ukázaly, že standardní strukturální MR má dobrou senzitivitu při rozlišování gliomů vysokého a nízkého stupně a vynikající senzitivitu a specificitu při rozlišování nádoru od nenádorového stavu. To je v souladu s vlastními zkušenostmi autorů zdrojového KDP. Důkazy byly komplexní a prokázaly, že optimální charakterizace nádoru závisela na přesných parametrech nastavení MR. Autoři zdrojového KDP se shodli, že nastavení těchto MR parametrů by mělo být ponecháno na uvážení obsluhujících radiologů, protože z prezentovaných studií nebylo zřejmé, zda se protokol použitý v dané studii bude vztahovat na všechny typy nádorů napříč všemi typy přístrojů. Byli přesvědčeni, že i bez pečlivé optimalizace provedené v těchto dokumentech by MR měla hodnotu při identifikaci klinicky důležitých charakteristik gliomu.

Dodržování konzistentního protokolu nastavení daného přístroje může snížit zpoždění diagnostiky tím, že sníží potřebu opakované indikace dalšího zobrazování. To však nebylo možné prokázat z publikovaných důkazů. Aby se předešlo nejednoznačnosti, autoři zdrojového KDP doporučili zobrazovací protokol, který považovali za minimální standard.

Jakmile je vysloveno podezření na suspektní gliom, pacient musí být referován k odbornému multidisciplinárnímu týmu, což zlepší celkovou kvalitu poskytované péče, v porovnání s tím, kdyby jednotlivé odbornosti vstupovaly do diagnosticko-léčebného procesu separátně.

Autoři zdrojového KDP se zabývali rizikem chybného závěru MR zobrazování s chybným určením low a high grade gliomu v důsledku nedostatečné senzitivity a specificity. V té souvislosti vyslovili doporučení nastavbových MR zobrazovacích metod, konkrétně MR perfuze a MR spektroskopie, které by měly být zvažovány při hodnocení znaků malignity u suspektních low grade gliomů. Toto doporučení je provedeno na základě vlastních zkušeností autorů zdrojového KDP se zvážením zvýšených nákladů na doplnění těchto nastavbových vyšetření. Tyto náklady jsou ale oprávněné vezmeme-li v potaz, že

mohou identifikovat strukturální změny, které nejsou patrné na standardní MR studii (např. perfuzní hotspoty). Tyto nastavbové MR metody mohou mít zásadní vliv na plánování další léčby.

Benefitem přesné diagnostiky je lepší charakteristika tumoru, která vede k různým strategiím léčby. Další benefity zahrnují lepší využití zdrojů lidských i materiálních, např. využití servisu podpůrných pracovišť jakou jsou paliativní nebo psychologové. Dalším benefitem je posílení role pacienta s nádorem mozku ve společném rozhodování při stanovení léčebného plánu a při určení realistických cílů, což ve svém důsledku může redukovat pacientův stres.

Potenciální slabou stránkou při nepřesné diagnostice je neindikovaná intervence, příkladem je agresivní léčba nízkostupňového gliomu, nebo nenádorového stavu. Příkladem je také zpoždění v zahájení terapie high grade gliomu v situaci, kdy je tento považován za nízkostupňový gliom. Mortalita i morbidita tak mohou být v obou těchto situacích zvýšeny vlivem chybné diagnostiky.

Autoři zdrojového KDP diskutovali konsekvence falešné negativity (mylné označení high grade gliomu za nízkostupňový gliom) a falešné positivity (diagnostika nízkostupňového gliomu jako high grade gliomu). V tomto kontextu lze konstatovat, že čím vyšší je senzitivita dané zobrazovací metody, tím je pravděpodobnější, že bude pacient s high grade gliomem správně diagnostikován. Naopak vyšší specifita znamená, že daná zobrazovací metoda má větší pravděpodobnost identifikovat osobu s nízkostupňovým gliomem jako osobu s nízkostupňovým gliomem. U většiny diagnostických testů se pak jedná o kompromis mezi senzitivitou a specificitou. Autoři zdrojového KDP upřednostnili senzitivitu se snahou identifikovat přesně co nejvíc pacientů s high grade gliomem, neboť konsekvence poddiagnostikování gliomů jsou obvykle mnohem horší než naopak.

Nákladová efektivita

Review dostupné literatury věnující se analýzám nákladové efektivity neidentifikovalo žádnou relevantní studii věnující se tomuto tématu.

Integrovaná diagnostika difúzních gliomů

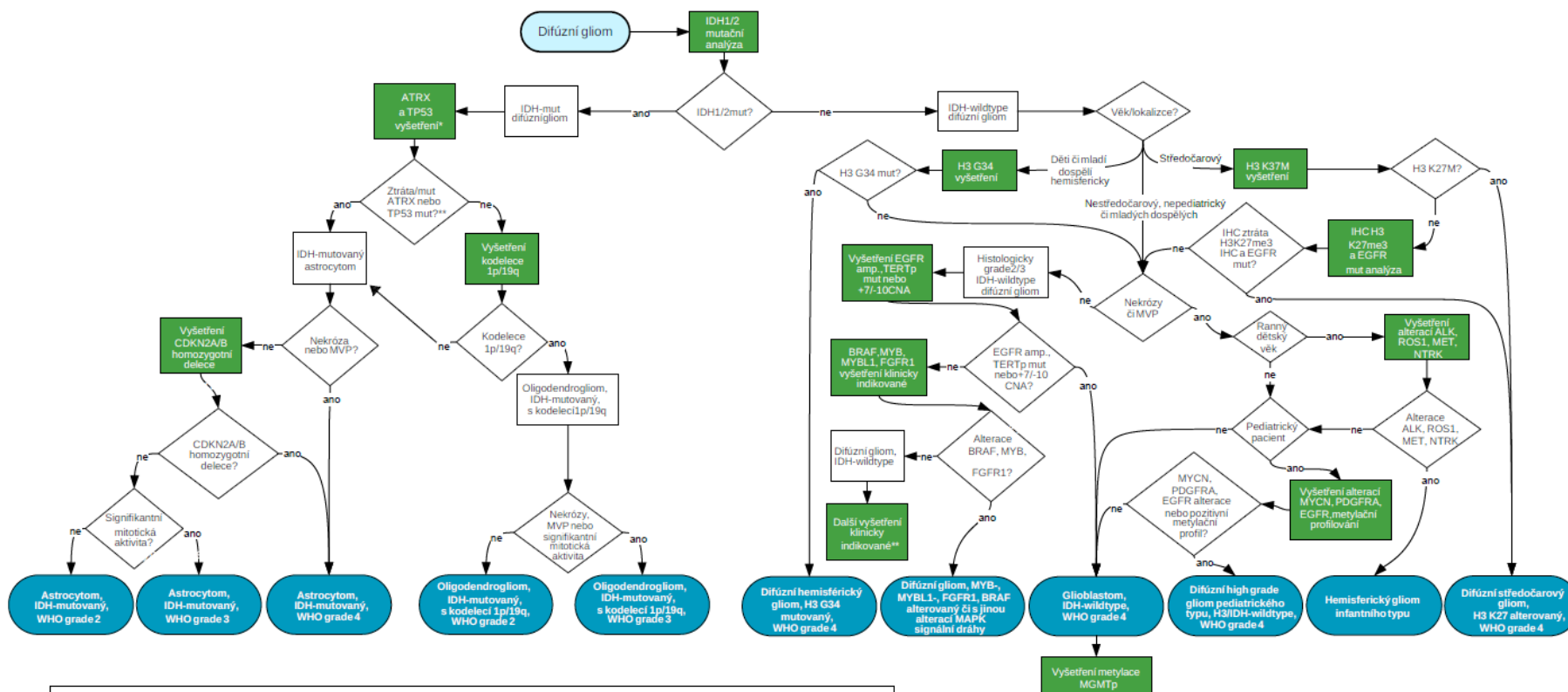
Rozhodování o léčebném postupu u pacientů s gliomy je založeno na vyšetření nádorové tkáně včetně vyšetření molekulárních biomarkerů umožňující tzv. integrovanou histomolekulární diagnostiku dle platné recentní WHO klasifikace nádorů centrálního nervového systému, t.č. dle 5. vydání z roku 2021. Integrovaná diagnostika zahrnuje kromě histopatologického morfologického nálezu a imunofenotypu i molekulárně-genetické charakteristiky nádoru a umožňuje přesnější prognostickou stratifikaci, zvyšuje objektivitu diagnostiky a predikci odpovědi na terapii.

Pro histologické a imunohistochemické vyšetření i vyšetření molekulárně genetické a cytogenetické je tkáň nádoru zpracována standardní formolparafinovou technikou. Část nádoru může být kryoprezervovaná pro účely molekulárních analýz vyžadujících vysokou kvalitu analyzované DNA a RNA.

Integrovaná diagnostika difúzních gliomů by měla být prováděna dle standardizovaného algoritmu (Obrázek 6 a Příloha E). Doporučení v této podkapitole jsou adaptována z doporučeného postupu College of American Pathologists (CAP) „Biomarker Testing for the Diagnosis of Diffuse Gliomas“.³

Obrázek 6. Algoritmus testování molekulárních biomarkerů pro diagnostiku difúzních gliomů převzatý od College of American Pathologists

Testování molekulárních biomarkerů pro diagnostiku difúzních gliomů: Schéma



Zkratky: ATRX, ATRX remodelátor chromatinu; BRAF, B-Raf proto-onkogen; CDKN2A, inhibitor cyklin-dependentní kinázy 2A; CDKN2B, inhibitor cyklin-dependentní kinázy 2B; DGs, difúzní gliom; EGFR, receptor epidermálního růstového faktoru; FGFR1, receptor fibroblastového růstového faktoru 1; GBM, glioblastoma; H3, histon 3; IDH1, izocitrát dehydrogenáza; MGMT, O-6-methylguanin-DNA metyltransferáza; MYB, MYB proto-onkogen; MYBL1, MYB-like; TERT, telomerázová reverzní transkriptáza; TP53, tumorprotein p53, wild-type; MVP, mikrovaskulární proliferátory; Amplifikace (Amp); Mutace (mut); Alterace počtu kopií/copy number alteration (CNA); MGMT promotor (MGMTp); kodelece (kodec); TERT promotor (TERTp)

Modře vyznačeny WHO definované jednotky; zelené doporučené testy; Italic označuje doporučení dobré praxe.

*Některá pracoviště mohou preferovat vyšetření kodelece 1p19q jako iniciační krok v diagnostice IDH-mutovaných gliomů, viz doporučení 2–4 v guidelineech

**Vyšetření dalších molekulárních biomarkerů a DNA metylační profilování může být nápomocné v diagnostice výjimečných případů

Převzato, přeloženo a mírně upraveno se svolením společnosti College of American Pathologists a vydavatelství: Brat DJ, Aldape K, Bridge JA, et al. Molecular biomarker testing for the diagnosis of diffuse gliomas: Guideline from the College of American Pathologists in collaboration with the American Association of Neuropathologists, Association of Molecular Pathology, and Society for Neuro-Oncology. Arch Pathol Lab Med. Published online February 17, 2022. doi:10.5858/arpa.2021-0295-CP
Tento překlad byl vytvořen v rámci projektu Klinické doporučené postupy a College of American Pathologists za něj nenesou žádnou zodpovědnost.

Klinická otázka 2

Jaká je nejefektivnější strategie využití testování molekulárních biomarkerů u nově diagnostikovaného gliomu?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělý pacient s radiologicky (CT nebo MR) suspektním gliomem (high nebo low grade gliom)
I	INTERVENCE	<p>Testování molekulárních biomarkerů:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mutace v genech pro izocitrátdehydrogenázu 1 (IDH1) a izocitrátdehydrogenázu 2 (IDH2) 2. Mutace genu pro histon H3 (H3) 3. Alterace protoonkogenu B-Raf (BRAF) 4. Alterace remodelátoru chromatinu ATRX (ATRX) 5. Alterace TP53 6. Kodelece 1p/19q 7. Zisk chromozomu 7 8. Ztráta chromozomu 10 9. Alterace protoonkogenu MYB (MYB) a MYB-like (MYBL1) 10. Mutace promotoru telomerázové reverzní transkriptázy (TERT) 11. Alterace genu pro receptoru fibroblastového růstového faktoru 1 (FGFR1) 12. Alterace genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) 13. Alterace genu pro receptor destičkového růstového faktoru alfa (PDGFRA) 14. Alterace protoonkogenu c-MET 15. Alterace inhibitoru cyklin dependentní kinázy 2A (CDKN2A) 16. Metylace promotoru O-6-metylguanin-DNA metyltransferázy (MGMT) 17. Alterace v genu pro fosfatázu a homolog tensinu (PTEN) 18. Alterace tumor supresorového genu pro neurofibromin 1 (NF1) 19. Stav mikrosatelitové nestability (MSI) 20. Alterace protoonkogenu MDM2 21. Alterace cyklin dependentní kinázy 4 (CDK4)
C	KOMPARACE	Histopatologický nález (histologie) a/nebo klinicko/radiologická korelace u pacientů bez možnosti provedení biopsie
O	VÝSTUPY	<ul style="list-style-type: none"> • Celkové 1 a 3leté přežití a přežití bez progresu • Počet rekurencí • Odpověď na léčbu • Přesnost diagnostiky zahrnující: <ul style="list-style-type: none"> ○ Senzitivitu ○ Specificitu ○ Pozitivní prediktivní hodnotu ○ Negativní prediktivní hodnotu ○ Konkordanci ○ Dobu obratu ○ Reprodukovatelnost různých testů ○ Stav mutace/alterace/delece (procento, přítomnost, frekvence a spojení s jinými alteracemi)

Doporučení 4–16

Doporučení/Prohlášení	GRADE	
	Úroveň	Síla
4. U všech difuzních gliomů (DG) musí být provedena mutační analýza izocitrátdehydrogenázy (IDH).	⊕⊕⊕⊖	↑↑
5. U všech IDH-mutovaných DG by měl být posouzen stav remodelátoru chromatinu ATRX (ATRX), pokud nevykazují kodeleci 1p/19q.	⊕⊕⊕⊖	↑↑
6. Status TP53 by měl být posouzen u všech IDH-mutovaných DG, pokud nevykazují kodeleci 1p/9q.	⊕⊕⊕⊖	↑?
7. Kodelece 1p/19q musí být posouzena u IDH-mutovaných DG, pokud nevykazují ztrátu ATRX nebo TP53 mutace.	⊕⊕⊕⊖	↑↑
8. Vyšetření homozygotní delece <i>inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2A (CDKN2A)/inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2B (CDKN2B)</i> by mělo být provedeno u IDH-mutovaných astrocytomů.	⊕⊕⊕⊖	↑?
9. Testování metylace promotoru <i>O-6-metylguanin-DNA metyltransferázy (MGMT)</i> by mělo být provedeno u všech glioblastomů (GBM), IDH-wildtype (WT).	⊕⊕⊕⊖	↑↑
10. U IDH-mutovaných DG není vyšetření metylace promotoru <i>MGMT</i> nutné.	⊕⊕⊕⊖	↓?
11. Vyšetření mutace promotoru <i>telomerázové reverzní transkriptázy (TERT)</i> může podpořit diagnózu oligodendrogliomu a IDH-WT GBM.	⊕⊕⊕⊖	↑?
12. U DG histologického gradu 2–3, které jsou IDH-WT, by mělo být provedeno vyšetření kombinovaného zisku celého chromozomu 7 a ztráty celého chromozomu 10 (+7/-10), amplifikace genu pro <i>receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR)</i> a mutace promotoru <i>TERT</i> pro stanovení molekulární diagnózy IDH-WT GBM, WHO grade 4.	⊕⊕⊕⊖	↑↑
13. Testování mutace histonu 3 (H3) K27M musí být provedeno u středočarových DG v odpovídajícím klinickém a patologickém kontextu.	⊕⊕⊕⊖	↑↑
14. Testování mutace H3 G34 lze provádět u dětí a mladých dospělých pacientů s IDH-WT DG.	⊕⊕⊕⊖	↑?
15. Testování mutace protoonkogenu <i>B-Raf (V600)</i> lze provést u IDH-WT a H3-WT DG.	⊕⊕⊕⊖	↑↑
16. Testování <i>MYB</i> proto-onkogenu (<i>MYB</i>)/ <i>MYB-like (MYBL1)</i> a receptoru pro <i>fibroblastový růstový faktor 1 (FGFR1)</i> lze provést u dětí a mladých dospělých s DG, histologického gradu 2-3 a jsou IDH-WT a H3-WT.	⊕⊕⊕⊖	↑?

Zdroj: College of American Pathologists³ (Pro důkazy a odůvodnění k doporučením viz zdrojový postup.)

Souhrn důkazů

Doporučení 4

Síla důkazů na podporu tohoto silného doporučení je střední. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na 38 studiích.^{13–50}

Doporučení 5

Síla důkazů na podporu tohoto silného doporučení je střední. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na 12 retrospektivních kohortových studiích.^{21,23,24,49–57}

Doporučení 6

Síla důkazů na podporu tohoto podmíněného doporučení je nízká. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Toto doporučení se zabývá potřebností vyhodnocení TP53 a bylo založeno na dvou středně kvalitních studiích^{18,19} sekvenování genomu a 17 kohortových studiích.^{15,21,23,28,42,49,52,56,58–66}

Doporučení 7

Síla důkazů na podporu tohoto silného doporučení je střední. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na jedné studii¹⁹ sekvenování genomu a 11 retrospektivních kohortových studiích.^{16,25,42,49,50,55–57,63,67,68}

Doporučení 8

Síla důkazů na podporu tohoto podmíněného doporučení je střední. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na 11 retrospektivních kohortových studiích.^{41,58,59,65,66,69–74}

Doporučení 9

Síla důkazů na podporu tohoto silného doporučení je střední. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na dvou systematických review,^{75,76} třech studiích^{17,18,20} sekvenování genomu a pěti retrospektivních kohortových studiích.^{67,69,77–79}

Doporučení 10

Síla důkazů na podporu tohoto podmíněného doporučení je nízká. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na jedné studii²⁰ sekvenování genomu a čtyřech retrospektivních kohortových studiích.^{30,36,40,80}

Doporučení 11

Síla důkazů na podporu tohoto podmíněného doporučení je nízká. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na dvou studiích^{19,20} sekvenování genomu a 11 retrospektivních kohortových studiích.^{14,22,25,33,49,65,81–85}

Doporučení 12

Síla důkazů na podporu tohoto silného doporučení je střední. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na studiích pro testování chromozomu 7, chromozomu 10, EGFR a TERT. Pro chromozom 7 to byly jedna studie sekvenování genomu⁶⁹ a jedna retrospektivní kohortová studie.¹⁵ Pro chromozom 10 to byla jedna retrospektivní kohortová studie.⁶⁹ Pro EGFR to byly dvě studie sekvenování genomu^{17,18} a 8 retrospektivních kohortových studií.^{14,30,49,69,86–89} Pro TERT to byly jedna studie sekvenování genomu²⁰ a 8 retrospektivních kohortových studií.^{14,22,25,49,81–84}

Doporučení 13

Síla důkazů na podporu tohoto silného doporučení je střední. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na dvou retrospektivních kohortových studiích.^{90,91}

Doporučení 14

Síla důkazů na podporu tohoto podmíněného doporučení je nízká. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na dvou retrospektivních kohortových studiích^{34,92} nízké kvality.

Doporučení 15

Síla důkazů na podporu tohoto silného doporučení je nízká. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na pěti kohortových studiích.^{14,58,93–95}

Doporučení 16

Síla důkazů na podporu tohoto podmíněného doporučení je nízká. Pro souhrn vědeckých důkazů, hodnocení rizika zkreslení a celkové kvality důkazů viz zdrojový postup. Doporučení bylo založeno na třech retrospektivních kohortových studiích^{14,96,97} pro testování MYB a jedné retrospektivní kohortové studii⁹⁸ pro testování FGFR1.

Poznámky autorů k implementaci doporučení

Missense mutace kodonu 132 genu *IDH1* nebo kodonu 172 genu *IDH2* jsou definujícím znakem IDH-mutovaných difúzních gliomů. Imunohistochemické vyšetření mutace R132H genu *IDH1* mutačně specifickou protilátkou provádíme rutinně v diagnostice difúzních gliomů. V případě negativního imunohistochemického vyšetření na přítomnost mutace R132H genu *IDH1* se provádí sekvenace kodonu 132 genu *IDH1* a kodonu 172 genu *IDH2*.

Diagnóza IDH-wildtype glioblastomu je u pacientů ≥ 55 let s histologicky klasickým nestředočarovým glioblastomem se zachovalou jadernou expresí ATRX a bez anamnézy pre-existujícího difúzního gliomu nižšího gradu možná pouze na základě negativního imunohistochemického průkazu mutace R132H genu *IDH1* (tj. bez následné sekvenční analýzy).

Imunohistochemicky průkazná ztráta jaderné exprese ATRX a/nebo mutace v *TP53* u IDH-mutovaných difúzních gliomů je diagnostická pro IDH-mutované astrocytomy.

Kodelece 1p/19q musí být vyšetřena u všech IDH-mutovaných difúzních gliomů, pokud nevykazují ztrátu ATRX pro odlišení IDH-mutovaného astrocytomy a oligodendrogliomu, IDH-mutovaného s kodelecí 1p/19q. U IDH-mutovaných difúzních gliomů je mezi ztrátou exprese ATRX a kodelecí 1p/19q (molekulárně definující oligodendrogliom) silný inverzní vztah.

Kromě nekroz a mikrovaskulárních proliferátů je homozygotní delece *CDKN2A/B* indikátorem špatné prognózy a definujícím molekulárním znakem WHO G4 IDH-mutovaného astrocytomy. Průkaz homozygotní delece *CDKN2A/B* je současně negativním prognostickým markerem v rámci WHO G4 IDH-mutovaného astrocytomy.

Vyšetření metylace promotoru *MGMT* má význam prediktivní, je markerem predikce odpovědi na alkylační cytostatika – temozolomid a doporučuje se provádět u všech glioblastomů, IDH-wildtype, zejména u starších vulnerabilních pacientů.

Kombinovaný zisk celého chromozomu 7 a ztráta celého chromozomu 10 (+7/-10) a/nebo amplifikace genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (*EGFR*) a/nebo mutace promotoru *TERT*, při nepřítomnosti nekroz či mikrovaskulárních proliferátů jako histologických znaků WHO grade 4, jsou diagnostické pro glioblastom, IDH-wildtype, WHO grade 4.

U středočarových difúzních gliomů přítomnost mutace H3K27M (nebo imunohistochemicky ztráta exprese H3 K27me3 či mutace *EGFR*) predikuje agresivní biologické chování, špatnou prognózu, je indikátorem WHO grade 4 a měla by být testována u všech difúzních středočarových gliomů.

Mutace H3 G34 (prokázána mutačně specifickou protilátkou imunohistochemicky či sekvenací) je definujícím molekulárním znakem difúzního hemisférického gliomu, WHO grade 4, a měla by být testována u všech difúzních hemisférických gliomů dětí a mladých dospělých, IDH-wildtype.

Mutace *BRAF* V600E se u adultních difúzních gliomů vyskytuje velmi zřídka, možnost testování u IDH a H3-wildtype difúzních gliomů souvisí s dostupností cílené terapie.

Low grade difúzní gliomy pediatrického typu (u dětí a mladých dospělých), IDH a H3 wildtype, mohou být kromě alterací *BRAF* i nositeli alterací *MYB*, *MYBL1* a *FGFR1*, jejichž testování je pro tuto kategorii a klasifikaci gliomů tohoto typu doporučeno.

Metodiky masivního paralelního sekvenování nové generace (NGS – next generation sequencing) umožňují vyšetření většiny genetických a chromosomálních aberací relevantních pro integrovanou diagnostiku v jedné eseji. Metylační profilování představuje novou diagnostickou metodiku nezávislou na histologii, nezbytnou pro klasifikaci některých nádorových jednotek CNS.

Tabulka 5. Přehled difúzních gliomů dle WHO klasifikace nádorů CNS 2021⁷

Přehled difúzních gliomů dle WHO 2021	Molekulárně-genetické alterace/markery
Adultní typy difúzních gliomů	
Astrocytom, IDH-mutovaný	<i>IDH1/2</i> , <i>ATRX</i> , <i>TP53</i> , <i>CDKN2A/B</i>
Oligodendrogliom, IDH-mutovaný s kodelečí 1p/19q	<i>IDH1/2</i> , kodelece <i>1p/19q</i> , <i>CDKN2A/B</i>
Glioblastom, IDH-wildtype	Amplifikace <i>EGFR</i> , mutace promotoru <i>TERT</i> , 7+/10-, metylace promotoru <i>MGMT</i> , <i>BRAF V600E</i>
Pediatrické typy difúzních low-grade gliomů	
Difúzní astrocytom, <i>MYB</i> – nebo <i>MYBL1</i> -alterovaný	Alterace <i>MYB</i> , <i>MYBL1</i>
Angiocentrický gliom	Alterace <i>MYB</i>
Polymorfní low-grade neuroepiteliální tumor mladých	-
Difúzní low-grade gliom, MAPK pathway-alterovaný	Alterace MAPK kaskády <i>BRAF V600E</i> <i>FGFR1</i> alterace Nekanonické <i>BRAF</i> mutace
Pediatrické typy difúzních high-grade gliomů	
Difúzní středočarový gliom, H3 K27-alterovaný	H3 K27me3 <i>H3 K27M</i>

	Mutace/amplifikace <i>EGFR</i> Overexpresie <i>EZH1P</i> <i>TP53</i>
Difúzní hemisferický gliom, H3 G34-mutovaný	<i>H3.3 G34V</i> <i>H3.3 G34R</i> <i>TP53</i> <i>ATRX</i>
Difúzní high-grade gliom pediatrického typu, H3-wildtype a IDH-wildtype	Alterace <i>EGFR</i> Alterace <i>PDGFRA</i> <i>MYCN</i> amplifikace
Hemisferický gliom infantilního typu	Fúze genů <i>NTRK</i> , <i>ROS1</i> , <i>MET1</i> a <i>ALK</i>

Legenda: Diagnostické markery – černě; Prognostické markery – červeně; Prediktivní markery – zeleně

2. Léčba gliomů

2.1. Techniky resekce gliomů

Neurochirurgická resekce je počáteční léčbou mnoha gliomů, avšak – v závislosti na vlastnostech nádoru, jako je umístění a tvar – odstranění celého nádoru může být velmi obtížné. U nádorů vysokého stupně malignity (high grade gliomy) je vyléčení v podstatě nemožné, ale podle zkušeností autorů zdrojového KDP byly pozorovány přínosy pro pacienty po kompletní nebo téměř kompletní (> 95 %) resekci nádoru. Podobně se i u low grade gliomu prokázaly výhody ve smyslu delšího přežití po maximální chirurgické resekci nesytícího se tumoru. Větší rozsah resekce však může zvýšit riziko pooperačního neurologického postižení v důsledku poškození okolního mozku, především v případě eloquentních oblastí. Tradiční chirurgické techniky resekce se spoléhají na vizuální posouzení operujícím chirurgem s obrazovým vedením pomocí neuronavigace založené na předoperačním radiologickém zobrazení. Resekce může být omezena obtížným rozlišením nádoru od normální mozkové tkáně a intraoperačním posunem struktur v průběhu operace. Byly zavedeny doplňující metody chirurgického zákroku s cílem maximalizace rozsahu a bezpečnosti resekce nádoru, včetně fluorescence po aplikaci kyseliny 5-amino-levulové (5-ALA), kraniotomie v bdělém stavu s elektrofyziologickou stimulací, intraoperačního ultrazvuku a intraoperační MR. Tato kapitola se bude zabývat vlivem těchto přídatných technik na neurochirurgickou resekci gliomů a bude hodnotit úroveň důkazů pro jejich použití.

Klinická otázka 3

Jaká je nejúčinnější metoda pro optimalizaci provedení maximálně bezpečné resekce gliomu (např. pomocí 5-ALA, awake kraniotomie, intraoperační ultrazvuk, intraoperační MR)?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti podstupující chirurgickou resekci pro gliom (nově diagnostikovaní nebo první operace)
I, C	INTERVENCE A KOMPARACE	<ul style="list-style-type: none"> • Standardní kraniotomie s běžnými technikami (neuronavigace, mikroskop) • Chirurgická resekce vedená: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-ALA (Gliolan) ○ Awake kraniotomie ○ Subkortikální stimulace ○ Kortikální stimulace ○ Bipolární stimulace ○ Monopolární stimulace • Intraoperační ultrazvuk • Intraoperační MR • Endoskopická resekce • BrainPath • MR ablace
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití (OS) • Okraje po radikální resekci (určené pooperačním MR) • Přežití bez progresu (PFS) / čas do progresu

	<ul style="list-style-type: none"> • Neurokognitivní funkce: <ul style="list-style-type: none"> ○ Karnofského skóre ○ Stupnice neurologických funkcí ○ Jazyk <p>Důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • S léčbou související úmrtnost • S léčbou související nemocnost <ul style="list-style-type: none"> ○ Infekce ran • Délka operace <p>Omezený význam: Epilepsie, záchvat</p>
--	--

Doporučení 17–23

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
17. Pokud má pacient na MR přítomnou sytící se lézi podezřelou z high grade gliomu a multidisciplinární tým je názoru, že chirurgická resekce všech sytících se lézí je možná, doporučujeme nabídnout resekci řízenou pomocí zobrazení s kyselinou 5-aminolevulovou (5-ALA), s cílem dosažení maximální resekce již při úvodní operaci.	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
18. Navrhujeme zvážit intraoperační MR, která pomůže dosáhnout chirurgické resekce low grade i high grade gliomu při zachování neurologických funkcí, pokud není MR kontraindikována.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
19. Navrhujeme zvážit intraoperační ultrazvuk, který pomůže dosáhnout chirurgické resekce low grade i high grade gliomu.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
20. Navrhujeme zvážit kromě standardních neuronavigačních technik i traktografii (DTI – diffusion tensor imaging) s cílem minimalizovat poškození funkčně důležitých nervových drah při resekci low grade i high grade gliomu.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
21. Navrhujeme zvážit kraniotomii v bdělém stavu (awake kraniotomie) u pacientů s low grade nebo high grade gliomem s cílem zachovat neurologické funkce.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
22. Navrhujeme zvážit metodu awake kraniotomie pouze se souhlasem informovaného pacienta (příp. příbuzných či pečujících osob).	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
23. Podle potřeby zapojte další specialisty, jako jsou neuropsychologové a logopedi a to před, během a po awake kraniotomii.	DDP		DDP	

Zdroj: NICE² (Pro důkazy a odůvodnění k doporučením viz zdrojový postup.)

Souhrn důkazů

Zahrnuté studie byly randomizované kontrolované studie (RCT) 3. fáze s pacienty před chirurgickou resekci gliomu s nízko-stupňovým nebo vysoko-stupňovým gliomem, případně kombinací. Většina studií použila neuronavigaci vyjma jedné studie s awake kraniotomií. Jednotlivé studie nebylo možné sloučit do meta-analýzy. Přestože bylo identifikováno Cochrane systematické review, byly vzhledem k nedostupnosti meta-analýzy pro doporučení použity čtyři primární RCT studie v něm obsažené.^{99–102} Dále byly nalezeny dvě RCT studie.^{103,104}

5-ALA versus mikrochirurgie při bílém světle

Důkazy nízké až velmi nízké kvality (n = 270) z 1 randomizované kontrolované studie ukázaly, že 5-ALA byla spojena s vyšší mírou kompletní resekce nádoru (RR = 1,80, 95% CI 1,39–2,34) a s delší dobou do progresu (HR = 0,73, 95% CI 0,57–0,93) ve srovnání s mikrochirurgií při bílém světle. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v celkovém přežití mezi léčbami u pacientů ve věku 55 let nebo méně (HR = 1,04, 95% CI 0,64–1,70); u pacientů starších 55 let (HR = 0,73, 95% CI 0,53–1,01) nebo v kombinovaném celkovém přežití (HR = 0,82, 95% CI 0,62–1,08). Mezi oběma skupinami nebyly žádné rozdíly v nežádoucích příhodách stupně 3–4 měřených podle Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (RR = 1,35, 95% CI 0,53–3,43) nebo v riziku vzniku křečí (RR = 2,38, 95% CI 0,3–26,84).

iMR versus neuronavigace

Důkazy velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 49), ve které bylo > 50 % pacientů s gliomem 4. stupně podle WHO, prokázaly, že iMR byla spojena s vyšší mírou kompletní resekce nádoru (RR = 1,14, 95% CI 1,06–1,87) a s delší dobou do progresu ve srovnání s neuronavigací (RR = 1,85, 95% CI 1,02–3,36). Mezi léčebnými rameny nebyly žádné rozdíly v riziku nových nebo zhoršených jazykových deficitů (RR = 1,56, 95% CI 0,29–8,55). Naopak důkazy nízké až střední kvality z 1 RCT, ve které bylo > 50 % pacientů s gliomem stupně 1/2 podle WHO (n = 114) neprokázaly žádné rozdíly mezi iMR a neuronavigací v míře radikální resekce (RR = 0,99, 95% CI 0,81–1,21); přežití bez progresu (HR = 1, 95% CI 0,96–1,04) a nového nebo zhoršeného jazykového deficitu (RR = 0,45, 95% CI 0,18–1,09).

Funkční neuronavigace založená na DTI versus rutinní neuronavigace u gliomů zahrnujících pyramidové dráhy

Důkazy nízké až velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 238) ukázaly, že funkční neuronavigace založená na DTI byla spojena s vyšší mírou kompletní resekce nádoru ve srovnání s rutinní neuronavigací u pacientů s gliomem vysokého stupně (HR = 2,34, 95% CI 1,47–3,72), ale žádný rozdíl v míře kompletní resekce tumoru nebyl pozorován u pacientů s gliomem nízkého stupně (HR = 1,06, 95% CI 0,82–1,38). Pacienti, kteří podstoupili neuronavigaci založenou na DTI, měli delší celkové přežití (HR = 0,57, 95% CI 0,33–1) než ti, kteří podstoupili rutinní neuronavigaci. Ti, kteří podstoupili neuronavigaci založenou na DTI, zaznamenali méně pooperačních problémů s motorickou funkcí (RR = 0,47, 95% CI 0,29–0,77) a zlepšený funkční stav ve srovnání s těmi, kteří absolvovali rutinní neuronavigaci (MD = 12, 95% CI 5,37–18,63).

Operace s neuronavigací versus standardní operace

Velmi nízká kvalita důkazů z 1 randomizované kontrolované studie (n = 55) ukázala, že operace s neuronavigací byla spojena s vyšší mírou kompletní resekce ve srovnání s celkovým odstraněním tumoru (standardní operace) (RR = 1,13, 95% CI 0,85–1,48).

Awake kraniotomie versus operace v celkové anestezii

Důkazy velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 56) neprokázaly žádné rozdíly ve výskytu pooperačního rezidua u pacientů, kteří podstoupili awake kraniotomii, ve srovnání s těmi, kteří podstoupili operaci v celkové anestezii (RR = 1,42, 95% CI 0,64–2,16). Velmi nízká kvalita důkazů ukázala, že nebyly žádné rozdíly v řečové oblasti ani bezprostředně po operaci (RR = 2,08, 95% CI 0,42–10,39), ani 3 měsíce po operaci (RR = 1,56, 95% CI 0,26–6,21). Důkazy velmi nízké kvality ukázaly, že nebyly žádné rozdíly v lézích motorické kůry ani bezprostředně po operaci (RR = 3,64, 95% CI 0,87–8,97), ani po 3 měsících sledování (RR = 1,15, 95% CI 0,51–1,98). Důkazy velmi nízké kvality ukázaly, že pacienti, kteří podstoupili operaci v celkové anestezii, vykazovali vyšší výkonnostní stav (Karnofského index) ve srovnání s těmi, kteří podstoupili awake kraniotomii (MD = -7,80, 95% CI -13,25 až -2,35).

Interpretace důkazů

Autoři zdrojového KDP identifikovali 6 kriticky důležitých výstupů: celkové přežití; poresekční okraje; přežití bez progresu; neurologická funkce měřená podle Karnofského skóre; neurologická funkce měřená na stupnici neurologických funkcí; a výsledky vztahující se k řečovým funkcím. Autorský kolektiv uznal, že je neobvyklé identifikovat 6 výsledků jako „kritických“, ale poznamenal, že v tomto případě bylo vyžadováno všech 6 výsledků, aby bylo zajištěno odstranění celého nádoru (celkové přežití, poresekční okraje a přežití bez progresu, kde je úspěch odstranění nádoru založen na holistické interpretaci všech tří výstupů) za současné absence poškození jakékoliv funkce mozku (neurologické funkce a jazykové schopnosti, které jsou obzvláště důležitým měřítkem neurologických funkcí).

Za důležité označili autoři zdrojového KDP další 3 výstupy (mortalita a morbidita související s léčbou (konkrétně infekce rány) a délka operace). Ty byly definovány jako důležité, protože se jednalo o nepřímá měřítka úspěšnosti operace, přičemž delší a nebezpečnější operace byla brána jako ukazatel pro zvýšení obtížnosti resekce celého viditelného nádoru.

Autoři zdrojového KDP identifikovali 1 výstup nižší důležitosti (kontrola epilepsie/záchvatů). Uznali, že je výstup velmi důležitý pro pacienty s nádory, ale domnívali se, že většina pacientů by akceptovala zvýšení počtu záchvatů výměnou za průměrně delší a kvalitnější život. Nebylo také zdůvodněno, proč by jakákoliv jednotlivá technika měla zhoršit kontrolu záchvatů více než operace samotná.

Kvalita studií

Kvalita důkazů byla hodnocena podle kritérií GRADE. Zahrnuté studie předložily výsledky s důkazy klasifikovanými jako velmi nízké až střední kvality. Hlavním zdrojem zkreslení (bias) byl nedostatek informací o výběru pacientů ve studiích: většina studií uváděla „randomizaci“, ale neposkytla další informace o použité metodě, která mohla vést k předvídatelnému výběru účastníků do každé z léčebných skupin. Dalším běžným zdrojem zkreslení mezi zahrnutými studiemi byl nedostatek zaslepení, ačkoli se to vzhledem k povaze intervencí v takovýchto studiích očekává. Celkově studie také

neposkytly informace o předčasných vyřazeních pacientů, což také odpovídá za velmi nízkou kvalitu důkazů uváděných v některých studiích.

Vzhledem k nízké kvalitě důkazů se autorský tým zdrojového KDP rozhodl vydat slabá doporučení s výjimkou doporučení pro 5-ALA, kde jim vyvinutý ekonomický model umožnil vydat silnější doporučení.

Autoři zdrojového KDP se rozhodli nevydat doporučení pro výzkum, protože důkazy pro 5-ALA byly dostatečně robustní, aby bylo možné učinit doporučení na základě kombinace s ekonomickým modelem. Všechna ostatní doporučení byla v souladu se současnou klinickou praxí.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Autoři zdrojového KDP byli na základě důkazů přesvědčeni, že použití 5-ALA pravděpodobně zlepšilo rozsah resekce tumoru a přežití bez progresu a může také zlepšit celkové přežití, ačkoli účinek nebyl statisticky významný. Zdravotně-ekonomická analýza naznačila, že použití 5-ALA jako doplňku k chirurgické resekci gliomu vysokého stupně by vedlo k efektivnímu využitím zdrojů od plátců zdravotní péče. Diskutovali o tom, že přestože byla kvalita důležitých výsledků ve zmiňovaných studiích nízká, věřili, že studie poskytl dostatek důkazů k vyslovení silného doporučení, protože by nebylo možné zaslepit studie (a to byl významný důvod, proč dostaly některé studie snížené hodnocení); studie proto představovaly nejlepší možný kvalitní důkaz pro tuto intervenci.

Důkazy pro intraoperační MR byly smíšené. Jedna studie prokázala významně zlepšenou míru kompletní resekce a rychlost progresu nádoru. Druhá studie neprokázala vůbec žádnou statistickou významnost pozorovaných rozdílů. Autoři zdrojového KDP diskutovali o tom, zda lze tyto dvě studie sladit, protože metaanalýza nebyla pro tyto výsledky vhodná. Jejich závěr byl takový, že obě studie byly dobře provedeny, a proto je nepravděpodobné, že by výsledky odrážely statistickou náhodu. Tvrdili však, že i dobře provedená studie může mít nulový výsledek, například pokud se operované nádory nenacházejí v místě, kde by MR znamenalo definitivní klinický rozdíl. To vedlo autory k závěru, že je pravděpodobné, že existují okolnosti, kdy by intraoperační MR znamenala signifikantní rozdíl, a proto upřednostnili studii Senft (2011) pro účely těchto doporučení.

Autoři zdrojového KDP neidentifikovali žádné důkazy pro používání intraoperačního ultrazvuku, nicméně si jsou vědomi toho, že mnoho center jej používá místo intraoperační MR. Na základě svých zkušeností dospěli k závěru, že není pravděpodobné, že by byl významný rozdíl mezi vlivem intraoperační MR a ultrazvuku, a že by proto kliničtí lékaři měli nadále používat tu technologii, která jim je dostupná a kterou preferují. Tento závěr je obzvláště důležitý vzhledem k významným investičním nákladům na výměnu intraoperačního ultrazvukového přístroje za intraoperační MR přístroj. Dodali, že intraoperační MR a intraoperační ultrazvuk nejsou „alternativami“. Jde o možnost, jejichž rutinní používání je nutné zvážit s ohledem na skutečnost, že může nastat doba, kdy bude pouze jedna, nebo obě, nebo žádná z těchto modalit prokázána jako nejlepší intraoperační zobrazovací strategie.

Na základě důkazů pro MR a na základě vlastních zkušeností autoři zdrojového KDP dospěli k závěru, že MR a ultrazvuk mají výhody i nevýhody a obě metody mohou být použity k posouzení velikosti nádoru, lokalizace a rozsahu resekce. Je k dispozici málo dat umožňujících vybrat mezi těmito

modalitami, kromě chirurgické preference a místní dostupnosti. Nicméně existuje více dat pro MR ve srovnání s ultrazvukem.

Důkazy ukázaly, že četnost kompletní resekce, celkové přežití a pooperační motorické funkce byly všechny zlepšeny použitím DTI oproti konvenční neuronavigaci. Ačkoliv se dostupné studie soustředily na pyramidovou dráhu, na základě svých zkušeností se autoři zdrojového KDP shodli, že ačkoli DTI není standardizováno na různých platformách MR, může být důležité pro prevenci poškození všech funkčně důležitých traktů.

Přestože důkazy byly omezené, autoři zdrojového KDP uzavírají diskuzi s tím, že důkazy o awake kraniotomii byly v souladu s jejich klinickými zkušenostmi a sice že by může být prospěšná u některých skupin pacientů a škodlivá u jiných. Při projednávání důkazů pro awake kraniotomii popsali, jak je tento postup pro některé pacienty jedním z postupů nejvíce způsobujících úzkost a strach (přestože tato technika byla extrémně účinná při zachování řeči, motoriky a zrakových funkcí). Na základě svých zkušeností diskutovali o tom, jak by bylo možné lépe zvládnout fyzické a psychologické důsledky awake kraniotomie, a to jednak zvážením charakteristik vhodného pacienta a optimalizací managementu ze strany chirurgického týmu. Na základě jejich zkušeností dospěli k závěru, že management awake kraniotomie by neměl být ponechán pouze na anesteziologovi, ale že by měl být zapojen multidisciplinární tým připravující pacienty na tento typ operace, aby se zajistilo, že jeho provedení nebude mít žádné trvalé psychologické důsledky.

Výhody intraoperačního zobrazování spočívají v tom, že lze resekovat větší část nádoru, o čemž se předpokládá, že povede k lepším léčebným výsledkům a sníženému počtu reoperací či jiných léčebných intervencí.

Nevýhody intraoperačního zobrazování spočívají v tom, že může být drahé a časově náročné. U pacienta s mozkovým nádorem může vyvolat úzkost, pokud mu není vše řádně vysvětleno, zvláště pokud se uvažuje o awake kraniotomii.

Celkově však riziko horších výsledků v případě použití neadekvátního zobrazování vedlo autory zdrojového KDP k doporučení maximálního možného využívání zobrazovacích metod, i když se celková úroveň důkazů označuje jako nízká.

2.2. Iniciální operace suspektního low grade gliomu

Low grade gliomy jsou heterogenní skupinou pomalu rostoucích primárních mozkových nádorů (WHO grade 1 a 2), tvoří asi 20–30 % všech gliomů. Medián celkového přežití u této diagnózy kolísá v závislosti na množství prognostických faktorů zahrnujících věk v době diagnózy, celkový stav pacienta a histologický podtyp tumoru. Grade 1 gliomy u dospělých jsou různorodou skupinou tumorů, které mohou zůstat po dlouhou dobu stacionární. Jejich léčba je často určována dle symptomatologie (kontrola epileptických záchvatů).

Autoři zdrojového KDP se shodují, že je všeobecná shoda pro co nejdřívější resekci maximální možné části tumoru, což pravděpodobně vede k lepším celkovým léčebným výsledkům. Nicméně neurochirurgický výkon je sám o sobě rizikový a přesné načasování operace, kdy benefity operace

převažují nad jejími riziky, není jednoznačně definované. Správné načasování operace je komplikováno množstvím faktorů.

Z pohledu tvorby doporučení se jedná o složitou otázku, protože problematika operace low grade gliomů nebyla nikdy formálně hodnocena v prospektivní randomizované studii. Pacienti a poskytovatelé léčebné péče tak balancují možnost případného prodloužení přežití, ale za cenu rizika permanentního neurologického deficitu.

Klinická otázka 4

Jaké je optimální načasování a optimální rozsah resekce u suspektního low grade gliomu?

P	POPULACE/PACIENT	Dospělý pacient (nad 16 let) se suspektním low grade gliomem dle zobrazovacích metod, u kterého je možná resekce nebo biopsie
I	INTERVENCE	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsie / obrazem navigovaná biopsie • Subtotální (parciální) resekce • Totální (radikální) resekce
C	KOMPARACE	<ul style="list-style-type: none"> • Vzájemné srovnání uvedených intervencí • Aktivní sledování (bez operace/biopsie)
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Přežití bez progresse/progression free survival (PFS) • Kontrola epilepsie • Neurologický stav <p>Důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití/overall survival (OS) • Doba do dediferenciace tumoru (z low grade gliomu do high grade gliomu) • Se zdravím asociovaná kvalita života <p>Výstupy menšího významu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Operační mortalita (peroperační a v období 30 dnů po operaci).

Doporučení 24–28

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
24. Neurochirurgická odbornost v multidisciplinárním týmu by měla mít možnost nabídnout: <ul style="list-style-type: none"> • awake kraniotomii, tzv. operaci s bdělou fází s možností testování řečového centra a dalších funkčně důležitých center a • intraoperační neurofyziologický monitoring a • přístup k neuroradiologické podpoře a • intraoperační zobrazení. 	DDP		DDP	
25. Navrhujeme zvážit chirurgickou resekci jako součást úvodní léčby (do 6 měsíců od radiologické diagnózy) s cílem: <ul style="list-style-type: none"> • získat histologickou a molekulární diagnózu a 	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?

<ul style="list-style-type: none"> po diskusi o možném rozsahu (na multidisciplinárním týmu, s pacientem a jeho příbuznými) odstranit co možná největší část nádoru. 				
26. Pokud chirurgická resekce není vhodná, navrhujeme zvážit biopsii k získání vzorku pro histologické vyšetření a molekulární diagnostiku.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
27. Navrhujeme zvážit aktivní sledování bez histologické verifikace u lézí s radiologickými rysy typickými pro nádory velmi nízkého stupně malignity, například DNET (dysembryoplastický neuroepiteliální nádor) nebo gliom optické dráhy.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
28. Pokud pacienti na aktivním sledování vykazují známky radiologické nebo klinické progresy onemocnění navrhujeme prodiskutovat to na setkání multidisciplinárního týmu a zvážit : <ul style="list-style-type: none"> chirurgickou resekci, nebo biopsii, pokud chirurgická resekce není možná. 	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?

Zdroj: NICE² (Pro důkazy a odůvodnění k doporučením viz zdrojový postup.)

Souhrn důkazů

Doporučení byla založena na observačních studiích: tři z USA,^{105–107} dvě z Německa,^{108,109} jedna z Francie¹¹⁰ a jedna z Číny.¹¹¹ Populace ve všech sedmi studiích zahrnovala pacienty s potvrzeným gliomem 2. stupně (tedy ne suspektním gliomem nízkého stupně dle protokolu). Studie pro suspektní gliom nízkého stupně nebyly nalezeny.

Lokální excize/biopsie vs. aktivní sledování

Jedna observační studie (n = 988) poskytla důkazy velmi nízké kvality ukazující signifikantně kratší celkové přežití u pacientů bez operačního výkonu (HR 1,69; 95%CI 1,15–2,48).

Subtotální resekce vs. aktivní sledování (bez operace/biopsie)

Jedna observační studie (n = 3197) poskytla důkazy velmi nízké kvality ukazující signifikantně kratší celkové přežití u pacientů bez operačního výkonu ve srovnání s pacienty absolvujícími subtotální resekci (HR 1,32; 95%CI 1,14–1,53).

Lokální excize/biopsie vs. subtotální resekce

Jedna observační studie (n = 1107) poskytla důkazy velmi nízké kvality neprokazující žádný rozdíl v celkovém přežití u pacientů léčených lokální excizí/biopsií ve srovnání s pacienty podstupující subtotální resekci (HR 1,21; 95%CI 0,83–1,76). Jiná observační studie (n = 86) poskytla důkazy velmi nízké kvality prokazující žádný rozdíl v PFS (HR 0,87; 95%CI 0,31–2,43), resp. delší PFS u pacientů po subtotální resekci (HR 0,23; 95%CI 0,11–0,49). Dvě udávaná PFS souvisí s rozdílnou klasifikací elokventních oblastí mozku použitou v rámci multivariační analýzy PFS.

Dvě observační studie (n = 1018) poskytly důkazy velmi nízké kvality ukazující signifikantně delší přežití do maligní progresy (malignant PFS) u pacientů absolvujících subtotální resekci ve srovnání s pacienty podstupující pouze lokální excizi/biopsii (HR 0,35; 95% CI 0,15–0,82 a HR 0,43; 95 CI 0,35–0,53).

Lokální excize/biopsie vs. totální resekce

Jedna observační studie (n = 1383) poskytla důkazy velmi nízké kvality neukazující žádný rozdíl v celkovém přežití u pacientů podstupujících lokální excizi/biopsii ve srovnání s pacienty absolvujícími radikální resekci (HR 1,6; 95%CI 0,73–1,54). Jiná observační studie (n = 73) poskytla důkazy velmi nízké kvality ukazující delší PFS u pacientů po radikální resekci (ve dvou analýzách; HR 0,22; 95%CI 0,07–0,73 a HR 0,04; 95% CI 0,02–0,1). Dvě observační studie (n = 842) poskytly důkazy velmi nízké kvality ukazující signifikantně delší přežití do maligní progresse (malignant PFS) u pacientů po radikální resekci (HR 0,05; 95% 0,02–0,15 a HR 0,22; 95% CI 0,16–0,32).

Subtotální vs. totální resekce

Dvě observační studie (n = 3340) poskytly důkazy velmi nízké kvality neukazující žádný rozdíl (HR 0,78; 95% CI 0,53–1,16), respektive delší celkové přežití u pacientů po radikální resekci ve srovnání s pacienty, kteří absolvovali subtotální resekci (HR 0,72; 95%CI 0,6–0,85).

Dvě observační studie (n=1074) poskytly důkazy velmi nízké kvality ukazující žádný rozdíl (HR 0,93; 95%CI 0,74–1,15), respektive delší PFS u pacientů po radikální resekci ve srovnání s pacienty, kteří absolvovali subtotální resekci (HR 0,44; 95%CI 0,27–0,72).

Jedna observační studie (n = 243) poskytla důkazy velmi nízké kvality ukazující signifikantně nižší četnost nového neurologického deficitu u pacientů absolvujících radikální resekci (HR 0,47; 95%CI 0,25–0,9).

Biopsie vs. parciální resekce

Jedna observační studie (n = 1046) poskytla důkazy velmi nízké kvality ukazující signifikantně delší přežití bez maligní progresse (malignant PFS) u pacientů absolvujících parciální resekce ve srovnání s pacienty léčenými pouze biopsií (HR 0,68; 95% CI 0,58–0,8).

Subtotální resekce/biopsie vs. totální resekce

Jedna observační studie (n = 571) poskytla důkazy velmi nízké kvality ukazující signifikantně delší celkové přežití (HR 0,61; 95%CI 0,43–0,87) a PFS u pacientů absolvujících totální resekci ve srovnání s pacienty léčenými subtotální resekci/biopsií (HR 0,45; 95% CI 0,35–0,58).

Interpretace důkazů

Kategorizace výstupů klinických studií

Autoři zdrojového KDP identifikovali 3 nejvýznamnější výstupy hodnocení: přežití bez progresse (PFS), kontrolu epileptických záchvatů a neurologický funkční stav (např. objektivizovaný pomocí Neurological Function scale nebo NIH stroke scale). Tyto výstupy byly vybrány jako ty nejdůležitější, které jsou zvažovány při rozhodování, zda indikovat operační výkon, nebo ne. PFS je preferováno před celkovým přežitím (OS), protože je považováno za více tumor specifickou proměnnou.

Autoři zdrojového KDP dále identifikovali další tři významné cíle – celkové přežití, dobu do nádorové dediferenciace do vyššího grade a se zdravím asociovanou kvalitu života. Tyto proměnné nebyly kategorizovány jako kritické, protože jsou výrazně ovlivněny dalšími faktory, které jsou mimo kontrolu ošetřujícího lékaře. Ve vztahu ke kvalitě života asociované se zdravím nebyly identifikovány žádné důkazy podporující nějaký konkrétní léčebný postup.

Operační mortalita byla identifikována jako výstup s limitovanou důležitostí. Jde sice o důležitou proměnnou při zvažování rizika operačního výkonu, ale není často tumor specifická. Ve vztahu k operační mortalitě nebyly identifikovány žádné důkazy podporující nějaký konkrétní léčebný postup.

Kvalita studií

Kvalita studií byla hodnocena dle GRADE kritérií. Zahrnuté studie byly velmi nízké kvality. Autoři zdrojového KDP diskutovali, nakolik se doporučení z identifikovaných studií shodují s jejich klinickou zkušeností a shodli se, že jsou přítomny mezery v důkazech hodnotících různé molekulární a histologické profily nádorů ve vztahu k odpovědi na resekci nebo biopsii.

Obecně řečeno, autoři si jsou vědomi, že většina studií byla realizována v době, kdy nebylo běžné molekulární profilování gliomů a v době, kdy i histopatologické profilování nebylo tak rozvinuté jako v současné době. Autoři předpokládají zlepšení kvality důkazů s tím, jak budou publikovány recentní studie a jsou přesvědčeni, že recentně léčené kohorty pacientů budou dosahovat celkově lepších léčebných výsledků v porovnání se staršími studii.

Autoři zdrojového KDP zastávají názor, že ačkoli jsou dostupné důkazy nízké kvality a validnější data by poskytly prospektivní srovnávací studie, je v současnosti doporučeno zvážit provedení resekce nebo biopsie, mimo jiné také pro důležitost molekulární diagnostiky, jak je diskutováno dále, např. v části „2.4. Léčba nově diagnostikovaného high grade gliomu po operaci nebo pokud operace není možná (nebo byla odmítnuta)“. Diskutovali skutečnost, že nejsou žádné důkazy stran načasování operačního výkonu, ale že jejich zkušenosti naznačují, že neexistuje žádný přínos z dlouhé prodlevy mezi diagnózou a operačním výkonem. Doporučují tedy provést operační výkon do 6 měsíců od zjištění suspektní nádorové intrakraniální léze, což je doba dostatečná také pro eventuální konzultace jiných léčebných možností včetně využití možnosti second opinion.

Autoři se rozhodli neformulovat žádná doporučení stran výzkumných témat týkajících se rozsahu resekce u gliomů, neboť jsou přesvědčeni, že je jejich klinický konsensus dostatečně zakotven a je nepravděpodobné, že by takový výzkum změnil doporučení pro praxi.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Autoři zdrojového KDP diskutovali nutnost expertního zapojení neurochirurgických center majících zkušenosti s operacemi gliomů. Především v případě low grade gliomů je nutné referovat pacienty do velkoobjemových center s adekvátním vybavením a zkušeností neurochirurgů.

Byli přesvědčeni, navzdory nízké kvalitě dostupných důkazů, že resekce gliomů zlepšuje celkové přežití a přežití bez progresu. Častým klinickým odhadem množství tumoru, jehož resekce je spojena s jednoznačným benefitem pro pacienta, je objem okolo > 80–90 %, i když přesná hodnota není známa. Celkově lze uzavřít, že resekce by měla být vždy zvažována a samotná biopsie by měla být indikována pouze v případě, že resekce není možná. Pokud však resekce není možná, samotná biopsie pravděpodobně zlepší výsledky ve srovnání s aktivním sledováním, mimo jiné i díky možnosti stanovení IDH profilu, který má důležitou prognostickou hodnotu.

Autoři zdrojového KDP si byli vědomi absence silných důkazů o tom, že bezprostřední, akutní resekce zlepšuje léčebné výsledky, nicméně na základě jejich klinické zkušenosti uzavírají, že je v případě low

grade gliomů příliš riskantní ponechat pacienta delší dobu bez léčby. Doporučením je tedy zahrnutí neurochirurgického výkonu do léčby během šesti měsíců.

Důkazy o tom, jaký typ nádoru je obzvláště vhodný k resekci ve srovnání s aktivním sledováním, jsou nízké kvality. U velmi málo rizikových nádorů mohou převážit rizika operace nad aktivním sledováním. Nicméně jen málo druhů nádorů může být takto označeno pouze na základě zobrazovacích metod (například nádory DNET nebo gliomy zrakových nervů) a u ostatních nádorů je nutné vyšetření histologických a molekulárních podtypů ke zhodnocení rizika dediferenciace, což znamená, že je nutná resekce/biopsie, jakmile je to možné.

Výhodou včasné a agresivní resekce low grade gliomu je dřívější kontrola tumoru před jeho eventuální dediferenciací, což může být asociováno s delší dobou přežití a lepší kvalitou života. Chirurgie je navíc jediným způsobem, jak získat vzorek nádoru pro molekulární a histologické subtypování (zejména stav IDH). Jakmile je znám podtyp nádoru, může být lékař schopen přesněji diskutovat o prognóze nebo změnit doporučení další léčby. Znalost prognózy může mít pro člověka s nádorem významný přínos pro kvalitu života, zatímco úprava rozhodnutí o léčbě na základě optimálních prognostických molekulárních informací by měla zlepšit délku a kvalitu života. Tato výhoda platí, i když je nádor pouze biotován nebo je resekce parciální.

Slabé stránky resekce jsou obecně spojeny s riziky chirurgického zákroku, ale zahrnují také náklady na operaci a celkovou zátěž pro pacienta s nádorem mozku. I samotná biopsie stále nese určitá rizika, včetně rizika alterace neurologických funkcí i finanční náklady. Někteří pacienti mohou preferovat neznalost histologického a molekulárního profilu jejich nádoru, pokud jejich znalost neovlivní další léčebné doporučení.

2.3. Pooperační management nově diagnostikovaných low grade gliomů

Nově dle WHO klasifikace nádorů CNS 2021: Oligodendrogliom, IDH-mutovaný s kodelecí 1p/19q, CNS WHO grade 2 a astrocytom, IDH-mutovaný, CNS WHO grade 2

Přestože jsou low grade gliomy diagnostikovány poměrně zřídka, vyskytují se převážně u mladších lidí a se zlepšením dlouhodobého přežití nabývá v jejich managementu na významu kvalita života. Všechny typy protinádorové terapie mozkových nádorů mají potenciální akutní a pozdní toxicitu. Lékaři tak musí vyvážit možnost prodloužení přežití s rizikem nežádoucích účinků a snažit se minimalizovat dlouhodobý dopad na fyzické a kognitivní schopnosti a na psychickou pohodu onkologických pacientů.

Léčba low grade gliomu zůstává kontroverzní, s velkými odchylkami v praxi jednotlivých pracovišť. Mezi oblastmi, které jsou nejvíce kontroverzní, patří role a načasování radioterapie a chemoterapie a dále otázka celkového načasování onkologické pooperační léčby, tedy zda má pacient podstoupit agresivnější léčbu, včetně eventuálně opakované chirurgické intervence, nebo zvolit pozdější intervenci, především u pacientů s lepší prognózou.

Se zavedením nové WHO klasifikace nádorů CNS z roku 2021⁷ dochází k významným změnám. Na základě průkazu molekulárních biomarkerů se přesouvají některé sporné jednotky morfologicky vyhlížejících adultních low grade gliomů mezi high grade gliomy a měly by takto být léčeny, viz kapitola

Integrovaná diagnostika difuzních gliomů. Výsledky molekulárně-genetické analýzy jsou tak nadřazeny nad morfoloogickým obrazem.

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

Klinická otázka 5

Jaká je optimální pooperační léčba (sledování, operace, radioterapie, chemoterapie, nebo kombinovaná léčba) u histologicky verifikovaného low grade gliomu?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s nově histologicky prokázaným low grade gliomem (stupeň 1 a 2), kteří podstoupili operaci (resekci nebo biopsii)
I	INTERVENCE	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivní sledování • Chirurgie • Radioterapie • Chemoterapie • Kombinovaná léčba zahrnující kombinace výše uvedených (včetně samotného záření, versus záření a chemoterapie, versus chemoterapie samotná)
C	KOMPARACE	Jakékoliv z výše zmíněných intervencí
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití (OS) • Kognitivní funkce • Neurologické funkce (měřeno dle Neurological Function Scale nebo NIH stroke scale) <p>Další důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se zdravím asociovaná kvalita života • Přežití bez progresu (PFS) • Kontrola epileptických záchvatů • Pozdní toxicita stupně 3 nebo 4 (po 3 měsících)

Doporučení 29–33

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
29. Doporučujeme po operaci nabídnout radioterapii následovanou až 6 cykly chemoterapie PCV (prokarbazin, CCNU [lomustin] a vinkristin) pacientům, kteří: <ul style="list-style-type: none"> • mají kodelci 1p/19q, IDH-mutovaný low grade gliom (oligodendrogliom) a 	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑

<ul style="list-style-type: none"> jsou ve věku kolem 40 let nebo více nebo mají reziduální nádor na pooperační MR. <p><i>Viz poznámka.</i></p>				
<p>30. Po operaci navrhujeme zvážit radioterapii následovanou až 6 cykly chemoterapie PCV u pacientů, kteří:</p> <ul style="list-style-type: none"> nemají kodelecí 1p/19q, ale mají IDH-mutovaný low grade gliom (astrocytom) a jsou ve věku kolem 40 let nebo více nebo mají reziduální nádor na pooperační MR. <p><i>Viz poznámka.</i></p>	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
<p>31. Navrhujeme zvážit aktivní sledování* u pacientů ve věku kolem 40 let nebo méně s IDH-mutovaným low grade gliomem, kteří po operaci nemají žádný reziduální nádor na MR.</p>	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
<p>32. Navrhujeme zvážit radioterapii následovanou až 6 cykly chemoterapie PCV pro pacienty s IDH-mutovaným low grade gliomem, kteří nepodstoupili radioterapii dříve, pokud mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> progredující onemocnění při radiologickém sledování nebo obtížně kompenzovatelné epileptické záchvaty. <p><i>Viz poznámka.</i></p>	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
<p>33. Při indikaci radioterapie pacientům s IDH-mutovaným low grade gliomem doporučujeme nepodávat dávku záření vyšší než 54 Gy při dávce 1,8 Gy na frakci.</p>	⊕⊕⊕⊕	„do not use“	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Zdroj: NICE² (Pro důkazy a odůvodnění k doporučením viz zdrojový postup.)

* Jedná se o pravidelnou klinickou a radiologickou kontrolu osob s mozkovým nádorem nebo mozkovými metastázami, které v současné době nepodstupují léčbu onkologického onemocnění.

Poznámka: U pacientů s předpokládanou intolerancí režimu PCV lze zvážít temozolomid. (Doplňuje doporučení 29, 30 a 32.)⁴

Souhrn důkazů

Zahrnuto bylo 12 randomizovaných kontrolovaných studií (RCT)^{112–123} fáze 3 s pacienty s histologicky potvrzeným nízkostupňovým gliomem (1. a 2. stupně dle WHO) po chirurgické resekci nebo biopsii. Intervence zahrnovaly radioterapii a chemoterapii. Nebyla nalezena žádná studie s aktivním monitoringem.

RT + CCNU (lomustin) versus RT

Důkazy velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 54) neukázaly žádný rozdíl v celkovém přežití mezi radioterapií v kombinaci s lomustinem a radioterapií samostatnou u dospělých pacientů s histopatologicky verifikovanou diagnózou low grade gliomu.

RT s nízkou dávkou (45 Gy) oproti RT s vysokou dávkou (59,4 Gy)

Důkazy nízké až velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 343) ukázaly, že není rozdíl mezi nízkodávkovou radioterapií (45 Gy) a vysokodávkovou radioterapií (54,9 Gy) v celkovém přežití (relativní riziko (RR) = 1,19, 95% CI 0,89–1,60) a v přežití bez progresu (RR = 1,14, 95% CI 0,89–1,45).

Subanalýza této kohorty ukázala významný nárůst únavy a nespavosti bezprostředně po radioterapii, větší narušení volnočasových aktivit a chudší emoční fungování 7–15 měsíců po randomizaci u těch pacientů, kteří absolvovali radioterapii s vysokými dávkami, ve srovnání s radioterapií s nízkými dávkami. Žádné jiné významné rozdíly u zbývajících oblastí hodnocení kvality života nebyly mezi oběma rameny nalezeny.

RT s nízkou dávkou (50,4 Gy) oproti RT s vysokou dávkou (64,8 Gy)

Důkazy nízké až velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 203) prokázaly významný rozdíl v přežití (RR = 0,37, 95% CI 0,16–0,85) a v době do progresu (RR = 0,60, 95% CI 0,36–0,99) u pacientů, kteří dostávali radioterapii s nízkými dávkami (50,4 Gy), ve srovnání s ramenem, které bylo léčeno vysokodávkovou radioterapií (64,8 Gy) s mediánem sledování 2 roky. Po 5 letech sledování nebyly zaznamenány žádné rozdíly v přežití (RR = 0,86, 95% CI 0,63–1,18) a době do progresu (RR = 1,11, 95% CI 0,8–1,54) mezi dospělými, kteří dostávali radioterapii s uvedenými nízkými dávkami, ve srovnání s těmi, kteří dostávali radioterapii s uvedenými vysokými dávkami. Žádné rozdíly nebyly pozorovány mezi oběma léčebnými rameny pro toxicitu (stupeň 3, 4 a 5) (RR = 0,79, 95% CI = 0,58–1,05).

Subanalýza tohoto vzorku (n = 97 dospělých pacientů, u kterých byly k dispozici výchozí údaje z hodnocení kognitivních funkcí pomocí MMSE) neukázala žádné rozdíly v kognitivních funkcích u pacientů, kteří podstoupili radioterapii s nízkými dávkami (50,4 Gy), ve srovnání s těmi, kteří byli v rameni s vysokou dávkou radioterapie (64,8 Gy). 76 %, 89 % a 89 % dospělých mělo stabilní skóre MMSE po jedno, dvou a pěti letech po léčbě. Dospělí pacienti s abnormálním vstupním skóre měli větší pravděpodobnost zlepšení kognitivních schopností po radioterapii. Podskupina těchto dospělých (n = 20) byla prospektivně hodnocena na počátku (před radioterapií) a následně v 18měsíčních intervalech rozsáhlou baterií psychometrických testů [MMSE; Wechslerův revidovaný test pro dospělé Intelligence Scale-Revised (WAIS-R); poslechový test slovního učení (AVLT); Bentonův Test vizuální retence (BVRT) a Trail-Making Test (TMT)]. Analýzy těchto testů naznačovaly stabilní kognitivní funkce u dospělých, kteří dostávali nízké dávky (50,4 Gy) radioterapie i u těch, kteří dostali vysokodávkovou radioterapii (64,8 Gy).

Časná (do 8 týdnů po operaci) versus odložená RT

Důkazy střední až velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 290) ukázaly zlepšení času do progresu u těch pacientů, kteří absolvovali radioterapii do 8 týdnů po operaci, ve srovnání s těmi, kteří dostali odloženou radioterapii (při progresi) při pětiletém sledování (HR = 0,71, 95% CI 0,52–0,97) a při 7,8letém sledování (poměr rizik (HR) = 0,59, 95% CI 0,45–0,77). Celkově nebyly mezi léčebnými rameny žádné rozdíly v pětiletém celkovém přežití (HR = 1,04, 95% CI 0,61–1,77) nebo v 7,8letém celkovém přežití (HR = 0,97, 95% CI 0,71–1,33).

RT + PCV versus RT samotná

Důkazy střední až velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 251) ukázaly, že pacienti, kteří absolvovali radioterapii v kombinaci s PCV, měli delší celkové přežití (HR = 0,59, 95% CI 0,42–0,83) a přežití bez progresu (HR = 0,50, 95% CI 0,36–0,69) než ti, kteří podstoupili samotnou radioterapii.

U dospělých pacientů s astrocytmem WHO stupně 2 ($n = 65$) nebyly mezi léčebnými rameny žádné rozdíly v celkovém přežití (HR = 0,73, 95% CI 0,4–1,33) nebo přežití bez progresu (HR = 0,58, 95% CI 0,33–1,02). Dospělí pacienti s WHO grade 2 oligodendrogliomem ($n = 107$), kteří dostávali radioterapii a PCV, měli delší celkové přežití (HR = 0,43, 95% CI 0,23–0,80) a přežití bez progresu (HR = 0,36, 95% CI 0,21–0,62) ve srovnání s těmi, kteří podstoupili samotnou radioterapii. Dospělí s oligoastrocytmem WHO stupně 2 ($n = 79$), kteří podstoupili radioterapii a PCV, měli delší celkové přežití (HR = 0,56, 95% CI 0,32–0,98) a přežití bez progresu (HR = 0,52, 95% CI 0,3–0,9) ve srovnání s těmi, kteří dostávali samotnou radioterapii. Dospělí s IDH1 132H mutací ($n = 125$), kteří podstoupili radioterapii a PCV, měli delší celkové přežití (HR = 0,42, 95% CI 0,2–0,88) a přežití bez progresu (HR = 0,32, 95% CI 0,17–0,6) ve srovnání s těmi, kteří podstoupili pouze radioterapii.

Důkazy velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie ($n = 125$) neukázaly žádné rozdíly v poklesu MMSE od výchozí hodnoty do roku 1, 2, 3, a 5 po léčbě u těch, kteří absolvovali radioterapii v kombinaci s PCV, ve srovnání s těmi, kteří podstoupili samotnou radioterapii.

TMZ versus RT

Důkazy nízké až velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie ($n = 477$) neukázaly žádné rozdíly v přežití bez progresu (HR = 1,16, 95% CI 0,9–1,5) mezi těmi, kteří dostali temozolomid, nebo radioterapii. Rozdíly v přežití bez progresu nebyly pozorovány ani mezi léčebnými rameny u pacientů s IDHmt/1p/19q codel ($n = 104$; HR = 1,04, 95% CI 0,56–1,93) a IDHwt ($n = 49$; HR = 0,67, 95% CI 0,34–1,32). Pro ty s IDHmt/non-codel, kteří dostali radioterapii, bylo přežití bez progresu delší ve srovnání s těmi, kteří dostávali temozolomid (HR = 1,86; 95% CI 1,21–2,86).

Důkazy střední kvality z 1 randomizované kontrolované studie ($n = 477$) prokázaly, že globální skóre kvality života bylo vyšší u těch, kteří dostávali temozolomid, kdy skóre vrcholila 3 měsíce po léčbě, ale do 24 měsíců po intervenci nebyl žádný rozdíl ve skóre mezi oběma skupinami.

Důkazy nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie ($n = 447$) ukázaly, že MMSE skóre zůstalo v průběhu času stabilní, přičemž klinicky významný rozdíl byl pozorován pouze ve 3 měsících ve prospěch těch, kteří dostávali temozolomid.

Interpretace důkazů

Kategorizace výstupů klinických studií

Cílem tohoto přehledu bylo identifikovat optimální léčbu histologicky prokazaného low grade gliomu. Autoři zdrojového KDP určili 3 výstupy jako kritické: celkové přežití, kognitivní funkce a neurologické funkce. Jako důležité výsledky autoři zdrojového KDP označili se zdravím spojenou kvalitu života, přežití bez progresu, kontrolu epileptických záchvatů a toxicitu stupně 3 až 4, což jsou všechno nepřímá měřítka úspěchu intervence.

Kvalita studií

Důkazy se skládaly z 12 randomizovaných kontrolovaných studií od šesti různých kohort pacientů s nově diagnostikovaným low grade gliomem (WHO stupeň 1 a 2). Tyto studie zkoumaly celkové přežití, dobu do progresu, kvalitu života a toxicitu. Kvalita důkazů podle stupnice GRADE se pohybovala od velmi nízkých po střední. Hlavními zdroji zkreslení bylo nedostatečné zaslepení hodnotitelů výsledků a účastníků (s výjimkou objektivních výsledků, jako je například celkové přežití, jejichž validita nebyla

snížena navzdory absenci zaslepení) a nedostatečné informování o zaslepení studií. Autoři zdrojového KDP uznali kvalitu důkazů, s tím, že je očekávatelné, že tyto studie podléhají zkreslení vzhledem k povaze léčby, kterou nebylo možné zaslepit.

Autoři zdrojového KDP uvážili, že většina zmiňovaných studií vychází z tehdejších možností histopatologické klasifikace nádorů, protože byly provedeny před současným pochopením důležitosti molekulárních podtypů nádorů a integrované diagnostiky. Poznamenali, že zatímco histologické hodnocení je užitečné, molekulární podtypy jsou těsněji spojeny s prognózou (korelující s biologickým chováním nádoru) a v důsledku toho mají důležité důsledky pro léčbu pacienta. Většina důkazů se týkala gliomů WHO stupně 2 se studii provedenými před rokem 2002, které zahrnovaly smíšené gliomy WHO stupně 1 a 2.

Autoři zdrojového KDP rozhodli, že navzdory zdrojům zkreslení a skutečnosti, že studie neuvažovaly nejmodernější způsob kategorizace low grade gliomů, se jedná o stále dostatečně robustní důkazy, aby na nich byla založena konkrétní doporučení. Bylo to proto, že nebylo možné provádět studie zaslepeným způsobem, a tím pádem bylo vhodné použít klinickou odbornost autorů zdrojového KDP k interpretaci výsledků.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Důkazy ukázaly, že u vysoce rizikových low grade gliomů poskytuje radioterapie (54 Gy podána ve 30 frakcích po 1,8 Gy) následovaná PCV významné prodloužení celkového přežití a čas do progresu ve srovnání se samotnou radioterapií. Tento celkový efekt je největší u pacientů s kodelecí 1p/19q a mutací IDH (oligodendrogliom), nicméně autoři zdrojového KDP dodali, že ve studii nebylo možné spolehlivě posoudit stav 1p/19q, na kterém bylo toto tvrzení založeno. Kritéria pro zařazení do studie, na kterých byla založena tato doporučení, jsou: pacient mladší 40 let s reziduálním onemocněním nebo starší 40 let s reziduálním onemocněním, nebo bez něj na pooperačním vyšetření MR. Autoři zdrojového KDP se nedomnívali, že by mohli rozšířit důkazy na další podskupiny. Dospěli k závěru, že největší prospěch z tohoto aktivního přístupu byl pravděpodobně pozorován, když byla přítomna kodelece 1p/19q, ale ukazuje se, že je zde také přínos pro nekodeletované nádory za předpokladu, že došlo k mutaci IDH, a proto byla vytvořena dvě doporučení o různé síle.

Na základě jejich zkušeností dospěli autoři zdrojového KDP k závěru, že u osob mladších 40 let s low grade gliomem a mutací IDH bez reziduálního tumoru na pooperační MR je méně pravděpodobné, že budou mít prospěch z okamžité léčby, a měly by být aktivně monitorovány pomocí pravidelných vyšetření zobrazovacími metodami a klinického hodnocení k identifikaci progresu nádoru. To je rovnováha mezi iatrogením poškozením pacienta a rizikem transformace (dediferenciace) tumoru.

Na základě středně kvalitních důkazů ukazujících delší dobu do progresu nádoru, kontrolu zlepšení záchvatů a zlepšenou neurologickou funkci autoři doporučují radioterapii následovanou PCV u pacientů s progredujícím onemocněním na zobrazovacích metodách, kteří neabsolvovali radioterapii již dříve.

Autoři zdrojového KDP diskutovali studie, které se zabývaly různými režimy radioterapie. Dospěli k závěru, že důkazy na toto téma je extrémně obtížné interpretovat, protože tyto dvě studie vykazují protichůdné výsledky (vysoká dávka lepší ve srovnání 50,4 Gy oproti 64,8 Gy a horší ve srovnání 45,0 Gy versus 59,4 Gy). Vyvodili závěr, že vyšší dávky radioterapie (59,4 Gy až 64,8 Gy) nezlepší přežití ve

srovnání s nižší dávkou radioterapie (45 Gy až 50,4 Gy) na základě celkových výsledků napříč oběma skupinami v každé studii. Bylo to však založeno na jejich zkušenostech, stejně jako na důkazech. Nicméně studie zkoumající radioterapii následovanou PCV ukázala nejvýznamnější přínos napříč použitými výsledky u léčby 54 Gy. Z tohoto důvodu se autoři rozhodli vydat doporučení – omezit dávku na maximálně 54 Gy pro low grade gliomy s mutací IDH.

Low grade gliomy jsou pomalu rostoucí nádory. Časem se však většina transformuje na high grade gliomy, a proto intervence u low grade gliomů mají za cíl oddálit rozšíření a transformaci nádoru. V důsledku toho se autoři zdrojového KDP domnívali, že low grade gliomy s prognózou blíže k typickému gliomu stupně 3 budou mít prospěch z radioterapie následovanou PCV, protože dřívější intervence je spojena s prodloužením doby do progresu (s ohledem na radioterapii do 8 týdnů po operaci versus pozdější radioterapii). Kromě toho může pomoci zlepšit kontrolu záchvatů. Jedna z možných negativních stránek této volby léčby spočívá v tom, že radioterapie může z dlouhodobého hlediska vyvolat stálý kognitivní deficit. Autoři zdrojového KDP však usuzují, že přínosy v celkovém přežití tuto újmu kompenzují.

U osob s příznivějšími prognostickými faktory autoři zdrojového KDP usoudili, že je vhodný postup aktivního sledování. Hlavní výhodou je, že lidé se mohou cítit dobře po delší dobu bez jakýchkoliv příznaků a aktivní sledování nebude do toho zasahovat. To znamená, že lidé nejsou vystaveni potenciálnímu riziku radiačně indukovaného kognitivního poklesu, sekundárnímu nádoru a dalších pozdních vedlejších účinků. Nicméně potenciální riziko je, že nádor může významně růst a pacient by pak potřeboval intervence pro větší lézi, které mají větší riziko kognitivních problémů. Kromě toho optimální frekvence monitorování nádoru není stanovena, protože se individuálně liší.

2.4. Léčba nově diagnostikovaného high grade gliomu po operaci nebo pokud operace není možná (nebo byla odmítnuta)

Dle WHO klasifikace nádorů CNS 2021 spadá pod high grade gliom: Oligodendrogliom IDH-mutovaný s kodelecí 1p/19q, CNS WHO grade 3; Astrocytom, IDH-mutovaný, CNS WHO grade 3; Astrocytom, IDH-mutovaný, CNS WHO grade 4; Glioblastom IDH-wildtype, CNS WHO grade 4 (glioblastomiu je věnována následující podkapitola)

Úvodem této kapitoly musí autoři tohoto KDP konstatovat, že základní léčebnou modalitou u pacientů s nově diagnostikovaným high grade gliomem je operace. Základní aspekty operační léčby low grade gliomů jsou shodné s operativou high grade gliomů. Jednotlivé části kapitoly 2.1 (např. části popisující význam použití 5-ALA) jsou platné také pro operace high grade gliomů. Problematika operačního výkonu u low grade gliomů byla autory zdrojového KDP detailně zpracována v samostatné kapitole nejspíš také z toho důvodu, že je operace v případě low grade gliomů u velké části pacientů na dlouhou dobu jedinou léčebnou intervencí.

Se zavedením nové WHO klasifikace nádorů CNS z roku 2021⁷ dochází k významným změnám v diagnostice a s ní souvisejícími doporučeními v terapii tohoto typu gliomů. Na základě průkazu molekulárních biomarkerů se přesouvají některé sporné jednotky morfoloogicky vyhlížejících adultních low grade gliomů mezi high grade gliomy a měly by být takto léčeny. Výsledky molekulárně-genetické analýzy jsou tak nadřazeny nad morfoloogickým obrazem.

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

Navzdory lepšímu poznání molekulární klasifikace a zlepšení léčby zůstává přežití – zejména u nádorů WHO stupně 4 – velmi špatné.

Cílem tohoto přehledu je diskutovat optimální léčbu nově diagnostikovaného high grade gliomu. Vzhledem k tomu, že je glioblastom IDH-wildtype nejčastější typ gliomu, je mu věnována samostatná kapitola „2.5. Léčba nově diagnostikovaného gliomu 4. stupně (glioblastom) po operaci nebo pokud operace není možná (nebo byla odmítnuta)“. Souhrn důkazů pro jednotky uvedené v této kapitole je pak také uveden spolu s glioblastomem v kapitole 2.5.

Klinická otázka 6

Jaký je optimální léčebný postup po operaci (radioterapie, chemoterapie, jejich kombinace nebo jiné terapie, jako je metformin nebo tumor-treating fields) nově diagnostikovaného high grade gliomu?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s high grade gliomy (Oligodendrogliom IDH-mutovaný s kodelecí 1p/19q CNS WHO grade 3, Astrocytom IDH-mutovaný CNS WHO grade 3, Astrocytom IDH-mutovaný a CDKN2A/B homozygotní delece CNS WHO grade 4, Glioblastom IDH-wildtype a mutace promotoru TERT a/nebo, EGFR amplifikace a/nebo +7/-10 chromosomu CNS WHO grade 4, Glioblastom IDH-wildtype CNS WHO grade 4)
I	INTERVENCE	Stanovený standard péče ve srovnávací skupině plus: <ul style="list-style-type: none"> • Chemoterapie • Imunoterapie • Biologická léčba • Jiné radioterapeutické režimy • TTF (tumor treating fields) • Metformin • Statiny • Ketogenní dieta • Valgancyklovir • Konopný olej (Sativex)
C	KOMPARACE	<ul style="list-style-type: none"> • Glioblastom (IDH-wildtype, WHO stupeň 4) ≤ 70 let věku + výkonnostní stav Karnofského ≥ 70: Chirurgie/biopsie + radioterapie + temozolomid • ≥ 70 let věku nebo výkonnostní stav Karnofského ≤ 70: Chirurgie/biopsie + Radioterapie • Astrocytom (IDH-mutovaný WHO stupeň 3) / oligodendrogliom (IDH-mutovaný a kodelece 1p/19q WHO stupeň 3): chirurgie/biopsie + radioterapie
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití (OS) • Přežití bez progresu (PFS) / čas do progresu • Se zdravím asociovaná kvalita života <p>Důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologické příhody • Infekce ran • RTOG stupeň 3 a/nebo 4 toxicity • CTCAE stupeň 3 a/nebo stupeň 4 toxicity • Únava • Kognitivní funkce

Doporučení 34–38

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>34. Po operaci doporučujeme nabídnout sekvenční radioterapii a 4 až 6 cyklů chemoterapie PCV pacientům, kteří mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> • výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a • nově diagnostikovaný gliom 3. stupně s kodelecí 1p/19q a mutací IDH (oligodendrogliom grade 3). <p><i>Viz poznámka.</i></p>	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>35. Dohodněte se s pacientem s oligodendrogliomem grade 3 na pořadí chemoterapie PCV a radioterapie, a to po diskusi potenciálních výhod a nevýhod každé možnosti.</p> <p><i>Viz poznámka.</i></p>	DDP		DDP	
<p>36. Po operaci doporučujeme nabídnout radioterapii následovanou až 12 cykly adjuvantního temozolomidu pacientům, kteří mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> • výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a • nově diagnostikovaný IDH mutovaný gliom 3. stupně, bez kodelece 1p/19q (astrocytom grade 3). 	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>37. Doporučujeme nenabízet deriváty nitrosourey (například CCNU [lomustin]) současně s radioterapií pacientům s nově diagnostikovaným gliomem 3. stupně.</p>	⊕⊕⊕⊕	„do not offer“	⊕⊕⊕⊕	↓↓
<p>38. Informujte pacienty s nově diagnostikovaným gliomem 3. stupně (a jejich příbuzné či pečující osoby), pokud se zeptají, že dostupné důkazy neumožňují podpořit použití:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konopného oleje • imunoterapie • ketogenní diety • metforminu • statinů • valgancikloviru. 	DDP		DDP	

Zdroj: NICE² (Pro důkazy a odůvodnění k doporučením viz zdrojový postup.)

Poznámka: U pacientů s předpokládanou intolerancí režimu PCV lze zvážit temozolomid. (*doplňuje doporučení 34*)

Poznámka: V klinické praxi v ČR je preference pořadí radioterapie a pak 4–6x PCV pro lepší toleranci léčby než naopak. Vzhledem k problematické dostupnosti lomustinu a prokarbazinu je režim PCV aktuálně často nahrazován temozolomidem. Zatím není dořešeno, zda je nutno podávat temozolomid konkomitantně s radioterapií a pak adjuvantně jako u glioblastomu podle Stupp (studie Codel),⁵ nebo je dostačující pouze adjuvance jako u anaplastického astrocytomu dle studie Catnon.⁶ Zatím nejsou dostupné všechny výsledky probíhajících studií a odborná veřejnost doposud nenalezla shodu. (*doplňuje doporučení 35*)

Poznámka: U nově vzniklé jednotky astrocytom IDH-mutovaný WHO grade 4 dnes není jasné doporučení pooperační léčby. Jsou možné 2 alternativy: 1) léčba jako astrocytom IDH-mutovaný WHO grade 3 dle studie Catnon⁶ (RT a pak 12x TMZ) nebo 2) léčba jako glioblastom IDH-wildtype (CHT/RT s TMZ a poté 6x TMZ). Volba je na ošetřujícím lékaři po domluvě s pacientem.

2.5. Léčba nově diagnostikovaného gliomu 4. stupně (glioblastom) po operaci nebo pokud operace není možná (nebo byla odmítnuta)

Doporučení 39–47

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
<p>39. Doporučujeme nabídnout radioterapii v dávce 60 Gy ve 30 frakcích s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (až 6 cyklů) pacientům ve věku přibližně kolem 70 let nebo méně, kteří mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> • výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a • podstoupili maximálně bezpečnou resekci nebo biopsii, když resekce nebyla možná, pro nově diagnostikovaný gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom). 	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>40. Doporučujeme nabídnout radioterapii v dávce 40 Gy v 15 frakcích s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (až 12 cyklů) pacientům ve věku kolem 70 let nebo více, kteří mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> • výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a • nově diagnostikovaný gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom) s metylací MGMT. 	⊕⊕⊕⊕	„offer“	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<p>41. Navrhujeme zvážit radioterapii v dávce 40 Gy v 15 frakcích s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (až 12 cyklů) u pacientů ve věku kolem 70 let nebo více, kteří mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> • výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a • nově diagnostikovaný gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom) bez metylace MGMT nebo není metylační stav znám. 	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
<p>42. Navrhujeme zvážit samotnou symptomatickou léčbu pro pacienty ve věku kolem 70 let nebo více, kteří mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom) a • výkonnostní stav dle Karnofského pod 70. 	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
<p>43. Pro pacienty s počáteční diagnózou gliomu 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom), kteří nejsou zahrnuti v doporučeních 39 až 42, navrhujeme zvážit následující možnosti léčby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapie v dávce 60 Gy ve 30 frakcích s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (až 6 cyklů) • samotná radioterapie s dávkou 60 Gy ve 30 frakcích • hypofrakcionovaná radioterapie v dávce 15x2,7 Gy nebo 10x3,4 Gy nebo jiná individuální frakcionace 	DDP		DDP	

<ul style="list-style-type: none"> • až 6 cyklů samotného temozolomidu, pokud má nádor prokázanou metylaci MGMT a pacient je ve věku kolem 70 let nebo více • samotná symptomatická léčba. 			
44. Doporučujeme posoudit výkonnostní stav pacienta během pooperačního období a přezkoumat možnosti léčby gliomu 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom), pokud se výkonnostní stav změní.	DDP	DDP	
45. Doporučujeme nenabízet bevacizumab jako součást léčby nově diagnostikovaného gliomu 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom).	⊕⊕⊕⊕	„do not offer“	⊕⊕⊕⊕ ↓↓
46. Doporučujeme individuálně zvážit léčbu pomocí přístroje Optune (TTF – tumor-treating fields) jako součást léčby nově diagnostikovaného gliomu 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom).	Formulováno českým autorským týmem	DDP	
47. Informujte pacienty s nově diagnostikovaným gliomem 4. stupně (a jejich příbuzné či pečující osoby), pokud se zeptají, že dostupné důkazy neumožňují podpořit použití: <ul style="list-style-type: none"> • konopného oleje • imunoterapie • ketogenní diety • metforminu • statinů • valgancikloviru. 	DDP	DDP	

Zdroj: NICE² (Pro důkazy a odůvodnění k doporučením viz zdrojový postup.)

Souhrn důkazů

Vyhledávání studií pro gliomy 3. a 4. stupně proběhlo společně, nicméně vzhledem k odlišnostem v léčbě těchto skupin nádorů, byly studie posouzeny odděleně. Vzhledem k variabilitě odpovědí na intervence dle molekulárních biomarkerů byly analýzy stratifikované odpovídajícím způsobem. Předem specifikované stratifikace zahrnovaly 1p a 19q chromozomální status (s nebo bez kodelece); IDH-1 nebo -2 status (s nebo bez mutace); a MGMT status (s nebo bez metylace). Studie s kombinovanou populací gliomů 3. i 4. stupně byly zahrnuty a byly použity jejich stratifikované výsledky pro jednotlivé stupně. U nežádoucích účinků nebylo možné stratifikovat výsledky dostatečně, proto bylo upraveno hodnocení GRADE pro nepřímou důkazů. Jednotlivé studie citujeme níže podle stupně.

WHO grade 3 gliomy

Zahrnutých bylo šest randomizovaných kontrolovaných studií (RCT)^{124–129} fáze 3 a jedno systematické review¹³⁰ s pacienty s nově diagnostikovaným grade 3 anaplastickým astrocytome, anaplastickým oligodendrogliomem, anaplastickým oligoastrocytome a anaplastickým ependymomem po biopsii nebo resekci.

RT + TMZ versus RT + NU (nitrosurea)

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie zaměřená na léčbu anaplastických astrocytomů¹²⁵ (n = 196; nově astrocytom, IDH-mutovaný, CNS WHO grade 3) poskytla důkaz nízké kvality, který ukázal, že není

rozdíl v celkovém přežití (HR = 0,94, 95% CI 0,67–1,32) a přežití bez progresu (HR = 0,85, 95% CI 0,61–1,18) mezi pacienty, kteří podstoupili radioterapii společně s temozolomidem a těmi, kteří dostali radioterapii a nitrosureu (NU).

Důkazy nízké kvality ukázaly významný pokles rizika nežádoucích účinků stupně 3, 4 nebo 5 u těch, kteří dostávali radioterapii s temozolomidem, ve srovnání s radioterapií podávanou s nitrosureou (NU) (RR = 0,63, 95% CI 0,50–0,80).

RT + PCV versus RT (KPS > 60 nebo WHO PS 0–2)

Tři randomizované kontrolované studie (n = 1331) poskytly důkazy průměrné kvality a ukázaly, že radioterapie spolu s prokarbazinem, lomustinem a vinkristinem je spojena s delším celkovým přežitím ve srovnání s pacienty podstupujícími pouze radioterapii (HR = 0,78, 95% CI 0,67–0,91).

Důkazy nízké až střední kvality ukázaly delší celkové přežití u pacientů s kodelcí 1p/19q (HR = 0,58, 95% CI 0,40–0,83), u pacientů s mutací IDH-1 (HR = 0,53, 95% CI 0,30–0,94) a u pacientů s metylací promotoru genu MGMT (HR = 0,65, 95% CI 0,43–0,98) při léčbě radioterapií s prokarbazinem, lomustinem a vinkristinem ve srovnání s léčbou pomocí samotné radioterapie. Mezi těmito skupinami pacientů nebyly pozorovány žádné rozdíly v celkovém přežití u pacientů bez kodelce 1p/19q (HR = 0,84, 95% CI 0,66–1,06), bez mutace IDH-1 (HR = 0,78, 95% CI 0,52–1,17) nebo bez metylace promotoru genu pro MGMT (HR = 0,81, 95% CI 0,44–1,49).

Analýzy různých podskupin u jedné randomizované kontrolované studie (n = 54 až 156) poskytly důkazy nízké až střední kvality, které ukázaly, že radioterapie spolu s prokarbazinem, lomustinem a vinkristinem byla spojena s delším celkovým přežitím u pacientů s mutacemi IDH-1 nebo 2 (HR = 0,59, 95% CI 0,4–0,87) a u pacientů bez kodelce chromozomů, ale s IDH-1 nebo 2 mutacemi (HR = 0,56, 95% CI 0,32–0,98) ve srovnání s těmi, kteří dostávali pouze radioterapii. U osob bez mutací IDH-1 nebo 2 nebyly pozorovány žádné rozdíly (HR = 1,14, 95% CI 0,63–2,06).

Tři randomizované kontrolované studie (n = 1331) poskytly důkazy nízké kvality, které ukázaly, že radioterapie s prokarbazinem, lomustinem a vinkristinem byla spojena s delším přežitím bez progresu ve srovnání pouze s radioterapií (HR = 0,67, 95% CI 0,56–0,81).

Důkazy nízké až střední kvality z 1 subanalýzy ukázaly delší přežití bez progresu u pacientů s (HR = 0,45, 95% CI 0,32–0,64) nebo u pacientů bez kodelce 1p/19q (HR = 0,76, 95% CI 0,61–0,94), kteří dostávali radioterapii s prokarbazinem, lomustinem a vinkristinem, ve srovnání s těmi, kteří dostávali pouze radioterapii.

Důkazy nízké až střední kvality ze subanalýzy ukázaly delší přežití bez progresu u pacientů s (HR = 0,49, 95% CI 0,29–0,83) a bez mutace IDH-1 (HR = 0,56, 95% CI 0,37–0,85) a u těch s metylací promotoru genu pro MGMT (HR = 0,52, 95% CI 0,35–0,77), kteří dostávali radioterapii s prokarbazinem, lomustinem a vinkristinem, ve srovnání s těmi, kteří dostávali pouze radioterapii. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi léčebnými rameny u pacientů s nemetylovaným stavem promotoru genu MGMT (HR = 0,63, 95% CI 0,34–1,17).

Důkazy průměrné kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 287) ukázaly, že pacienti, kteří absolvovali samotnou radioterapii, vykazovali významný pokles toxicity stupně 3 nebo 4 ve srovnání

s těmi, kteří dostávali radioterapii s prokarbazinem, karmustinem a vinkristinem (RR = 12,97, 95% CI 6,24–26,97).

Důkazy střední kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 287) ukázaly podobná skóre únavy dle dotazníků kvality B-QoL při použití PCV společně s RT ve srovnání s RT samotnou, přičemž hodnoty zůstávaly v průběhu času konstantní ve středním horním pásmu. U těch, kteří dostávali PCV a RT, byly průměrné hodnoty na konci RT, po 1 roce a po 2 letech, -0,90 (95% CI -4,93 až 3,13), 0,50 (95% CI -3,51 až 4,51) a -2,00 (95% CI -6,01 až 2,01) ve srovnání s pacienty léčenými pouze samotnou RT.

Důkazy průměrné kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 287) prokázaly podobné skóre dle dotazníků B-QoL nevolnosti a zvracení při použití PCV s RT ve srovnání pouze s RT, přičemž hodnoty zůstávaly v průběhu času konstantní ve středním horním rozmezí. U těch, kteří dostávali PCV a RT, byly průměrné hodnoty na konci RT, po 1 roce a po 2 letech, 2,30 (95% CI 0,29 až 4,31), 1,8 (95% CI -0,20 až 3,80) a -0,7 (95% CI -2,71 až 1,31) ve srovnání s pacienty léčenými pouze samotnou RT.

Důkazy průměrné kvality poskytla 1 randomizovaná kontrolovaná studie (n = 287), která vykazovala podobná skóre fyzické funkce dle dotazníků B-QoL při použití PCV a RT ve srovnání pouze s RT, přičemž hodnoty zůstávaly v průběhu času konstantní ve středním a horním rozmezí. U těch, kteří dostávali PCV a RT, byly průměrné hodnoty na konci RT, po 1 roce a po 2 letech, 8,50 (95% CI 4,06 až 12,94), 2,5 (95% CI -2,01 až 7,01) a 2,2 (95% CI -0,30 až 6,7) ve srovnání s pacienty léčenými pouze samotnou RT.

Estramustin + RT versus RT samotná

Jedna randomizovaná klinická studie (n = 122) poskytla středně kvalitní důkaz, který neukázal žádné rozdíly v celkovém přežití u těch pacientů, kteří dostávali estramustin a radioterapii, ve srovnání s těmi, kteří dostávali samotnou radioterapii (HR = 0,99, 95% CI 0,92–1,07).

Důkazy velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 127) ukázaly podobnou míru nauzey/zvracení stupně 3–4 po léčbě estramustinem a RT a RT samotnou ve smíšené populaci nově diagnostikovaného high grade gliomu grade 3 a 4 (RR = 0,77, 95% CI 0,13–4,44).

Důkazy velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 66) vykazovaly podobná skóre v globální doméně HRQoL měřená pomocí škály QLQ-30-Global po léčbě estramustinem a RT ve srovnání se samotnou RT ve smíšené populaci nově diagnostikovaného high grade gliomu grade 3 a 4 (průměr = 2,1 vyšší ve skupině estramustin + RT; nejistotu kolem tohoto výsledku nelze vypočítat).

PCV nebo TMZ + RT při progresi oproti RT + PCV nebo TMZ při progresi

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 274) poskytla důkazy nízké až velmi nízké kvality, které neprokázaly žádné rozdíly v celkovém přežití (HR = 1,11, 95% CI 0,80–1,54), přežití bez progresu (HR = 0,97, 95% CI 0,74–1,27), nebo v době do selhání léčby (HR = 0,99, 95% CI 0,75–1,31) při sekvenci léčby prokarbazin, karmustinu a vinkristinu nebo temozolomidu a radioterapie při progresi ve srovnání s radioterapií a prokarbazinem, karmustinem a vinkristinem nebo temozolomidem při progresi.

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 68) poskytla důkazy velmi nízké kvality, které neukázaly žádné rozdíly v uspořádání léčby progredujícího onemocnění mezi oběma skupinami v následujících parametrech: v přežití bez progresu (HR = 1,30, 95% CI 0,70–2,41), v času do selhání léčby (HR = 1,35, 95% CI 0,68–2,68) a v celkovém přežití (HR = 0,46, 95% CI 0,04–5,56) u těch, kteří mají IDH mutaci a 1p/19q kodeleci.

TMZ následován RT versus samotná RT

Důkazy průměrné kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 41) ukázaly, že temozolomid následovaný radioterapií byl spojen s delším celkovým přežitím ve srovnání se samotnou radioterapií (HR = 0,40, 95% CI 0,19–0,84).

RT s adjuvantním podáním TMZ versus RT bez adjuvantní chemoterapie

Důkazy střední až vysoké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 745) ukázaly, že radioterapie se souběžným a adjuvantním temozolomidem byla spojena s delším celkovým přežitím (HR = 0,65 95% CI 0,45–0,94) a přežitím bez progresu (HR = 0,58, 95% CI 0,47–0,72) ve srovnání s těmi pacienty, kteří podstoupili radioterapii bez adjuvantní chemoterapie. Mezi osobami léčenými temozolomidem byly příznivými prognostickými faktory pro prodloužení celkového přežití věk (≤ 50 let) (HR = 4,04, 95% CI 2,78–5,87) a metylace promotoru genu MGMT (HR = 1,81, 95% CI 1,44–2,27). Ztráta heterozygotnosti v 1p chromozomu (ano versus ne) (HR = 1,56, 95% CI 0,84–2,90) a výkonnostní stav WHO (> 0 vs 0) (HR = 1,36, 95% CI 0,94–1,97) nebyly prognostické faktory pro zlepšení přežití.

WHO grade 4 gliomy (především glioblastom)

Zahrnutých bylo 17 RCT studií^{128,131–146} 3. fáze s pacienty s nově diagnostikovaným grade 4 glioblastomem po biopsii nebo resekci. Protokol byl rozdělený na dvě věkové skupiny (≤ 70 let a Karnofsky skóre ≥ 70 , u které je standardem radioterapie s temozolomidem, a ≥ 60 let a/nebo KPS ≤ 70 , kde je standardem biopsie s radioterapií).

Bevacizumab s TMZ a RT versus TMZ a RT samotná

Dvě randomizované klinické studie (n = 1542) poskytly důkazy velmi nízké kvality, které neukázaly žádný rozdíl v celkovém přežití (HR = 0,99, 95% CI 0,77–1,26) u těch, kteří dostávali kombinaci bevacizumabu plus temozolomidu a radioterapie, ve srovnání s těmi, kteří dostávali temozolomid a radioterapii.

Velmi nízké až střední kvality jsou důkazy ze 2 randomizovaných kontrolovaných studií, které neprokázaly žádné rozdíly v celkovém přežití mezi léčebnými rameny u osob s metylovaným stavem promotoru genu MGMT (HR = 1,20, 95% CI 0,42–3,46) nebo nemetylovaným MGMT (HR = 1,02, 95% CI 0,98–1,06); nebo mezi těmi ve věku ≤ 50 let a KPS ≥ 90 (RPA třída 3) (HR = 0,93, 95% CI 0,66–1,3); nebo těmi ≤ 50 let a KPS ≤ 90 (RPA třída 4) (HR = 0,97, 95% CI 0,88–1,06); nebo mezi těmi ≥ 50 let a KPS ≥ 70 (RPA třída 5) (HR = 0,93, 95% CI 0,73–1,19).

Důkazy nízké kvality ze 2 randomizovaných kontrolovaných studií ukázaly, že pacienti, kteří obdrželi kombinaci bevacizumabu plus temozolomidu a radioterapie, zaznamenali delší přežití bez progresu ve srovnání s těmi, kteří dostávali temozolomid a radioterapii (HR = 0,71, 95% CI 0,58–0,87).

Důkazy nízké až střední kvality ze 2 randomizovaných kontrolovaných studií neprokázaly žádné rozdíly v přežití bez progresu mezi léčebnými rameny u osob s metylovaným stavem MGMT (HR = 0,93, 95% CI 0,53–1,64) a dále prokázaly delší přežití bez progresu u těch, kteří dostali kombinaci bevacizumabu plus temozolomidu a radioterapie, kteří měli následující prognostické faktory (ve srovnání s těmi, kteří dostávali temozolomid a radioterapii): MGMT nemetylovaný (HR = 0,59, 95% CI 0,49–0,70); pacienti ve věku ≤ 50 let a KPS ≥ 90 (RPA třída 3) (HR = 0,67, 95% CI 0,49–0,91); pacienti ve věku ≤ 50 let a KPS

≤ 90 (RPA třída 4) (HR = 0,69, 95% CI 0,60–0,79); nebo pacienti ve věku ≥ 50 let a KPS ≥ 70 (RPA třída 5) (HR = 0,71, 95% CI 0,56–0,90).

Důkazy nízké kvality ukázaly významný nárůst ranných komplikací (RR = 2,16, 95% CI 1,03–4,52) a nežádoucích účinků stupně 3 a 4 (RR = 2,06, 95% CI 1,6–2,65) u těch, kteří dostávali bevacizumab plus TMZ a RT, ve srovnání se samotnými TMZ a RT, ale žádný rozdíl v riziku rozvoje únavy (fatigue) (RR = 1,60, 95% CI 0,95–2,70).

Nimotuzumab s TMZ+RT versus TMZ + RT samotné

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 142) poskytla důkazy velmi nízké až nízké kvality, které neprokázaly rozdíl v celkovém přežití (HR = 0,86, 95% CI 0,57–1,31) ani v přežití bez progresu (HR = 0,95, 95% CI 0,93–1,14) mezi těmi, kteří dostali nimotuzumab plus TMZ a RT, ve srovnání se samotnými TMZ+RT. Analýzy podskupin mezi pacienty s metylovaným promotorem genu pro MGMT (HR = 0,86, 95% CI 0,27–2,74) nebo nemetylovaným stavem (HR = 0,80, 95% CI 0,45–1,42) neukázaly žádné rozdíly v celkovém přežití ani žádný rozdíl v přežití bez progresu (HR = 0,93, 95% CI 0,76–1,14) u pacientů s metylovaným MGMT.

Důkazy velmi nízké až nízké kvality ukázaly, že ve skupině samotného TMZ+RT se méně lidí setkalo s nežádoucími účinky stupně 3 ve srovnání s těmi, kteří dostávali nimotuzumab + temozolomid a radioterapii (RR = 3,67, 95% CI 1,58–8,50), nicméně nebyly zaznamenány rozdíly mezi léčebnými rameny při hodnocení tíže únavy (fatigue) (RR = 1,26, 95% CI 0,90–1,76) nebo poruchy paměti (RR = 0,50, 95% CI 0,16–1,59).

Cilengitid s TMZ+RT versus TMZ + RT samotné

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 545) poskytla důkazy velmi nízké až střední kvality, které neprokázaly rozdíl v celkovém přežití (HR = 1,02, 95% CI 0,81–1,28) ani v přežití bez progresu (HR = 0,92, 95% CI 0,75–1,13) mezi těmi, kteří dostávali cilengitid plus TMZ a RT, ve srovnání se samotnými TMZ a RT. Nebyly nalezeny žádné rozdíly v celkovém přežití mezi těmi ≤ 50 let a KPS ≥ 90 (RPA třída 3) (HR = 0,63, 95% CI 0,31–1,28) nebo mezi těmi ≤ 50 let a KPS ≥ 70 (RPA třída 4–5) (HR = 1,08, 95% CI 0,84–1,39).

Důkazy velmi nízké až střední kvality neukázaly žádný rozdíl mezi léčebnými skupinami v toxicitě stupně 3 a 4 (RR = 1,07, 95% CI 0,94–1,23); únavě (fatigue) (RR = 1,72, 95% CI 0,73–4,02) nebo zhoršením paměti (RR = 0,98, 95% CI 0,06–14,91).

TMZ + RT s dose denzním TMZ (75–100 mg/m²) ve srovnání s TMZ + RT a standardním TMZ (150–200 mg/m²)

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 823) poskytla důkazy o velmi nízké až střední kvalitě, které neprokázaly rozdíl v celkovém přežití (HR = 1,03, 95% CI 0,88–1,21) ani v přežití bez progresu (HR = 0,87, 95% CI 0,75–1,01) mezi těmi, kteří dostali TMZ a RT plus standardní temozolomid, ve srovnání s těmi, kteří dostali TMZ a RT plus DD temozolomid. V analýzách podskupin nebyly nalezeny žádné rozdíly v celkovém přežití u pacientů s metylovaným MGMT (HR = 1,19, 95% CI 0,87–1,63) nebo nemetylovaným stavem MGMT (HR = 0,99, 95% CI 0,82–1,20) nebo v přežití bez progresu pro osoby s metylovaným MGMT (HR = 0,87, 95% CI 0,66–1,15) nebo nemetylovaným stavem MGMT (HR = 0,88, 95% CI 0,73–1,06).

Důkazy nízké kvality ukázaly, že ve skupině konkomitantní TMZ a RT plus standardní adjuvantní temozolomid se u méně pacientů objevila toxicita stupně 3 a 4 (RR = 1,54, 95% CI 1,29–1,83) a únava (fatigue) (RR = 2,62, 95% CI 1,37–4,89) ve srovnání s těmi, kteří dostávali konkomitantní TMZ a RT plus adjuvantní DD temozolomid.

Ceradenovec následovaný intravenózním ganciklovirem a TMZ+RT oproti samotnému TMZ + RT Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 236) poskytla důkazy velmi nízké až nízké kvality, které neukázaly žádný rozdíl v celkovém přežití (HR = 1,18, 95% CI 0,86–1,62) mezi těmi, kteří byli léčeni ceradenovecem následovaným intravenózním ganciklovirem plus TMZ a RT a těmi, kteří obdrželi samotný TMZ a RT (nemetylovaný stav MGMT: HR = 1,40, 95% CI 0,92–2,13), zatímco léčba samotnými TMZ a RT byla spojena s nižším rizikem nežádoucích účinků stupně 3 a 4 (RR = 1,56 95% CI 1,19–2,04) ve srovnání s léčbou ceradenovecem následovaným intravenózním ganciklovirem plus TMZ a RT.

ACNU-CDDP a TMZ+RT oproti samotnému TMZ + RT

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 82) poskytla důkazy velmi nízké až nízké kvality, které neprokázaly rozdíl v celkovém přežití (HR = 0,59, 95% CI 0,33–1,05) nebo v přežití bez progresu (HR = 0,76, 95% CI 0,43–1,34) mezi těmi, kteří dostávali ACNU-CDDP plus TMZ a RT a těmi, kteří dostávali pouze TMZ a RT. Léčba samotnými TMZ a RT byla spojena se sníženým rizikem nežádoucích účinků stupně 3 a 4 (RR = 4,33, 95% CI 2,64–5,49) ve srovnání s ACNU-CDDP plus TMZ+RT.

TTF + TMZ oproti samotnému TMZ

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 315) poskytla důkazy velmi nízké až střední kvality, které prokázaly delší celkové přežití (HR = 0,74, 95% CI 0,56–0,98) a přežití bez progresu (HR = 0,62, 95% CI 0,43–0,89) ve skupině léčené TTF+TMZ ve srovnání se skupinou léčenou pouze temozolomidem. Nebyl zjištěn rozdíl mezi léčebnými postupy při hodnocení únavy (fatigue) (RR = 1,00, 95% CI 0,31–3,23).

TMZ versus standardní RT u starších pacientů

Dvě randomizované kontrolované studie (n = 566) poskytly důkazy velmi nízké kvality, které neukázaly žádné rozdíly v celkovém přežití u těch, kteří dostali TMZ, ve srovnání s těmi, kteří dostali standardní RT (HR = 0,88, 95% CI 0,57–1,36). Jedna z těchto studií poskytla důkazy nízké kvality, které neukázaly žádné rozdíly mezi oběma léčebnými rameny u osob ve věku 60 až 70 let (HR = 0,87, 95% CI 0,59–1,28), nicméně středně kvalitní důkazy ukázaly, že u pacientů ve věku 70 let a starších bylo celkové přežití delší po léčbě TMZ ve srovnání s pouhou léčbou RT (HR = 0,35, 95% CI 0,21–0,58).

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 373) poskytla důkaz nízké kvality, který ukázal, že osoby s metylovaným stavem MGMT vykazovaly delší celkové přežití ve srovnání s těmi s nemetylovaným stavem MGMT (HR = 0,62, 95% CI 0,42–0,91).

Důkazy velmi nízké kvality ukázaly, že mezi únavou 3. a 4. stupně (fatigue) (RR = 1,14, 95% CI 0,66–1,97) nebo neurologickými příznaky stupně 3 a 4 (RR = 1,31, 95% CI 0,82–2,10) nebyly mezi léčebnými skupinami žádné rozdíly.

Hypofrakcionovaná RT oproti standardní RT u osob ve věku 60 let a starších

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 198) poskytla důkazy velmi nízké až střední kvality, které neprokázaly žádné rozdíly v celkovém přežití (HR = 0,85, 95% CI 0,64–1,13) nebo únavě stupně 3

a 4 (fatigue) (RR = 5, 95% CI 0,24–102,78) mezi radioterapií hypofrakcionovanou nebo standardní. Analýza podskupiny pacientů ve věku 70 let nebo starších ukázala delší celkové přežití po léčbě hypofrakcionovanou radioterapií ve srovnání se standardní radioterapií (HR = 0,59, 95% CI 0,37–0,94).

Frakcionace a dávka RT u starších pacientů [60 Gy oproti 40 Gy]

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 96) poskytla důkazy nízké kvality, které neukázaly žádný rozdíl v celkovém přežití mezi těmi, kteří dostali radioterapii 40 Gy nebo 60 Gy (HR = 0,90, 95% CI 0,60–1,35).

Frakcionace a dávka RT u starších/křehkých pacientů [40 Gy oproti 25 Gy]

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 98) poskytla důkazy nízké kvality, které neukázaly žádné rozdíly v celkovém přežití (HR = 0,95, 95% CI 0,75–1,2), přežití bez progresu (HR = 0,99, 95% CI 0,8–1,23) nebo kvalitě života (průměr v intervenční skupině byl o 3,6 nižší) mezi RT se 40 Gy a 25 Gy.

Analýzy podskupin (n = 61, důkazy velmi nízké kvality; pacienti ve věku \geq 65 let) neukázaly žádné rozdíly v celkovém přežití u těch, kteří podstoupili radioterapii 40 Gy, a těmi, kteří dostali dávku 25 Gy (medián přežití v rameni RT s krátkým kurzem = 6,8 měsíce [95% CI 4,5–9,1 měsíce]; medián přežití v delší RT = 6,2 měsíce [95% CI, 4,7–7,7 měsíce]). Neukázaly se rozdíly v přežití bez progresu u těch, kteří dostali 40 Gy a těch, kteří dostali dávku 25 Gy (medián přežití bez progresu v rameni RT s krátkým kurzem = 4,3 měsíce [95% CI 2,6–5,9 měsíce] a medián přežití bez progresu v rameni RT s 40 Gy = 3,2 měsíce [95% CI 0,1–6,3 měsíce], zatímco skóre průměrné kvality života bylo významně vyšší u těch, kteří podstoupili radioterapii 40 Gy (průměrné skóre = 6,50 vyšší, 95% CI -0,81 až 13,81), ve srovnání s těmi, kteří dostali radioterapii 25 Gy po 4 týdnech po léčbě, tento rozdíl však již nebyl významný v 8 týdnech po léčbě (průměrné skóre = 3,1 vyšší v intervenční skupině, 95% CI 4,21–0,41).

RT a podpůrná péče versus samotná podpůrná péče

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 85) poskytla důkaz nízké až střední kvality, který ukázal, že radioterapie a podpůrná péče jsou spojeny s delším celkovým přežitím (HR = 0,47, 95% CI 0,29–0,76), delším přežitím bez progresu (HR = 0,28, 95% CI 0,17–0,46) a vyšší kvalitou života (průměrné skóre = 10,50, 95% CI 9,37–11,63) ve srovnání se samotnou podpůrnou péčí.

TMZ následovaný RT oproti RT samotné

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 103) poskytla středně kvalitní důkazy, které neukázaly žádný rozdíl v celkovém přežití mezi TMZ následovaným RT a samotnou RT (HR = 1,40, 95% CI 0,93–2,09).

RT s konkomitantním a adjuvantním TMZ oproti samotné RT (KPS \geq 70)

Jedna randomizovaná kontrolovaná studie (n = 562) poskytla středně až vysoce kvalitní důkazy, které ukázaly, že radioterapie s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem byla spojena s delším celkovým přežitím (HR = 0,67, 95% CI 0,56–0,80) a přežitím bez progresu (HR = 0,50, 95% CI 0,41–0,61).

Důkazy nízké až vysoké kvality z analýz podskupin ukázaly, že dospělí ve věku 71 až 75 let (HR = 0,63, 95% CI 0,48–0,83), 76 let a starší (HR = 0,53, 95% CI 0,38–0,74) a ti s methylovaným stavem MGMT (HR = 0,53, 95% CI 0,38–0,74) (důkazy vysoké až střední kvality), kteří dostávali radioterapii s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem, měli delší celkové přežití ve srovnání s těmi, kteří

dostávali pouze radioterapii. Nebyly žádné rozdíly v celkovém přežití u osob ve věku 65 až 70 let (HR = 0,93, 95% CI 0,68–1,27) a osob s nemetylovaným stavem MGMT (HR = 0,75, 95% CI 0,56–1).

Důkazy nízké až střední kvality z analýz podskupin ukázaly, že dospělí ve věku 71 až 75 let (HR = 0,42, 95% CI 0,3–0,59), 76 let a starší (HR = 0,49, 95% CI 0,35–0,69) a ti s methylovaným stavem MGMT (HR = 0,33, 95% CI 0,23–0,47), kteří dostávali radioterapii s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem, měli delší přežití bez progresu ve srovnání s těmi, kteří dostávali pouze radioterapii. Nebyly pozorovány žádné rozdíly v přežití bez progresu u osob ve věku 65 až 70 let (HR = 0,76, 95% CI 0,55–1,05) a u pacientů bez methylace MGMT (HR = 0,79, 95% CI 0,59–1,06).

Důkazy nízké kvality neukázaly žádné rozdíly v čase do zhoršení kvality života v žádném z různých měřítek (emoční [HR = 0,86, 95% CI 0,69–1,07], role [HR = 0,94, 95% CI 0,76–1,16], sociální [HR = 0,94, 95% CI 0,76–1,16], kognitivní [HR = 0,84, 95% CI 0,68–1,04], zácpa [HR = 1,11, 95% CI 0,88–1,4], zvracení [HR = 1, 95% CI 0,79–1,27] nebo únava (fatigue) [HR = 0,9, 95% CI 0,73 až 1,11]) mezi těmi, kteří dostávali radioterapii s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem ve srovnání se samotnou radioterapií.

Interpretace výsledků

Kategorizace výstupů klinických studií

Autoři zdrojového KDP identifikovali 3 kritéria kritického významu pro osoby s mozkovými nádory. Jednalo se o: celkové přežití, přežití bez progresu a kvalita života. Tyto 3 výsledky byly vybrány, aby poskytly přímé důkazy o účinnosti intervence. Autoři diskutovali o tom, jak je někdy obtížné (kvůli poléčebným změnám a při progresi nádoru, která vypadá podobně na MR vyšetření) určit, zda přežití bez progresu bylo nejpřesnějším měřítkem účinnosti léčby. Diskutovali také o tom, jak může být kvalita života související se zdravím užitečným opatřením, které poskytne podrobnější informace o tom, zda roky života navíc mají nějakou hodnotu pro pacienta s high grade gliomem. Kvalita života je však často ve studiích nedostatečně reportována. Bylo identifikováno 5 dalších výstupů důležitých pro pacienty s high grade gliomem. Jednalo se o toxicitu RTOG/CTCAE stupně 3 a/nebo 4; únava; kognitivní funkce; infekce ran a neurologické nežádoucí příhody. Tyto výstupy byly důležité, protože mohou mít významný škodlivý dopad na kvalitu života.

Kvalita studií

Do přehledu bylo zařazeno třiatdvacet randomizovaných kontrolovaných studií fáze III. Podle stupnice GRADE se kvalita důkazů pohybovala od velmi nízké po vysokou. Hlavními zdroji zkreslení byly: nedostatek informací o použité metodě randomizace; nejasný nebo nereportovaný způsob zaslepení ze strany pacienta, nebo nedostatečné zaslepení ze strany ošetřujícího lékaře. Objektívni výsledky, jako je celkové přežití, nebyly rozporovány kvůli nedostatku zaslepení, protože znalost přidělení léčby nemůže změnit míru přežití účastníků. Autoři zdrojového KDP uznali, že výsledky, které nebyly objektivní (jako je přežití bez progresu, nežádoucí účinky nebo kvalita života), mohou podléhat zkreslení, souhlasili však s tím, že často není možné zaslepit posuzovatele, vyšetřovatele nebo účastníky vzhledem k povaze použité intervence.

Autoři zdrojového KDP uzavírají, že prezentované důkazy jsou vysoce kvalitní umožňující silná doporučení.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Léčba nově diagnostikovaného gliomu stupně 3 po chirurgickém zákroku nebo tam, kde chirurgický zákrok není možný (nebo byl odmítnut)

Autoři zdrojového KDP vydali všechna doporučení týkající se temozolomidu v souladu se stávajícími NICE doporučeními.

Na základě některých důkazů randomizovaných klinických studií dospěli k závěru, že radioterapie a chemoterapie PCV vedly k prodloužení celkového přežití u pacientů s gliomy stupně 3 s kodelecí 1p/19q, kteří jsou v dobrém celkovém stavu. Odůvodnili omezení intervence na osoby v dobrém celkovém stavu na základě vstupních kritérií daných randomizovaných klinických hodnocení, protože se domnívali, že není vhodné extrapolovat výsledky nad rámec této studie. Odůvodnili také omezení intervence pouze na pacienty s kodelecí 1p/19q na základě důkazů prokazujících zlepšení celkového přežití v této podskupině.

Autoři zdrojového KDP doporučují radioterapii a PCV chemoterapii u pacientů s gliomy stupně 3 s kodelecí 1p/19q na základě dvou studií, které prokázaly lepší přežití ve srovnání se samotnou radioterapií, přičemž 1 studie používala radioterapii před PCV a druhá PCV před radioterapií. V důsledku toho dospěli k závěru, že sekvence léčby nemá vliv na její výsledek, takže o pořadí by mělo být rozhodnuto na základě preference pacienta. Uvádají, že většina britských center používá radioterapii následovanou podáváním chemoterapie PCV, protože tato sekvence vede k menší únavě a poskytuje více času pro realizaci opatření k zachování plodnosti.

Na základě důkazů některých randomizovaných klinických studií dospěli autoři zdrojového KDP k závěru, že radioterapie následovaná adjuvantní chemoterapií temozolomidem prodloužila celkové přežití a přežití bez progresu u pacientů v dobrém celkovém stavu a s gliomem stupně 3 bez kodelece 1p/19q. Doporučují počet adjuvantních cyklů dle protokolu ze studie, která prokázala pozitivní výsledky ve srovnání se samotnou radioterapií. Zdůvodnili omezení ve svém doporučení pro pacienty splňující vstupní kritéria do daných studií.

Na základě některých důkazů z randomizovaných klinických studií dospěli autoři zdrojového KDP k závěru, že deriváty nitrosourey (například CCNU) by neměly být používány souběžně s radioterapií, protože nezlepšily celkové přežití nebo přežití bez progresu, ale vedly k významným vedlejším účinkům.

Autoři zdrojového KDP uvádějí, že hledali důkazy o řadě intervencí pro gliom stupně 3, na které byli často dotazováni v rámci své klinické praxe. V případě, že nenašli žádné důkazy o těchto intervencích, dospěli k závěru, že by bylo užitečné informovat lékaře a pacienty s nádory o této skutečnosti, aby mohli lépe vést následné diskuse. Bylo zdůrazněno, že v tomto review důkazů nebylo zahrnuto několik dalších intervencí s nejistým přínosem – například podávání vitamínu C. A skutečnost, že konkrétní terapie není uvedena na daném seznamu, by neměla být brána jako podpora prospěšnosti této terapie.

Prognóza gliomu stupně 3 je variabilní v závislosti na molekulárních charakteristikách. Na rozdíl od gliomu stupně 1 nebo 2 by bylo velmi neobvyklé neindikovat onkologickou léčbu a léčit jej jako gliom stupně 2, pokud by však riziko poškození kvality života nebylo velmi velké. Obecně autoři zdrojového KDP viděli nejlepší vyváženost přínosů a škod v případech, kdy byli téměř všichni jedinci léčeni nějakou

kombinací radioterapie a chemoterapie (buď PCV nebo TMZ), přičemž přesná kombinace a harmonogramy byly stanoveny podle osobních charakteristik.

Léčba nově diagnostikovaného gliomu (glioblastomu) stupně 4 po operaci nebo tam, kde operace není možná (nebo byla odmítnuta).

Autoři zdrojového KDP vydali veškerá doporučení týkající se temozolomidu v souladu se stávajícími pokyny NICE.

Na základě některých důkazů randomizovaných klinických studií, které ukázaly zlepšení celkového přežití a přežití bez progresu, doporučují autoři zdrojového KDP, aby byl lidem ve věku 70 let a mladším, kteří jsou v dobrém celkovém stavu a kteří jsou po maximální bezpečné resekci nádoru, nabízen 6týdenní režim radioterapie s konkomitantním a adjuvantním podáváním temozolomidu. Doporučují stejný režim radioterapie jako ten, který byl použit v daných studiích a který je považován za standard v mnoha centrech zabývajících se léčbou těchto gliomů.

Na základě důkazů prokazujících prodloužené celkové přežití a přežití bez progresu autoři zdrojového KDP doporučili radioterapii s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem osobám starším 70 let v dobrém celkovém stavu a s metylací promotoru genu pro MGMT. Doporučení frakcionace radioterapie v této skupině pacientů se opírá o důkazy prokazující, že neexistuje rozdíl v parametrech přežití mezi 60 Gy a 40 Gy, a proto usuzují, že neexistuje žádný důvod vystavit tyto pacienty většímu riziku vedlejších účinků vyvolaných zářením, pokud by stejných klinických výsledků bylo možné dosáhnout nižší dávkou ionizujícího záření.

Role temozolomidu u této skupiny pacientů, která má nemetylovaný promotor genu pro MGMT, byla diskutována, neboť randomizovaná studie ukázala hraniční zlepšení celkového přežití, ale žádné zlepšení přežití bez progresu. V důsledku toho autoři zdrojového KDP navrhuje pro tuto skupinu pacientů, aby doporučení chemoterapie bylo zvaženo také na základě dalších proměnných, jako je rozsah operace nebo velikost cílových objemů radioterapie. Doporučení frakcionace radioterapie v této skupině pacientů se opírá o důkazy prokazující, že neexistuje rozdíl v parametrech přežití mezi 60 Gy a 40 Gy, a proto usuzují, že neexistuje žádný důvod vystavit tyto pacienty většímu riziku vedlejších účinků vyvolaných zářením, pokud by stejných klinických výsledků bylo možné dosáhnout nižší dávkou ionizujícího záření.

Autoři zdrojového KDP zdůraznili důležitost celkového stavu při interpretaci výsledků publikovaných studií, zejména u osob starších 70 let, kde existují důkazy, že celkový stav může ovlivnit výsledky léčby. Popsali, že důkazy pro zlepšení celkového přežití byly u osob s Karnofsky indexem 70 nebo vyšším. V důsledku toho dospěli k názoru, že plná podpurná symptomatická péče může být nejvhodnější léčebnou strategií pro starší pacienty ve špatném celkovém stavu (zejména pokud jde o MGMT nemetylovaného pacienta), u nichž je menší pravděpodobnost, že dosáhnou prodloužení přežití díky dalším intervencím.

Na základě klinických zkušeností dospěli autoři zdrojového KDP k závěru, že nemají dostatek informací, aby mohli učinit definitivní doporučení nejlepší léčby pro pacienty, kteří nespádají do výše definovaných podskupin. Doporučili řadu potenciálních možností léčby, které považovali za přiměřené a které je třeba zvažovat v závislosti na různých faktorech, jako je: rozsah chirurgického zákroku (maximálně bezpečná resekce versus biopsie), celkový stav pacienta, velikost cílových objemů

radioterapie, věk, molekulární podtyp (zejména metylovaný versus nemetylovaný promotor genu pro MGMT) a preference pacienta.

Na základě svých klinických zkušeností poukazují autoři zdrojového KDP na to, že většina lékařů si je vědoma toho, že celkový stav pacienta se může v období mezi chirurgickým zákrokem a zahájením radioterapie změnit (jak zlepšit, tak zhoršit). Přestože nejsou k dispozici žádné důkazy, lze potvrdit, že nehodnotit změnu celkového stavu v tomto mezidobí by mohlo vést k významnému poškození pacienta.

Na základě důkazů o velmi nízké kvalitě dospěli autoři zdrojového KDP k závěru, že podání bevacizumabu jako součásti léčby gliomu stupně 4 není spojeno s žádným zlepšením v celkovém přežití. Publikované důkazy o nákladové efektivitě také naznačovaly, že je nepravděpodobné, že by šlo o efektivní využití zdrojů v případě podávání bevacizumabu. Nedoporučili proto jeho indikaci.

Autoři zdrojového KDP hledali důkazy o dalších způsobech léčby glioblastomů, na které jsou často dotazováni na rámci rutinní klinické praxe. V případě, že nenašli žádné důkazy o těchto léčebných postupech, dospěli k závěru, že by bylo užitečné informovat lékaře a pacienty o absenci důkazů pro jednotlivé alternativní způsoby léčby, aby mohli lépe vést informované diskuse. Zdůraznili, že v tomto průzkumu důkazů alternativních léčebných postupů nebylo zahrnuto několik dalších léčebných postupů s nejistým přínosem (například podávání vitamínu C) a skutečnost, že konkrétní terapie nebyla prověřována, by neměla být brána jako důkaz prospěšnosti této terapie.

Glioblastomy mají velmi špatnou prognózu, a proto posouzení poměru přínosů a nevýhod léčby téměř vždy upřednostňuje léčbu. Určení kombinace léčby je náročné, protože různé kombinace nabízejí různé zlepšení přežití, kvality života a přijatelnosti pro pacienta. Obecně lze konstatovat, že nejlepší vyváženost přínosů a nevýhod léčby je v případě, kdy jsou intenzivněji léčeni ti s lepším celkovým stavem a větší odezvou na léčbu a u pacientů v horším celkovém stavu je preferována kvalita života.

2.6. Léčba recidivujícího high grade gliomu (recidivující gliom grade 3 a 4)

Léčba recidivujícího high grade gliomu je obzvláště náročná, protože mnoho možností léčby již bylo použito při iniciální terapii, což omezuje její budoucí použití a účinnost. Léčba recidivujícího gliomu vysokého gradu je proto bohužel často neúčinná, a tak jsou v současné době značné rozdíly v klinické praxi na jednotlivých pracovištích. Autoři zdrojového KDP popsali, jak pacienti s recidivujícím high grade gliomem často velmi intenzivně hledají jakoukoli možnou léčbu, což ale může vést k neúměrnému poškození pacienta, včetně navýšení nákladů na tuto léčbu bez odpovídajícího benefitu pro pacienta.

Cílem tohoto přehledu je zjistit, zda je nějaká strategie léčby účinnější než jakákoli jiná u předlčených pacientů s recidivujícím high grade gliomem.

Klinická otázka 7

Jaká je optimální léčba (chirurgie, radioterapie, chemoterapie, jejich kombinace nebo jiné postupy, jako je metformin nebo tumour-treating fields) recidivujícího high grade gliomu?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti s high grade gliomy (astrocytomy grade 3 a 4, oligodendrogliomy grade 3, glioblastomy), kterým byl dříve diagnostikován high grade gliom
I	INTERVENCE	<ul style="list-style-type: none"> • TMZ • Režim PCV (prokarbazin, CCNU, vinkristin) • Nitrosourea (CCNU nebo BCNU) v monoterapii • Jiná systémová protinádorová léčiva (včetně imunoterapie a virové terapie) • Metformin • Statiny • Ketogenní dieta • Valgancyklovir • Konopný olej (Sativex) • TTF (tumour-treating fields) • Kombinace výše zmíněných
C	KOMPARACE	<ul style="list-style-type: none"> • Všechny vzájemně vůči sobě • Volba lékaře • Symptomatická léčba
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkové přežití (OS) • Přežití bez progresu (PFS) / čas do progresu • Se zdravím asociovaná kvalita života <p>Důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologické příhody • Infekce ran • RTOG toxicita stupeň 3 a/nebo 4 • CTCAE toxicita stupeň 3 a/nebo stupeň 4 • Únava • Kognitivní funkce

Doporučení 48–54

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
48. Při rozhodování o možnostech léčby u pacientů s recidivou high grade gliomu vezměte v úvahu: <ul style="list-style-type: none"> výkonnostní stav podle Karnofského preference pacienta čas od poslední léčby nádorové molekulární markery jaká byla jejich poslední léčba. 	DDP		DDP	
49. Navrhujeme zvážit chemoterapii PCV nebo monoterapii CCNU (lomustin) jako alternativu temozolomidu pro pacienty s recidivujícím high grade gliomem.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
50. Navrhujeme zvážit samotnou symptomatickou léčbu u high grade gliomu, pokud jiné možnosti léčby nebudou pravděpodobně přínosné, nebo pokud je preferována pacientem.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕	↑?
51. Navrhujeme , aby u pacientů s lokální recidivou high grade gliomu multidisciplinární tým také zvážil tyto možnosti léčby: <ul style="list-style-type: none"> další operace další radioterapie. 	DDP		DDP	
52. Doporučujeme nenabízet bevacizumab, erlotinib nebo cediranib, samostatně ani v kombinaci s chemoterapií jako součást léčby recidivujícího high grade gliomu.	⊕⊕⊕⊕	„do not offer“	⊕⊕⊕⊕	↓↓
53. Doporučujeme individuálně zvážit léčbu pomocí přístroje Optune (TTF – tumor-treating fields) jako součást léčby recidivy high grade gliomu.	Formulováno českým týmem		DDP	
54. Informujte pacienty s recidivujícím high grade gliomem (a jejich příbuzné či pečující osoby), pokud se zeptají, že dostupné důkazy neumožňují podpořit použití: <ul style="list-style-type: none"> konopného oleje imunoterapie ketogenní diety metforminu statinů valgancikloviru. 	DDP		DDP	

Zdroj: NICE² (Pro důkazy a odůvodnění k doporučením viz zdrojový postup.)

Souhrn důkazů

Zahrnutých bylo 13 randomizovaných kontrolovaných studií^{147–159} (RCT) 2. a 3. fáze s pacienty s recidivujícím high grade gliomem. Progrese nemoci byla potvrzena magnetickou rezonancí nebo histologicky. Všichni pacienti měli recidivující grade 4 glioblastom. Nebyly nalezeny žádné studie pro recidivující grade 3 gliomy.

Erlotinib versus TMZ nebo BCNU

Důkazy velmi nízké kvality z 1 randomizované studie fáze II (n = 110) neprokázaly žádné významné rozdíly v celkovém přežití a přežití bez progrese mezi pacienty, kteří dostávali erlotinib (medián celkového přežití = 7,7 měsíce; medián přežití bez progrese = 1,8 měsíce) a těmi, kteří dostávali temozolomid v kombinaci s lomustinem (medián celkového přežití = 7,3 měsíce; medián přežití bez progrese = 2,4 měsíce).

Cediranib samotný versus cediranib + lomustin

Důkazy nízké až střední kvality z 1 randomizované studie fáze III (n = 251) neprokázaly žádný rozdíl v celkovém přežití (HR = 1,43, 95% CI 0,96–2,13) a přežití bez progrese (HR = 1,05, 95% CI 0,74–1,49) u pacientů, kteří dostávali cediranib samotný, ve srovnání s těmi, kteří dostávali cediranib v kombinaci s lomustinem

Střední až vysoce kvalitní důkazy ukázaly významné snížení celkových nežádoucích účinků (RR = 0,75, 95% CI 0,65–0,90) a únavy (RR = 0,20, 95% CI 0,13–0,30) u těch, kteří dostávali pouze cediranib, ve srovnání s těmi, kteří dostávali cediranib v kombinaci s lomustinem.

Cediranib + lomustin versus lomustin + placebo

Důkazy nízké až střední kvality z 1 randomizované kontrolované studie fáze III (n = 196) neprokázaly žádný rozdíl v celkovém přežití (HR = 1,15, 95% CI 0,77–1,71) a přežití bez progrese (HR = 0,76, 95% CI 0,53–1,08) mezi těmi, kteří dostávali cediranib v kombinaci s lomustinem, ve srovnání s těmi, kteří dostávali lomustin v kombinaci s placebem.

Důkazy střední kvality neprokázaly žádné rozdíly v únavě mezi léčebnými rameny (RR = 1,57, 95% CI 0,66–3,74) a zvýšené riziko nežádoucích účinků u těch, kteří dostávali cediranib v kombinaci s lomustinem (RR = 1,27, 95% CI 1,02–1,58).

Bevacizumab versus bevacizumab + irinotekan

Důkazy nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie fáze II (n = 163) neprokázaly žádné rozdíly v celkovém přežití (HR = 1,04, 95% CI 0,85–1,28) a přežití bez progrese (HR = 1,01, 95% CI 0,83–1,22) mezi pacienty, kteří dostávali bevacizumab, ve srovnání s těmi, kteří dostávali bevacizumab a irinotekan.

Důkazy velmi nízké kvality neprokázaly žádné rozdíly v riziku komplikací hojení ran (RR = 1,88, 95% CI 0,17–20,3); afázie (RR = 0,47, 95% CI 0,12–1,80) nebo únavy (fatigue) (RR = 0,40, 95% CI 0,12–1,50) mezi těmi, kteří dostávali bevacizumab, ve srovnání s těmi, kteří dostávali bevacizumab a irinotekan.

Bevacizumab/lomustin 90 versus lomustin

Důkazy nízké až střední kvality z 1 randomizované kontrolované studie fáze II (n = 153) neprokázaly žádné rozdíly v celkovém přežití (HR = 0,68, 95% CI 0,42–1,10) mezi těmi, kteří dostávali bevacizumab

v kombinaci s lomustinem, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali samotný lomustin. Tato stejná studie však prokázala delší přežití bez progresu u pacientů, kteří dostávali bevacizumab v kombinaci s lomustinem, ve srovnání s těmi, kteří dostávali pouze lomustin (HR = 0,58, 95% CI 0,37–0,90).

Důkazy velmi nízké kvality neprokázaly žádné rozdíly v únavě (fatigue) mezi léčebnými rameny (RR = 2,79, 95% CI 0,79–9,84).

Důkazy velmi nízké kvality ukázaly, že skóre kvality života zůstalo stabilní 2, 4 a 6 týdnů po léčbě u těch, kteří dostávali bevacizumab v kombinaci s lomustinem (průměrná změna od výchozího skóre byla -4,5; -1,1 a -5,1 v tomto pořadí), přičemž nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny. U těch pacientů, kteří dostávali pouze lomustin, zůstalo skóre kvality života také stabilní 2, 4 a 6 týdnů po léčbě (průměrná změna od výchozího skóre = -5,8; -3,5 a 5,3), bez pozorovaných klinicky významných změn.

Bevacizumab/lomustin 90 versus bevacizumab

Důkazy nízké až střední kvality z 1 randomizované kontrolované studie fáze II (n = 153) neprokázaly žádné rozdíly v celkovém přežití (HR = 0,64, 95% CI 0,40–1,02) mezi těmi, kteří dostávali bevacizumab v kombinaci s lomustinem ve srovnání s těmi, kteří dostávali samotný bevacizumab. Tato stejná studie však prokázala delší přežití bez progresu u těch, kteří dostávali bevacizumab v kombinaci s lomustinem, ve srovnání s těmi, kteří dostávali pouze bevacizumab (HR = 0,60, 95% CI 0,38–0,95).

Důkazy nízké kvality ukázaly, že pacienti, kteří dostávali bevacizumab, pociťovali pouze menší únavu než ti, kteří dostávali bevacizumab v kombinaci s lomustinem (RR= 4,55, 95% CI 1,02–20,28).

Důkazy velmi nízké kvality ukázaly, že skóre kvality života zůstalo stabilní 2, 4 a 6 týdnů po léčbě u těch, kteří dostávali bevacizumab v kombinaci s lomustinem (průměrná změna od výchozího skóre byla -4,5; -1,1 a -5,1 v tomto pořadí), přičemž nebyly pozorovány žádné klinicky významné změny. U těch, kteří dostávali pouze bevacizumab, došlo 6 týdnů po intervenci ke klinicky významnému snížení skóre kvality života (průměrná změna od výchozí hodnoty = 0,6, -0,9 a -15,5 po 2, 4 a 6 týdnech). Žádné další klinicky významné změny nebyly pozorovány.

Bevacizumab + karboplatina versus bevacizumab

Důkazy velmi nízké až nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie fáze II (n = 120) neprokázaly žádné rozdíly v celkovém přežití (HR = 1,18, 95% CI 0,82–1,69) a přežití bez progresu (HR = 0,92, 95% CI 0,64–1,32) mezi těmi, kteří dostávali bevacizumab v kombinaci s karboplatinou, ve srovnání s těmi, kteří dostávali bevacizumab v monoterapii.

Důkazy nízké až velmi nízké kvality neprokázaly žádné rozdíly v riziku nežádoucích účinků stupně ≥ 3 (RR = 1,10, 95% CI 0,82–1,46), komplikací hojení ran (HR nelze odhadnout, u žádné ze skupin nedošlo ke sledované události) nebo únavy (fatigue) (RR = 1,34, 95% CI 0,38–4,73) mezi těmi, kteří dostávali bevacizumab v kombinaci s karboplatinou, ve srovnání s těmi, kteří dostávali bevacizumab v monoterapii.

Bevacizumab + irinotekan versus bevacizumab + DD TMZ

Důkazy nízké až velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 117) neprokázaly žádné rozdíly v celkovém přežití (HR = 0,86, 95% CI 0,64–1,15) a přežití bez progresu (HR = 1,03, 95% CI 0,81–

1,30) mezi těmi, kteří dostávali bevacizumab v kombinaci s irinotekanem, nebo bevacizumab v kombinaci s dávkově denzním temozolomidem.

Důkazy velmi nízké kvality neukázaly žádné rozdíly v riziku neurologických nežádoucích účinků mezi léčebnými rameny (RR = 1,90, 95% CI 0,50–7,24).

Nízká dávka bevacizumabu + CCNU (lomustin) versus standardní dávka bevacizumabu v monoterapii

Důkazy nízké až velmi nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie fáze II neukázaly žádné rozdíly v přežití bez progresu při 1., 2. a 3. recidivě (n = 71) (HR = 0,71, 95% CI 0,43–1,17) nebo při první recidivě (n = 56) (HR = 0,58, 95% CI 0,31–1,08) mezi těmi, kteří dostávali nízkou dávku bevacizumabu v kombinaci s lomustinem, ve srovnání s těmi, kteří dostávali standardní dávku bevacizumabu v monoterapii.

Nebyly také žádné rozdíly v celkovém přežití při léčbě první recidivy (medián celkového přežití ve skupině s nízkou dávkou bevacizumabu + lomustin 90 = 13,05 měsíce [7,08 až 17,82] a medián celkového přežití ve skupině s monoterapií bevacizumabem = 8,8 měsíce [6,42 až 20,22]). Nebyly zaznamenány také žádné rozdíly u nežádoucích účinků stupně ≥ 3 (RR = 0,27, 95% CI 0,03–2,25) mezi léčebnými rameny.

Novo-TTF 100A versus aktivní kontrola

Důkazy velmi nízké až nízké kvality z 1 randomizované kontrolované studie fáze III (n = 337) neprokázaly žádné rozdíly v celkovém přežití (HR = 0,86, 95% CI 0,60–1,23) a přežití bez progresu (HR = 0,81, 95% CI 0,60–1,09) mezi těmi, kteří dostali léčbu pomocí přístroje Tumor Treating Fields (TTF), ve srovnání s těmi, kteří byli v kontrolním rameni s jinou aktivní protinádorovou léčbou. Obě léčebná ramena zaznamenala podobné riziko kognitivní poruchy (stupeň ≥ 2 ; RR = 0,78, 95% CI 0,11–5,46).

TTF + chemoterapie druhé řady versus samotná chemoterapie

Post-hoc analýza hodnotila pacienty léčené po první recidivě tímto režimem plus chemoterapií druhé řady. Nízká kvalita důkazů z 1 randomizované kontrolované studie (n = 204) ukázala, že tumor-treating fields (TTF) v kombinaci s chemoterapií druhé linie měly podobné účinky na celkové přežití jako samotná chemoterapie (HR = 0,70, 95% CI 0,48–1,02). Nízká kvalita důkazů neprokázala žádné statisticky významné rozdíly v celkovém přežití (HR = 0,61, 95% CI 0,37–1,01) nebo v riziku nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně (RR = 1,46, 95% CI 0,98–2,17) mezi těmi, kteří dostali léčbu pomocí přístroje Tumor Treating Fields (TTF) v kombinaci s bevacizumabem, ve srovnání s těmi, kteří dostávali pouze bevacizumab.

Aktivní protinádorová léčba (TMZ, chirurgie, operace + TMZ, operace + RT, pouze RT) versus nejlepší podpůrná péče u starších a/nebo křehkých pacientů

Důkazy nízké až střední kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 79) ukázaly, že pacienti, kteří dostávali aktivní protinádorovou léčbu, měli delší celkové přežití (HR = 0,31, 95% CI 0,17–0,56) a přežití po progresi (HR = 0,34, 95% CI 0,19–0,60) ve srovnání s nejlepší podpůrnou péčí. Důkazy nízké kvality z dílčí analýzy této studie neprokázaly žádné rozdíly v celkovém přežití mezi osobami mladšími 65 let a osobami ve věku 65 let nebo staršími (HR = 0,91, 95% CI 0,54–1,53) nebo mezi osobami s KPS 50 % nebo méně a osobami s KPS 60 % nebo více (HR = 1,60, 95% CI 0,93–2,73). Důkazy velmi nízké až

nízké kvality z dílčí analýzy této studie neprokázaly žádné rozdíly v přežití po progresi u osob mladších 65 let ve srovnání s osobami ve věku 65 let nebo staršími (HR = 0,75, 95% CI 0,45–1,24), ale prokázaly delší dobu přežití po progresi u pacientů s KPS při relapsu 60 % a více ve srovnání s pacienty, kteří měli KPS 50 % nebo méně (HR = 0,31, 95% CI 0,17–0,57).

Karmustinový polymer versus placebo polymer

Důkaz střední kvality z 1 randomizované kontrolované studie (n = 222) neprokázal žádný rozdíl v celkovém přežití u těch, kteří dostávali polymer karmustin, ve srovnání s těmi, kteří dostávali polymer z placebo (HR = 0,83, 95% CI 0,63–1,09). Důkazy střední až vysoké kvality z této randomizované kontrolované studie ukázaly, že pacienti s následujícími prognostickými faktory měli delší celkové přežití: pacienti se skóre KPS ≥ 70 % ve srovnání s těmi, kteří měli KPS ≤ 70 % (HR = 0,53, 95% CI 0,40–0,70), pacienti s anaplastickým astrocytmem ve srovnání s pacienty s glioblastomem (HR = 0,60, 95% CI 0,40–0,90) a ti s oligodendrogliomem ve srovnání s těmi s glioblastomem (HR = 0,39, 95% CI 0,26–0,59).

Interpretace důkazů

Kategorizace výstupů klinických studií

Autoři zdrojového KDP identifikovali 3 výsledky kriticky důležité pro pacienty s mozkovými nádory, kterými byly celkové přežití, přežití bez progresu a kvalita života související se zdravím. Tyto 3 výsledky byly upřednostněny, protože všechny poskytují přímý důkaz „úspěchu“ léčby. Autoři zdrojového KDP diskutovali o tom, jak bylo někdy obtížné určit, zda celkové přežití nebo přežití bez progresu bylo nej přesnějším měřítkem úspěchu léčby, a diskutovali o tom, jak je kvalita života související se zdravím užitečným, ale často nedostatečně reportovaným měřítkem výsledku, které poskytuje více podrobností o tom, zda roky života navíc byly pro člověka s nádorem cenné.

Autoři zdrojového KDP identifikovali 6 dalších výsledků důležitých pro pacienty s mozkovými nádory. Jednalo se o neurologické nežádoucí účinky, infekce ran, toxicitu RTOG 3. nebo 4. stupně, toxicitu CTCAE 3. nebo 4. stupně, únavu a alterace kognitivních funkcí. Tyto výsledky byly důležité, protože byly také měřítkem úspěchu léčby, ale nebyly kritické, protože šlo o nepřímá měřítka. Významné nežádoucí účinky související s léčbou naznačují, že pokud by se těmto příhodám podařilo předejít, zvýšila by se kvalita života pacienta s nádorem. Samotné nežádoucí účinky jsou někdy zdrojem úmrtnosti a omezují celkové přežití.

Kvalita studií

Do tohoto přehledu bylo zahrnuto osm RCT (randomizovaných klinických studií) fáze II a 5 RCT fáze III. Kvalita důkazů byla hodnocena stupnicí GRADE. Hlavními zdroji zkreslení byly: nedostatečné zaslepení vyšetřovatelů a hodnotitelů výsledků; neuvedení způsobu randomizace; neúplné údaje o výsledcích nebo selektivní podávání zpráv o výsledcích; a systematické rozdíly v náboru pacientů do jednotlivých výzkumných ramen. Objektívni výsledky, jako je celkové přežití, nebyly zpochybňovány, pokud účastníci, hodnotitelé výsledků nebo zkoušející nebyli vůči léčbě zaslepeni, protože znalost alokace léčby pravděpodobně nezmění míru přežití zahrnutých účastníků. Autoři zdrojového KDP uznali zkreslení zbývajících výsledků a konstatovali omezenost jejich širšího použití.

Autoři zdrojového KDP podotýkají, že všechny uváděné důkazy se týkaly gliomů 4. stupně nebo smíšené skupiny gliomů 3. a 4. stupně. Shodli se na tom, že je vhodné vydat doporučení pro rekurentní gliomy 3. a 4. stupně na základě jedné skupiny smíšených důkazů, protože odpověď recidivujícího nádoru na konkrétní druhy léčby bude pravděpodobně podobná (i když ne pravděpodobně identická), a proto recidivující gliom 4. stupně lze považovat za nepřímé důkazy pro recidivující gliom 3. stupně. Český autorský tým upozorňuje na změnu klasifikace gliomů, dle které se dá očekávat výrazně lepší prognóza u IDH mutovaných gliomů 3. stupně než IDH nemutovaných gliomů 4. stupně (glioblastomu).

Autoři zdrojového KDP, který slouží jako podklad pro tuto adopci, si byli vědomi některých probíhajících studií, které nebyly během přípravy textů doporučení dosud publikovány, jako je například studie EORTC 26101 hodnotící efekt CCNU (lomustin) a bevacizumabu. Domnívají se, že tyto studie pravděpodobně významně nezmění doporučení, která učinili, ale podotkli, že studie mohou poskytnout definitivní důkazy pro nebo proti určitým možnostem léčby.

Autoři zdrojového KDP určili, že důkazy jsou dostatečné k podpoře některých slabých doporučení (pozitivní studie – pro indikaci nějakého typu léčby) a některých silnějších doporučení (v případě negativních studií neprokazujících benefit studované intervence). Bylo tomu tak proto, že pokud neexistovaly žádné důkazy na podporu použití konkrétních léčebných postupů, bylo pravděpodobné, že by pro pacienty bylo prospěšné nevystavovat se vedlejším účinkům těchto léčebných postupů, nicméně se předpokládá, že většina pacientů s dobrou prognózou by dala přednost nějaké aktivní protinádorové léčbě v případě rekurentního gliomu 3. a 4. stupně.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Prognóza u pacientů s recidivujícím gliomem vysokého stupně je ovlivněna jejich celkovým výkonnostním stavem, předchozí léčbou a molekulárními markery nádoru. U některých pacientů může být prognóza velmi limitovaná. Na základě svých klinických zkušeností a úsudku autoři zdrojového KDP doporučili, aby lékaři ošetřující pacienty s recidivujícím high grade gliomem zohlednili všechny tyto faktory (včetně preferencí daného pacienta) při zvažování možných léčebných postupů. Také na základě důkazů nízké až střední kvality konstatovali, že starší nebo křehcí lidé měli lepší celkové přežití s protinádorovou léčbou oproti symptomatické léčbě, nicméně tyto faktory by neměly být jedinými determinanty léčby.

Na základě některých přímých důkazů pro CCNU (lomustin) a nepřímých důkazů pro PCV (důkazy podporující použití jednotlivých složek PCV, ale ne všech tří složek PCV dohromady) autoři zdrojového KDP doporučili, aby možnosti léčby pro lidi s recidivujícím high grade gliomem zahrnovaly TMZ, PCV nebo samotné podání CCNU (lomustin). Zdůraznili, že výběr mezi TMZ, PCV a CCNU (lomustin) by měl být proveden na základě klinických charakteristik uvedených v těchto doporučeních, protože neexistují žádné důkazy, které by jednoznačně podporovaly použití toho postupu.

Autoři zdrojového KDP učinili všechna doporučení týkající se temozolomidu v souladu se stávajícími pokyny NICE doporučení.

Na základě klinických zkušeností a úsudku doporučili jako nejlepší léčbu samotnou podpůrnou a symptomatickou terapii, pokud je nepravděpodobné, že by pacient s nádorem měl prospěch z protinádorové léčby. Důvodem je zabránit zbytečné léčbě, která by neměla prospěch pro daného pacienta. Autoři stanovili toto doporučení, aby připomněli, že možností je též samotná symptomatická

lčba, a aby podpořili pacienty v diskusi nad tímto typem léčby, pokud se domnívají, že je to pro ně správné.

Autoři zdrojového KDP podotýkají, že pacienti s fokálním recidivujícím onemocněním mohou mít prospěch z reoperace nebo opakované radioterapie. Důkazy o střední kvalitě naznačovaly, že karmustinový polymer nemá podstatný vliv na výsledky léčby (ačkoli důkazy nejsou dostatečně kvalitní, aby bylo možné vydat doporučení pro, či proti jeho použití). Podporují, že pacienti, kteří mají difuzní recidivující onemocnění nebo pacienti s multifokálním recidivujícím onemocněním, by neměli být zvažováni pro reoperaci nebo opakované ozařování, a nevydali pro tuto skupinu pacientů doporučení.

Autoři zdrojového KDP nedoporučili použití erlotinibu a cediranibu, protože v žádném případě nebyl prokázán účinek a pravděpodobně způsobí vedlejší účinky. Přestože pro bevacizumab existovaly určité omezené důkazy o delším přežití bez progresu, autoři se shodli na tom, že to lze vysvětlit specifickou metodou účinku bevacizumabu, kdy následné výsledky zobrazovacích metod jsou příznivé, ale že tato léčba nemá žádný skutečný dopad na celkové přežití. Z tohoto důvodu, a protože nebyl prokázán žádný jiný účinek bevacizumabu, autoři zdrojového KDP také nedoporučili použití bevacizumabu.

Autoři zdrojového KDP hledali důkazy o řadě intervencí pro recidivující gliom, na které byli v rámci své klinické praxe často dotazováni. Když nenašli žádné důkazy o těchto intervencích, dospěli k závěru, že by bylo užitečné informovat lékaře a pacienty s nádory o této skutečnosti, aby mohli lépe diskutovat jejich léčebné možnosti. Zdůraznili, že v tomto průzkumu důkazů nebylo zahrnuto několik dalších intervencí s nejistým přínosem – například vitamín C – a to, že konkrétní terapie není uvedena na seznamu studovaných intervencí, by nemělo být považováno za potvrzení jejího přínosu.

Průměrné přežití pacienta s recidivujícím gliomem vysokého stupně je přibližně 6 měsíců pro glioblastom a 12 až 18 měsíců pro gliom stupně 3 (může se značně lišit). V důsledku toho jsou považovány za přínosy léčby u této populace: prodloužení života o několik dalších měsíců nebo zlepšení kvality života (například prevence degradace neurologických a kognitivních funkcí při další progresi onemocnění).

V důsledku toho bylo zvažováno, v jakém bodě byly nežádoucí účinky kompenzovány přínosy léčby. Nežádoucí účinky zahrnovaly řadu nežádoucích účinků vyvolaných léčbou (toxická CTCAE 3. nebo 4. stupně) a různé negativní dopady na život pacientů s nádorem (jako je časté docházení do nemocnice kvůli chemoterapii). Autoři zdrojového KDP se navíc zabývali složitou otázkou používání léčebných postupů, u kterých bylo vysoce nepravděpodobné, že by fungovaly (a navíc mají vedlejší účinky), ve srovnání s umožněním pacientům převzít kontrolu nad rozhodnutími o jejich další léčbě.

Autoři zdrojového KDP zvážili tyto přínosy a nežádoucí účinky a vydali doporučení, která by měla zabránit nabízení léčby s nejhorším poměrem přínosů k vedlejším účinkům a měla by lékařům umožnit diskutovat s pacienty o jejich preferovaném profilu nežádoucích účinků vzhledem k tomu, že neexistují dostatečné důkazy pro preferenci nějakého konkrétního postupu.

3. Follow-up pacientů s gliomy

Gliomy jsou nejčastější primární nádory mozku u dospělých. Celkové přežití a přežití bez progresu je velmi závislé na typu a grade gliomu, stejně jako na rozsahu resekce a pooperační léčbě. Asymptomatické nebo neléčené gliomy mohou vyžadovat sledování pouze pravidelnými vyšetřeními MR (nebo CT u pacientů neschopných tolerovat MR). Včasná detekce a léčba recidivy může zlepšit léčebné výsledky, ale dopad na celkovou morbiditu není znám. Pokud se doporučuje rutinní zobrazování, pak je preferovaná modalita zobrazení, frekvence a celkové trvání nejisté u různých podtypů gliomů.

Klinická otázka 8

Jaký je nejučinnější follow-up protokol (včetně trvání, frekvence a testů) k detekci recidivy po léčbě gliomů?

P	POPULACE/PACIENT	Pacienti léčeni pro gliom
I	INTERVENCE	Follow-up protokol včetně doby trvání a frekvence testů (např. vyšetření MR/CT)
C	KOMPARACE	<ul style="list-style-type: none"> Jakýkoliv jiný follow-up protokol Bez follow-up
O	VÝSTUPY	<p>Kritické výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Léčba recidivy Celkové přežití Kognice Symptomatický vs asymptomatický průběh <p>Důležité výstupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se zdravím související kvalita života Neurologické výstupy Záchvaty

Doporučení 55–63

Doporučení/Prohlášení	NICE		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
55. Doporučujeme nabídnout pacientům s gliomem pravidelné klinické kontroly za účelem posouzení jejich fyzických a psychických změn a zhodnocení stavu kognitivních funkcí.	DDP		DDP	
56. Intervaly pravidelných klinických kontrol a zobrazovacích metod u pacientů s gliomy navrhuje určit podle: <ul style="list-style-type: none"> přítomnosti jakéhokoliv reziduálního nádoru předpokládané délky života preferance pacienta (viz tabulka 6, kde jsou uvedeny faktory, které s ním lze prodiskutovat) dříve použité léčby dostupných možností léčby 	DDP		DDP	

• podtypu nádoru.			
57. Navrhujeme zvážít schéma sledování uvedené v tabulce 7 pro osoby s gliomem.	DDP		DDP
58. Navrhujeme zvážít standardní strukturální MR (definované jako T2 vážené, FLAIR, DWI série a T1 pre- a postkontrastní vyšetření) jako součást pravidelného klinického vyšetření u pacientů s gliomem, aby bylo možné posoudit progresi nebo recidivu, pokud není MR kontraindikována.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕ ↑?
59. Navrhujeme zvážít pokročilé techniky MR, jako je MR perfuze, DTI (traktografie) a MR spektroskopie, pokud jsou nálezy ze standardního MR stran možné recidivy nejasné a potenciální včasná identifikace recidivy je klinicky významná.	⊕⊕⊕⊕	„consider“	⊕⊕⊕⊕ ↑?
60. U pacientů s gliomem, kteří mají rutinní zobrazovací vyšetření, navrhujeme: <ul style="list-style-type: none"> vysvětlit, že výsledky vyšetření mohou být obtížně interpretovatelné a mohou mít nejistý význam a uvědomit si, že rutinní snímkování a čekání na výsledky u nich může způsobit úzkost. 	DDP		DDP
61. Navrhujeme zvážít základní vyšetření magnetickou rezonancí do 48 hodin po chirurgické resekci u všech typů gliomů.	DDP		DDP
62. Navrhujeme zvážít základní vyšetření magnetickou rezonancí za 4–6 týdnů po dokončení radioterapie u všech typů gliomů.	DDP		DDP
63. Doporučujeme provést klinické vyšetření a vhodnou zobrazovací metodu u pacientů s gliomem, u kterých se kdykoliv objeví nové nebo měnící se neurologické příznaky.	DDP		DDP

Tabulka 6. Faktory, které je třeba vzít v úvahu při rozhodování o frekvenci kontrol u pacientů s gliomem

Možné výhody častějšího sledování	Možné nevýhody častějšího sledování
Může dojít k dřívější identifikaci recidivujícího onemocnění, což může rozšířit léčebné možnosti nebo umožnit léčbu ještě v době před rozvinutím symptomů.	Neexistuje žádný silný důkaz o tom, že by časná diagnóza recidivujícího onemocnění zlepšovala celkové výsledky.
Může pomoci poskytnout informace o průběhu nemoci a jeho prognóze.	Může zvýšit úzkost, pokud jsou zachyceny nejisté změny na zobrazovací metodě.
Pro některé pacienty může být častější vyšetření a kontakt s nemocnicí uklidňující. Poskytuje příležitost poznat pacienta nebo potřeby pečovatele (jako je psychosociální podpora a pozdní vedlejší účinky léčby).	Pro některé pacienty může být častější vyšetření a kontakt s nemocnicí zatěžující a rušivý – mají pocit, že se jejich život točí kolem jejich posledního zobrazovacího vyšetření. Zátěží mohou být finanční náklady (volno ze zaměstnání, cestovné).

Více kontrol a zobrazovacích vyšetření je zátěží pro zdravotní systém.

Tabulka 7. Možné schéma pravidelného klinického hodnocení u pacientů s gliomem v závislosti na stupni diferenciacce (grade) nádoru

	Roky po ukončení léčby					
	0–1	1–2	2–3	3–4	5–10	>10 (do konce života)
Grade 1	MR ve 12 měsících, poté: <ul style="list-style-type: none"> • Zvažte ukončení sledování, pokud na MR není vidět žádný nádor, za podmínky že nešlo o kompletně resektovaný pilocytární astrocytom (pro který je doporučení viz níže). • Zvažte průběžné MR kontroly v prodlužujících se intervalech po dobu 15 let u kompletně resektovaného pilocytárního astrocytomu. • Zvažte, zda je potřeba průběžné MR kontroly s frekvencí jednou za 1 až 3 roky po zbytek života pacienta, pokud je nádor viditelný na MR. 					
Grade 2 non-kodelece 1p/19q, IDH mutace	MR ve 3 měsících, poté každých 6 měsíců	Ročně	Každé 1–2 roky	Zvažte pokračování MR kontrol v intervalu 1–2 roky.		
Grade 2 kodelece 1p/19q, IDH mutace						
Grade 3 kodelece 1p/19q, IDH mutace						
Grade 2 IDH-wildtype (glioblastom)	MR každých 3–6 měsíců	Každých 6–12 měsíců	Ročně	Zvažte pokračování MR kontrol v intervalu 1–2 roky.		
Grade 3-4 non-kodelece 1p/19q, IDH mutace						
Grade 4 IDH-wildtype (glioblastom)						

Souhrn důkazů

Nebyly identifikovány žádné důkazy.

Kategorizace výstupů klinických studií

Autoři zdrojového KDP označili 4 výstupy za kritické. Jednalo se o kognitivní funkce, léčbu recidivy, celkové přežití a počty symptomatických a asymptomatických pacientů. Protože si nebyli jistí, zda by identifikace časně progresujícího nádoru byla klinicky přínosná, označili tyto výsledky za nejsnáze interpretovatelné a přínos nebo poškození další léčby by byly při analýze nejzřetelnější.

Důležitá byla také se zdravím související kvalita života, i když ne tak aby byla označená za kritický výstup, protože se autoři zdrojového KDP shodli, že souvislost mezi recidivou a se zdravím související kvalitou života není jednoznačně přímá.

Kvalita studií

Vyhledávání klinických důkazů neodhalilo žádné studie, které by splňovaly kritéria pro zařazení do těchto doporučení.

Autoři zdrojového KDP se shodli a rozhodli, že vzhledem k tomu, že tato klinická otázka je tak důležitá, učiní slabá doporučení, která lékařům mohou poskytnout vodítko na základě jejich klinických znalostí, i když jsou důkazy tak omezené

Autoři zdrojového KDP identifikovali, že doporučení výzkumu je důležité pro standardizaci praxe v této klinické otázce. Zjistili, že hlavní nevyřešenou klinickou otázkou bylo, jak cenná byla včasná detekce recidivy ve srovnání s pozdějším záchytem. To platilo pro všechny 3 otázky týkající se sledování, kterými se zabývali (u gliomů, meningeomů a mozkových metastáz), rozhodli se nicméně upřednostnit gliom, jelikož možnosti léčby recidivy gliomu se opírají o významné důkazy, takže je pravděpodobnější, že eventuální zjištění v oblasti follow-up gliomů budou moci ovlivnit klinickou praxi.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Na základě jejich klinických zkušeností autoři zdrojového KDP doporučili, že pravidelné kontroly klinického stavu u pacientů s gliomem mohou být užitečné pro detekci recidivy na základě změn symptomů a funkce daného pacienta. Klinické vyšetření také může vést k intervenci nebo dalšímu doporučení klinické péče, pokud je to indikováno. To může zlepšit kvalitu života pacienta tím, že zmírní symptomy nebo pomůže vyvinout adaptivní strategie. Přestože nezjistili žádné důkazy ohledně toho, že by včasné odhalení změn klinického stavu mohlo zlepšit celkové léčebné výsledky, shodli se na tom, že neschopnost detekovat změnu vůbec by mohla mít pro pacienta vážně negativní důsledky. V důsledku toho vydali důrazné doporučení pro aktivní sledování pacientů po léčbě gliomů, které by mohlo odhalit recidivu nebo jiné změny klinického stavu, ale slabší doporučení ohledně toho, jak by schéma pravidelného sledování mělo vypadat.

Autoři zdrojového KDP nezjistili žádné důkazy, na základě kterých by mohli doporučit, kdy a jak zajistit pravidelné klinické kontroly pacientů. Z publikací o léčbě nádoru však identifikovali nepřímé důkazy o faktorech, které by recidivu učinily nebezpečnější. V důsledku toho vydali slabé doporučení pro zvážení faktorů, které by mohly změnit urgenci klinických kontrol. Doporučení stran zohlednění preference daného pacienta bylo učiněno na základě jejich zkušeností.

I když nebyly žádné důkazy pro, nebo proti použití MR nebo jiných zobrazovacích metod k detekci recidivy, autoři zdrojového KDP doporučili, že MR skenování by mohlo být užitečné pro detekci recidivy na základě toho, že je standardní praxí toto vyšetření provádět a že nestandardizované MR není tak užitečné jako standardní strukturální MR. Uvádějí, že za určitých okolností by nebyla nutná celá sekvence MR vyšetření, například pokud by měl nádor velmi dobře definované charakteristiky, které by bylo možné adekvátně monitorovat pouze s využitím některých MR sekvencí. V důsledku toho dali při follow-up vyšetřování celkově slabší doporučení než pro vyšetřování nově diagnostikovaného gliomu, protože při vyšetřování nově diagnostikovaného gliomu není dosud známo, jaké vlastnosti bude nádor mít, a proto lékaři nemohou určit, zda existují nějaké konkrétní sekvence, které lze při MR vyšetřování vynechat. Naopak, v rámci follow-up vyšetřování je větší prostor pro použití klinického úsudku při určování, které sekvence jsou nezbytné.

Autoři zdrojového KDP se shodli na tom, že existují situace, ve kterých mohou být užitečné i pokročilé techniky MR. Například u nově diagnostikovaných gliomů mohou pokročilé zobrazovací techniky vést k diskusím o tom, zda je nejlepší volbou u daného pacienta aktivní vyčkávání (watchful waiting), nebo časná operace. Mohou také pomoci rozlišit mezi recidivou nádoru a poléčebnými změnami. Proto bylo toto doporučení založeno na jejich klinických zkušenostech a důkazech zkoumaných v samostatném přehledu o metodách MR.

Na základě svých zkušeností autoři zdrojového KDP doporučili, aby lékaři vzali v potaz, že rutinní zobrazování (a čekání na výsledek) může způsobit úzkost pacientů. Kromě toho doporučili vysvětlit pacientům možnost nejistých výsledků (jako je nejednoznačný růst). Učinili toto doporučení, protože podle jejich zkušeností nebylo potenciální poškození pacienta rutinním vyšetřováním na zobrazovacích metodách velmi často lékaři bráno vůbec v potaz.

Autoři zdrojového KDP doporučili klinickou kontrolu pacienta v reakci na jeho nové nebo měnící se neurologické symptomy (mimo obvyklý plán zobrazovacích metod). To je založeno na skutečnosti, že účelem rutinního sledování je identifikovat změny na nádoru, aby mohla být zahájena léčba dříve, než se objeví příznaky (pokud je to možné). Nové nebo měnící se příznaky pravděpodobně znamenají, že se nádor mezi dvěma plánovanými vyšetřeními zvětšil, a proto čekání na další rutinní skenování může omezit možnosti následné léčby. Kromě toho představuje mimořádné zobrazovací vyšetření příležitost pro lékaře diskutovat o riziku nežádoucích účinků (jako je infekce a otok). Autoři diskutovali o tom, že neposuzovali důkazy zaměřené na to, jak dlouho by mohlo být klinické a zobrazovací přešetření odloženo v případě nových nebo měnících se symptomů, a proto nemohli konkrétně doporučit časový rámec pro toto přešetření. Diskutovali také o tom, jak by se podobné klinické úvahy uplatňovaly v případě měnících se symptomů při podezření na nově diagnostikované nádorové onemocnění, a že by proto načasování dalších vyšetření v případě diferenciální diagnostiky rekurencí mohlo tuto praxi kopírovat.

Autoři zdrojového KDP navrhli plán zobrazovacích metod a klinických kontrol pro pacienty s gliomem jako možného průvodce k diskusi a stanovení plánu kontrol s pacientem. Ačkoliv neexistovaly žádné důkazy, autoři se domnívali, že by byla cenná konsensuální doporučení, která by pomohla standardizovat praxi, a navrhli plán sledování, který by mohl být použit jako vodítko.

Příklad počátečního plánu kontrol (všechny stupně nádoru)

Na základě svých klinických zkušeností a úsudku se český autorský tým rozhodl upravit doporučení ohledně zobrazování tak, aby bylo provedeno do 48 místo původních 72 hodin po operaci, protože to poskytuje informaci o základním (baseline) pooperačním stavu, potvrzuje, že bylo dosaženo zamýšleného rozsahu resekce a může identifikovat oblasti poškození tkáně, které jinak může být při pozdějších zobrazovacích studiích zaměněno za reziduální nebo recidivující nádor.

Tým se také rozhodl doporučit vyšetření za 4–6 týdnů místo původně doporučovaných 3 měsíců po ukončení léčby v souladu se současnou klinickou praxí.

Příklad rozvrhu pro grade 1 gliomy

Podle názoru autorů by gliom 1. stupně mohl být někdy účinně vyléčen. Pokud je nádor účinně vyléčen (12 měsíců po léčbě není na zobrazení žádný nádor viditelný), může být možné u pacienta další sledování úplně vynechat. Pokud je však viditelný reziduální nádor, je nejlepší dosažená léčebná

odpověď nejistá. Může být také vhodné upustit z dalšího sledování, ale může být důležité se ujistit, aby nedocházelo k dalšímu růstu nebo transformaci, v takovém případě by měl být follow-up pravidelný, byť občasný, jakožto nejlepší rovnováha mezi riziky a přínosy následných kontrolních vyšetření. Konečně existují určité případy, kdy, i když nádor není viditelný, měl by být stále indikován k pravidelnému sledování, například pokud se jedná o radikálně odoperovaný pilocytární astrocytom, autoři doporučili sledování s postupně se prodlužujícím se intervalem zobrazování.

Příklad schématu pro gliom grade 2, IDH mutovaný a bez kodelece 1p/19q a gliom grade 2 nebo 3 s kodelecí 1p/19q

Podle zkušeností autorů zdrojového KDP se většina recidiv v této skupině pacientů vyskytuje během prvních 5 let. Proto doporučovali časté sledování během tohoto období, po kterém by následovalo dlouhé období pravidelného, ale méně častého sledování. Deset let po léčbě, pokud nedojde k recidivě nádoru nebo novým vedlejším účinkům, by měla proběhnout diskuse o tom, zda může být pacient s nádorem bez dalšího sledování, nebo zda by měl být zachován plán pravidelného, ale nepřítisť častého sledování. Výsledek bude záviset na klinických charakteristikách nádoru a autoři zdrojového KDP neměli konkrétní důkazy o tom, co je třeba vzít v úvahu při tomto rozhodování.

Porovnání klinických výhod a nevýhod

Autoři zdrojového KDP se domnívají, že v důsledku doporučení patrně více léčených pacientů dosáhne delšího přežití, protože se recidivy zachytí v asymptomatickém stádiu (kdy se nejsnáze léčí). Uznali však také, že skenování je u některých pacientů spojeno s psychickým stresem a úzkostí. Diskutovali o tom, zda by častější kontroly vyvolaly, nebo snížily úzkost u pacientů s nádory mozku, ale nedospěli ke konsenzu, protože to může být u různých lidí různé – například ujištění se o pravidelném kontaktu versus navození úzkosti se znepokojivými výsledky (zejména výsledky s nejistým významem). Přestože nebylo možné dosáhnout absolutní rovnováhy – skutečná rovnováha by ve všech případech měla záviset na individuálních faktorech týkajících se dané osoby – autoři zdrojového KDP se domnívali, že výše navrhovaný plán follow-up vyšetření je užitečným vodítkem pro vyvážení těchto přínosů a škod.

Informace pro pacienty

Při přípravě této kapitoly jsme mimo adaptovaného doporučeného postupu vycházeli také z informací pro pacienty uveřejněných na webových stránkách [Masarykova onkologického ústavu](#) a z publikace „[Co potřebujete vědět o nádorech mozku?](#)“.

Úvod

Existuje více než 100 druhů zhoubných nádorů, které se mohou vyskytnout v různých částech těla. Jejich společným znakem je **nekontrolované bujení buněk**. Lidské tělo je tvořeno miliardami nejrůznějších buněk, které tvoří stavební kameny našeho těla. V průběhu života probíhá neustálá tvorba nových buněk (zajišťují růst organismu, ale jsou též náhradou poškozených/starých buněk). Dělení buněk neprobíhá chaoticky. Je přísně regulováno a kontrolováno, avšak během života jsou buňky vystaveny různým škodlivým vlivům a může se stát, že se určitá buňka v průběhu času poškodí natolik, že dojde ke **změnám v genetickém materiálu**, který řídí a kontroluje její dělení a růst. Dělení buněk tak začne probíhat chaoticky a v nadměrné míře (bujení), to pak vede ke vzniku **nádoru**.

Nádory mohou být **zhoubné** (maligní) a **nezhoubné**. Pouze v případě zhoubného nádoru se nepřesně mluví o **rakovině**, těchto nádorů je více druhů.

Nádory mozku

Nádory mozku a míchy, souhrnně centrálního nervového systému, jsou velmi rozmanitou skupinou onemocnění. Dělíme je na **primární**, které vznikají z buněk mozkové tkáně nebo okolních struktur, a na **sekundární** nádory, tedy **metastázy** jiného nádoru, jako jsou například nádory plic, prsu nebo ledvin.

O **původu** nádorů mozku **není** dosud **mnoho známo**; asi u 5 % z nich se předpokládá dědičně podmíněný výskyt (hlavně u dětí a mladších pacientů). Do současné doby také nebyl prokázán zvýšený výskyt nádorů u častých uživatelů mobilních telefonů a u osob žijících v blízkosti vedení vysokého napětí a vysílačů. Nádory mozku nepatří mezi typické nádory, kde je hlavní příčina vzniku známá (např. kouření a nádory plic).

Gliomy

Nejčastějšími primárními mozkovými nádory jsou **gliomy**, které vznikají z buněk podpůrné mozkové tkáně. Gliomy se dělí na gliomy s nízkým stupněm malignity (low-grade gliomy) a gliomy s vysokým stupněm malignity (high-grade gliomy).

Low-grade gliom roste pomalu, proto je považován za poměrně „málo zhoubný“ nádor. Ale na rozdíl od ostatních nezhoubných nádorů jinde v těle není málo rizikový gliom ostře ohraničen. Nádorové buňky prorůstají zdravou mozkovou tkání, a celý nádor je proto obtížně operativně odstranitelný. Po určité době může opět narůstat, pak mluvíme o **recidivě** tumoru. Často v tomto případě dochází ke změně na vysoce zhoubnou formu, na glioblastom.

High-grade gliom také není ostře ohraničen a prorůstá zdravou mozkovou tkání. Na rozdíl od málo rizikového tumoru je však velmi zhoubný. Bujení je velice rychlé. Úplné odstranění tumoru není většinou možné a ve vysoké míře dochází k **recidivám** (navrácení nemoci po jejím skutečném nebo domnělém vyléčení). Gliom na rozdíl od většiny zhoubných tumorů, které se vyskytují v jiných částech těla, prakticky nikdy nemetastazuje.

Ročně je v České republice diagnostikováno asi 800 případů nádorů mozku, většina gliomů. Málo rizikový gliom se více vyskytuje ve věkové skupině 20–40 let. Vysoce rizikový gliom postihuje poněkud více věkovou kategorií nad 40 let s dalším maximem výskytu ve vysokém věku okolo 75 let.

Příznaky

Obtíže provázející nádor mozku silně závisejí na jeho lokalizaci. Příznaky můžeme rozdělit do tří skupin:

Výpadky schopností a dovedností způsobené tlakem nádoru na okolní tkáň, např.: poruchy hybnosti, poruchy řeči, sluchu nebo zraku, výpadky paměti, poruchy chování či změna osobnosti (neklid až agresivita nebo naopak pasivita až apatie). Často mohou být změny nepatrné a pacienti si je nemusejí ani sami uvědomovat.

Epileptické záchvaty – vznikají poškozením nebo podrážděním mozkové tkáně, čímž dojde k určitému druhu krátkého spojení uvnitř mozkové tkáně. Epileptické záchvaty mohou být různého druhu. V některých případech se takový záchvat omezuje na záškuby ruky nebo krátkodobou „nepřítomnost“. Ovšem záchvat se také může ohlásit náhlým pádem a ztrátou vědomí, po kterém následují prudké záškuby rukou a nohou. Často se pacient v takovém případě pomoci. Mohutné napětí čelistních svalů může vést k pokousání jazyka, který potom krátkou dobu krvácí. Záchvat většinou sám pomine. Epileptické záchvaty bývají častěji prvním průvodním jevem nízkostupňových gliomů.

Pokud nádor zabere v lebce více místa, dojde ke **zvýšení tlaku uvnitř lebky**, z čehož mohou plynout obtíže: **Bolesti hlavy** někdy doprovázené nevolností a zvracením (bolesti se zhoršují v poloze vleže); pomalý nárůst nitrolebního tlaku způsobuje například **problémy s myšlením**, paměť a udržení koncentrace. Dalším projevem zvýšeného nitrolebního tlaku jsou **závratě**.

Výše jmenované potíže mohou provázet i jiná onemocnění, než je nádor mozku. Pokud pacient pociťuje jednu nebo více z výše uvedených obtíží, měl by se obrátit na svého praktického lékaře a nechat se vyšetřit, aby se zjistilo, co je jejich příčinou. Přitom je nutno mít na paměti, že bolesti hlavy se vyskytují velice často a ve většině případů nejsou způsobeny mozkovým nádorem.

Diagnostika

Na základě zjištěných obtíží může praktický lékař dojít k závěru, že se jedná o onemocnění nervového systému a že je nutné další vyšetření. Pacient je dále doporučen k odbornému vyšetření neurologem. Neurolog se při prvním vyšetření nejprve zeptá pacienta na jeho obtíže a pak provede tzv. „neurologické vyšetření“. Při vzniku podezření, že potíže souvisejí s nádorem mozku, se v současné době provádí vyšetření mozku **výpočetní tomografií** (Computer Tomography – CT) a **magnetickou rezonancí** (MR). V některých případech je nutné **vyšetření elektroencefalografické (EEG)**.

Neurologické vyšetření

Během tohoto **klinického vyšetření** se zjišťuje, zda je tělo z mozku dobře řízeno. Neurologické vyšetření může v některých případech naznačit eventuální přítomnost mozkového nádoru a jeho umístění.

Výpočetní tomografie (CT)

CT je bezbolestné a přesné zobrazovací zařízení, které kombinuje **rentgenové záření** a následnou **počítačovou rekonstrukci obrazu**. Jde o přístroj, který postupně zobrazuje tkáně – dělá „řezy“ a vytváří velice podrobné snímky orgánů a tkání.

Většina vyšetření vyžaduje podání **kontrastní látky** – ta se aplikuje pomocí automatické pumpy. To může být doprovázeno pocitem horka, hořkou pachutí v ústech, nevolností či nutkáním na močení. Tyto pocity ale rychle odezní. Přístroj má otvor („tunel“), do kterého je pacient ležící na pohyblivém stole posouván. Snímkování se děje při posunu pacienta. Snímky poskytnou jasný obraz o místě, velikosti a prorůstání možného mozkového nádoru.

Magnetická rezonance (MR)

MR je moderní zobrazovací metoda využívající rozdílné chování tkání v silném **magnetickém poli**. Výsledkem je detailní obraz, který umožňuje odlišit i tkáně s velmi podobnou strukturou. Umožňuje tak přesně rozlišit zdravou tkáň od tkáně patologické (chorobné, nezdravé). Narozdíl od jiných zobrazovacích metod pacient při MR není vystaven radiační zátěži.

Při vyšetření leží pacient v jakémsi „pouzdru“ (odborně nazývaném cívky). U některých pacientů to může vyvolat pocit úzkosti. Kromě toho je MR přístroj dosti hlučný. V porovnání s CT však poskytuje lepší zobrazení mozku a je v současné době hlavní zobrazovací metodou u mozkových nádorů.

Magnetickou rezonanci nelze provést u pacientů s kardiostimulátorem, srdečním defibrilátorem, kochleární (ušní) protézou či voperovanou inzulínovou pumpou; u pacientů s kovovými svorkami po operacích, umělými klouby, kovovými dlahami, kaválním filtrem apod. se vyžaduje certifikát o MR kompatibilitě.

EEG

EEG je **záznam elektrické aktivity mozku** – při poruše funkce, obzvláště v případě, kdy pacient trpí epileptickými záchvaty, se mohou v EEG záznamu zjistit odchylky. Vyšetření je prováděno na speciálním přístroji po nasazení pružné čepice s registračními elektrodami. Přes kůži hlavy je elektrodami měřeno napětí vzniklé přenosem podráždění mezi částmi mozku. Tak se získá obraz o fungování mozku.

Biopsie

Na základě uvedených vyšetření mohou lékaři dojít k závěru, že pacientovy potíže jsou velmi pravděpodobně způsobeny nádorem mozku. Pro definitivní diagnózu je však třeba vyšetření mozkové

tkáně pod **mikroskopem** – vyšetření bioptického vzorku potvrdí či upřesní klinickou diagnózu a stanoví řadu charakteristik tkáně, které jsou potřebné k rozhodnutí o optimální léčbě.

Odběr malého vzorku **mozkové tkáně** pacientovi může být proveden dvěma způsoby: stereotaktická biopsie, nebo kraniotomie spojená s „otevřením“ lebky a přímým odběrem tkáně. Výkon je často spojen se samotnou operací mozkového nádoru.

Volba metody je závislá, kromě jiného, též na umístění a rozšíření nádoru. Stereotaktická biopsie se provádí malým otvorem v lebce, u kraniotomie je otvor poněkud větší. Pro oba výkony je třeba hospitalizace na neurochirurgickém oddělení.

Léčba

V případě, že vyšetření tkáně potvrdí přítomnost gliomu, musí odborní lékaři rozhodnout o optimálním způsobu léčby. Rozhodnutí lékařů závisí na **typu** tumoru a jeho **umístění**. Při tom hraje svou roli i věk a celkový zdravotní stav pacienta.

U málo rizikového gliomu mohou lékaři dojít k závěru, že je lépe vyčkat, jak se nález bude dále vyvíjet. Málo rizikový gliom roste často velmi pomalu. To znamená, že se nádor během několika let prakticky vůbec nemusí měnit. Navíc u tohoto nádoru se prakticky nevyskytuje nebezpečí metastáz. Pacient zůstává samozřejmě pod **stálou kontrolou**.

Pokud lékaři rozhodnou, že léčba je možná a má smysl, pak jsou následující možnosti:

- operace s následným ozařováním (radioterapie)
- ozařování
- kombinace uvedených postupů s chemoterapií, tj. podávání léků brzdících dělení buněk (cytostatika)

Důležitou roli v průběhu protinádorové léčby a po jejím ukončení dnes hraje **komplexní podpůrná péče** (psychologická, sociální, spirituální podpora) o pacienta, ale také o jeho blízké (caregivers).

Operace – kraniotomie

Pod pojmem kraniotomie rozumíme otevření lebky. Zákrok je prováděn v **celkové narkóze**. Před operací je kůže hlavy (částečně) vyholena, neurochirurg vyřízne do lebky jakési „okénko“. Tímto otvorem se pak provádí další operace. Po ukončení operace je vyříznutá kost vložena zpět do „okénka“.

Neurochirurg se snaží odstranit co největší množství nádorové tkáně, ale **úplné odstranění tumoru není téměř možné**. Je totiž velmi obtížné určit hranici mezi nádorovou a zdravou tkání, protože nádorové buňky prorůstají mezi zdravými. Jedná se de facto o jakousi pavučinu, kdy je možné bezpečně odoperovat jen hlavní masu nádorových buněk. Neurochirurg nemůže odstranit příliš velké množství zdravých buněk, aby získal jistotu, že veškerá nádorová tkáň byla vyjmuta. To by bylo ke škodě pacienta. Po operaci může být nutné ještě **ozařování**, aby se zničilo co nejvíce zbývajících nádorových buněk.

Radioterapie

Léčba **ozařováním** je využití **ionizujícího záření** k léčbě nádorů. Ozařování může být použito jako doplňková (zajišťovací) léčba po operaci nebo jako hlavní léčebná metoda. Ozáření poškozuje nádorové buňky. Ty se obnovují jen velice obtížně, takže výsledkem léčby je úplné nebo částečné odstranění tumoru. Ozáření ovšem také poškozuje sousední zdravé buňky. Ty však v průběhu léčby rychleji regenerují (jsou na záření odolnější). Toto umožňuje léčbu i těch částí nádoru, které prorůstají do okolní mozkové tkáně a kde již není možné bezpečně operovat.

Celkové množství záření (dávka) je pro každého pacienta stanoveno **individuálně** lékařem-radioterapeutem. Ten při jejím určování bere v úvahu typ nádoru, jeho lokalizaci a celkový stav pacienta. Aby byla zdravé tkáni dána co největší možnost regenerace, je celková dávka rozdělena do mnoha dílčích ozařování – **frakcí**. Doba ozařování se pohybuje mezi třemi až šesti týdny.

V důsledku ozařování se většinou objeví i **vedlejší účinky**. U některých pacientů se mohou objevit obtíže jako zvýšená únava, snížená chuť k jídlu a bolesti hlavy. Zvýšenou únavu a spavost pociťují snad všichni pacienti, především ke konci léčby. Po ukončení léčby tyto obtíže většinou ihned mizí. Po dvou až třech týdnech ozařování většinou také dochází k vypadávání vlasů, to je většinou dočasné, někdy je však ztráta vlasů trvalá. Vliv na to má i podaná dávka záření.

Chemoterapie

Chemoterapie je protinádorová léčba založená na lécích označovaných jako **cytostatika**. Společným znakem této různorodé skupiny léků je jejich cytotoxický efekt, který způsobuje, že jsou schopny různými mechanismy ovlivňovat růst a dělení nádorových buněk. Jedná se o **systemovou léčbu**, neboť chemoterapeutika se dostávají téměř ke všem orgánům a tkáním v těle. Ovlivňují však nejen nádorové, ale i zdravé buňky, především ty rychle se dělící. Z toho vyplývají četné **nežádoucí účinky** chemoterapie, které se u různých typů léků liší. Mezi nejčastější vedlejší účinky patří útlum krvetvorby, nevolnost a zvracení, průjem či ztráta vlasů.

Chemoterapie jako léčebná metoda u mozkových nádorů je ještě ve stadiu výzkumu a vývoje. Možnost chemoterapie je zvažována u pacientů s typem mozkového nádoru, u něhož se předpokládá citlivost k cytostatikům. U nejčastějšího gliomu – glioblastomu, je chemoterapie standardní součástí pooperační léčby a podává se už v průběhu ozařování (v tabletách).

Ukončení protinádorové léčby

Může se stát, že léčba nesplňuje očekávané výsledky a že zátěž, nežádoucí vedlejší účinky nebo důsledky léčby převažují nad léčebným efektem. Jinými slovy – že protinádorová léčba přináší víc problémů než užitku a jako taková **nemá pro pacienta žádný prospěch**. V takovém případě je mnohem důležitější tzv. **léčba symptomatická**, cílená ne na ničení nádorových buněk, ale na mírnění aktuálních potíží (symptomů).

Následné sledování

Pacient, který podstoupil operaci a ozařování nebo pouze ozařování pro mozkový nádor, zůstává i nadále po celý život pod kontrolou odborného lékaře. Čas od času se při **kontrolní návštěvě** provádí MR vyšetření, někdy též EEG. Objeví-li se signály nového nárůstu tumoru, může odborný lékař znovu předepsat léky k potlačení obtíží spojených s tvorbou otoku mozku. V některých případech může odborný lékař dojít k závěru, že je třeba provést novou operaci. Opakované ozařování stejného místa nemá většinou smysl, pokud není provedeno v dostatečném časovém odstupu od první radioterapie.

Životní perspektiva (prognóza)

Prognóza pacientů s nádorem mozku se případ od případu **velice liší**. Záleží především na stupni zhoubnosti nádoru, věku pacienta, jeho celkové tělesné kondici a na schopnosti absolvovat onkologickou léčbu. Pacienti s málo rizikovým gliomem mohou žít někdy mnoho roků bez recidivy nemoci. Ve dvou třetinách případů se ale jedná o vysoce agresivní gliom (glioblastom). Perspektiva pacientů s glioblastomem je obvykle omezená. Délka života se i přes multimodální onkologickou léčbu (operace, radioterapie, chemoterapie) pohybuje mezi 12–18 měsíci. Léčba glioblastomu u převážné většiny pacientů dnes nesměřuje k vyléčení, ale ke zpomalení růstu nádoru a někdy k potlačení jeho velikosti. Účelem léčby je též zmírnění obtíží (viz výše, komplexní podpůrná péče, symptomatická léčba).

Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

Pro tento KDP není aplikovatelné.

Seznam použité literatury a zdrojů

1. Klugar M, Klugarová J, Pokorná A, et al. Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. Published online 2020. https://kdp.uzis.cz/res/file/metodika/metodicke-postupy-pro-vytvoreni-a-posuzovani-nove-vytvorenych-kdp_v2.1.pdf
2. National Institute for Health and Care Excellence. Brain tumours (primary) and brain metastases in over 16s. Published online July 11, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99/>
3. Brat DJ, Aldape K, Bridge JA, et al. Molecular Biomarker Testing for the Diagnosis of Diffuse Gliomas. *Arch Pathol Lab Med*. Published online February 17, 2022. doi:10.5858/arpa.2021-0295-CP
4. Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. *JCO*. 2022;40(4):403-426. doi:10.1200/JCO.21.02036
5. Alliance for Clinical Trials in Oncology. *Phase III Intergroup Study of Radiotherapy With Concomitant and Adjuvant Temozolomide Versus Radiotherapy With Adjuvant PCV Chemotherapy in Patients With 1p/19q Co-Deleted Anaplastic Glioma or Low Grade Glioma*. clinicaltrials.gov; 2022. Accessed April 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887146>
6. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. *Phase III Trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide Chemotherapy in Non-1p/19q Deleted Anaplastic Glioma. The CATNON Intergroup Trial*. clinicaltrials.gov; 2021. Accessed April 18, 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00626990>
7. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
8. Schünemann H, Brozek J, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2. Published online 2009.
9. Caulo M, Panara V, Tortora D, et al. Data-driven grading of brain gliomas: a multiparametric MR imaging study. *Radiology*. 2014;272(2):494-503. doi:10.1148/radiol.14132040
10. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(10):1989-1998.
11. Qin JB, Liu Z, Zhang H, et al. Grading of Gliomas by Using Radiomic Features on Multiple Magnetic Resonance Imaging (MRI) Sequences. *Med Sci Monit*. 2017;23:2168-2178. doi:10.12659/msm.901270
12. Zou QG, Xu HB, Liu F, Guo W, Kong XC, Wu Y. In the assessment of supratentorial glioma grade: the combined role of multivoxel proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging. *Clin Radiol*. 2011;66(10):953-960. doi:10.1016/j.crad.2011.05.001

13. Ahmadi R, Stockhammer F, Becker N, et al. No prognostic value of IDH1 mutations in a series of 100 WHO grade II astrocytomas. *Journal of neuro-oncology*. 2012;109:15-22. doi:10.1007/s11060-012-0863-y
14. Aibaidula A, Chan AKY, Shi Z, et al. Adult IDH wild-type lower-grade gliomas should be further stratified. *Neuro Oncol*. 2017;19(10):1327-1337. doi:10.1093/neuonc/nox078
15. Alentorn A, van Thuijl HF, Marie Y, et al. Clinical value of chromosome arms 19q and 11p losses in low-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2014;16(3):400-408. doi:10.1093/neuonc/not227
16. Boots-Sprenger SHE, Sijben A, Rijntjes J, et al. Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas: use with caution. *Mod Pathol*. 2013;26(7):922-929. doi:10.1038/modpathol.2012.166
17. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013;155(2):462-477. doi:10.1016/j.cell.2013.09.034
18. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008;455(7216):1061-1068. doi:10.1038/nature07385
19. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481-2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121
20. Ceccarelli M, Barthel FP, Malta TM, et al. Molecular Profiling Reveals Biologically Discrete Subsets and Pathways of Progression in Diffuse Glioma. *Cell*. 2016;164(3):550-563. doi:10.1016/j.cell.2015.12.028
21. Chaurasia A, Park SH, Seo JW, Park CK. Immunohistochemical Analysis of ATRX, IDH1 and p53 in Glioblastoma and Their Correlations with Patient Survival. *J Korean Med Sci*. 2016;31(8):1208-1214. doi:10.3346/jkms.2016.31.8.1208
22. Chan AKY, Yao Y, Zhang Z, et al. TERT promoter mutations contribute to subset prognostication of lower-grade gliomas. *Mod Pathol*. 2015;28(2):177-186. doi:10.1038/modpathol.2014.94
23. Dubbink HJ, Atmodimedjo PN, Kros JM, et al. Molecular classification of anaplastic oligodendroglioma using next-generation sequencing: a report of the prospective randomized EORTC Brain Tumor Group 26951 phase III trial. *Neuro Oncol*. 2016;18(3):388-400. doi:10.1093/neuonc/nov182
24. Ebrahimi A, Skardelly M, Bonzheim I, et al. ATRX immunostaining predicts IDH and H3F3A status in gliomas. *Acta Neuropathologica Communications*. 2016;4(1):60. doi:10.1186/s40478-016-0331-6
25. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2499-2508. doi:10.1056/NEJMoa1407279

26. Felsberg J, Wolter M, Seul H, et al. Rapid and sensitive assessment of the IDH1 and IDH2 mutation status in cerebral gliomas based on DNA pyrosequencing. *Acta Neuropathol.* 2010;119(4):501-507. doi:10.1007/s00401-010-0647-4
27. Fontana L, Tabano S, Bonaparte E, et al. MGMT-Methylated Alleles Are Distributed Heterogeneously Within Glioma Samples Irrespective of IDH Status and Chromosome 10q Deletion. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75(8):791-800. doi:10.1093/jnen/nlw052
28. Gravendeel LAM, Kloosterhof NK, Bralten LBC, et al. Segregation of non-p.R132H mutations in IDH1 in distinct molecular subtypes of glioma. *Hum Mutat.* 2010;31(3):E1186-1199. doi:10.1002/humu.21201
29. Hattori N, Hirose Y, Sasaki H, et al. World Health Organization grade II–III astrocytomas consist of genetically distinct tumor lineages. *Cancer Sci.* 2016;107(8):1159-1164. doi:10.1111/cas.12969
30. Houdova Megova M, Drábek J, Dwight Z, et al. Isocitrate Dehydrogenase Mutations are Better Prognostic Marker than O6-methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation in Glioblastomas - a Retrospective, Single-centre Molecular Genetics Study of Gliomas. *Klin Onkol.* 2017;30(5):361-371. doi:10.14735/amko2017361
31. Jha P, Suri V, Sharma V, et al. IDH1 mutations in gliomas: first series from a tertiary care centre in India with comprehensive review of literature. *Exp Mol Pathol.* 2011;91(1):385-393. doi:10.1016/j.yexmp.2011.04.017
32. Juratli TA, Kirsch M, Robel K, et al. IDH mutations as an early and consistent marker in low-grade astrocytomas WHO grade II and their consecutive secondary high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2012;108(3):403-410. doi:10.1007/s11060-012-0844-1
33. Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, et al. Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget.* 2014;5(6):1515-1525. doi:10.18632/oncotarget.1765
34. Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol.* 2015;129(5):669-678. doi:10.1007/s00401-015-1405-4
35. Labussière M, Idbaih A, Wang XW, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology.* 2010;74(23):1886-1890. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e1cf3a
36. Lee Y, Koh J, Kim SI, et al. The frequency and prognostic effect of TERT promoter mutation in diffuse gliomas. *Acta Neuropathologica Communications.* 2017;5(1):62. doi:10.1186/s40478-017-0465-1
37. Lewandowska MA, Furtak J, Szyberg T, et al. An analysis of the prognostic value of IDH1 (isocitrate dehydrogenase 1) mutation in Polish glioma patients. *Mol Diagn Ther.* 2014;18(1):45-53. doi:10.1007/s40291-013-0050-7
38. Li MY, Wang YY, Cai JQ, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 Gene Mutation Is Associated with Prognosis in Clinical Low-Grade Gliomas. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130872. doi:10.1371/journal.pone.0130872

39. Mellai M, Piazzini A, Caldera V, et al. IDH1 and IDH2 mutations, immunohistochemistry and associations in a series of brain tumors. *J Neurooncol.* 2011;105(2):345-357. doi:10.1007/s11060-011-0596-3
40. Minniti G, Scaringi C, Arcella A, et al. IDH1 mutation and MGMT methylation status predict survival in patients with anaplastic astrocytoma treated with temozolomide-based chemoradiotherapy. *J Neurooncol.* 2014;118(2):377-383. doi:10.1007/s11060-014-1443-0
41. Molenaar RJ, Verbaan D, Lamba S, et al. The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone. *Neuro Oncol.* 2014;16(9):1263-1273. doi:10.1093/neuonc/nou005
42. Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, et al. Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients. *Cancer Sci.* 2012;103(3):587-592. doi:10.1111/j.1349-7006.2011.02175.x
43. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6002-6007. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0715
44. Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2015;129(4):585-596. doi:10.1007/s00401-015-1398-z
45. Polivka J, Polivka J, Rohan V, et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations as prognostic biomarker in glioblastoma multiforme patients in West Bohemia. *Biomed Res Int.* 2014;2014:735659. doi:10.1155/2014/735659
46. Qi ST, Yu L, Lu YT, et al. IDH mutations occur frequently in Chinese glioma patients and predict longer survival but not response to concomitant chemoradiotherapy in anaplastic gliomas. *Oncol Rep.* 2011;26(6):1479-1485. doi:10.3892/or.2011.1428
47. Sanson M, Marie Y, Paris S, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4150-4154. doi:10.1200/JCO.2009.21.9832
48. Shibahara I, Sonoda Y, Kanamori M, et al. IDH1/2 gene status defines the prognosis and molecular profiles in patients with grade III gliomas. *Int J Clin Oncol.* 2012;17(6):551-561. doi:10.1007/s10147-011-0323-2
49. Bieńkowski M, Wöhrer A, Moser P, et al. Molecular diagnostic testing of diffuse gliomas in the real-life setting: A practical approach. *Clin Neuropathol.* 2018;37(4):166-177. doi:10.5414/NP301110
50. Rajeswarie RT, Rao S, Nandeesh BN, Yasha TC, Santosh V. A simple algorithmic approach using histology and immunohistochemistry for the current classification of adult diffuse glioma in a resource-limited set-up. *J Clin Pathol.* 2018;71(4):323-329. doi:10.1136/jclinpath-2017-204638
51. Cai J, Yang P, Zhang C, et al. ATRX mRNA expression combined with IDH1/2 mutational status and Ki-67 expression refines the molecular classification of astrocytic tumors: evidence from the whole

- transcriptome sequencing of 169 samples samples. *Oncotarget*. 2014;5(9):2551-2561. doi:10.18632/oncotarget.1838
52. Cryan JB, Haidar S, Ramkissoon LA, et al. Clinical multiplexed exome sequencing distinguishes adult oligodendroglial neoplasms from astrocytic and mixed lineage gliomas. *Oncotarget*. 2014;5(18):8083-8092.
 53. Hewer E, Vajtai I, Dettmer MS, Berezowska S, Vassella E. Combined ATRX/IDH1 immunohistochemistry predicts genotype of oligoastrocytomas. *Histopathology*. 2016;68(2):272-278. doi:10.1111/his.12743
 54. Ikemura M, Shibahara J, Mukasa A, et al. Utility of ATRX immunohistochemistry in diagnosis of adult diffuse gliomas. *Histopathology*. 2016;69(2):260-267. doi:10.1111/his.12927
 55. Rajmohan KS, Sugur HS, Shwetha SD, et al. Prognostic significance of histomolecular subgroups of adult anaplastic (WHO Grade III) gliomas: applying the “integrated” diagnosis approach. *J Clin Pathol*. 2016;69(8):686-694. doi:10.1136/jclinpath-2015-203456
 56. Shao LW, Pan Y, Qi XL, et al. ATRX loss in adult supratentorial diffuse astrocytomas correlates with p53 over expression and IDH1 mutation and predicts better outcome in p53 accumulated patients. *Histol Histopathol*. 2016;31(1):103-114. doi:10.14670/HH-11-664
 57. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol*. 2013;126(3):443-451. doi:10.1007/s00401-013-1156-z
 58. Jonsson P, Lin AL, Young RJ, et al. Genomic Correlates of Disease Progression and Treatment Response in Prospectively Characterized Gliomas. *Clin Cancer Res*. 2019;25(18):5537-5547. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0032
 59. Pessôa IA, Amorim CK, Ferreira WAS, et al. Detection and Correlation of Single and Concomitant TP53, PTEN, and CDKN2A Alterations in Gliomas. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):E2658. doi:10.3390/ijms20112658
 60. Figarella-Branger D, Bouvier C, de Paula AM, et al. Molecular genetics of adult grade II gliomas: towards a comprehensive tumor classification system. *J Neurooncol*. 2012;110(2):205-213. doi:10.1007/s11060-012-0953-x
 61. Gorovets D, Kannan K, Shen R, et al. IDH mutation and neuroglial developmental features define clinically distinct subclasses of lower grade diffuse astrocytic glioma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(9):2490-2501. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2977
 62. Ruano Y, Ribalta T, de Lope AR, et al. Worse outcome in primary glioblastoma multiforme with concurrent epidermal growth factor receptor and p53 alteration. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(2):257-263. doi:10.1309/AJCP64YBDVCTIRWV
 63. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol*. 2014;128(4):551-559. doi:10.1007/s00401-014-1326-7

64. Wang P fei, Liu N, Song H wang, et al. IDH-1R132H mutation status in diffuse glioma patients: implications for classification. *Oncotarget*. 2016;7(21):31393-31400. doi:10.18632/oncotarget.8918
65. Higa N, Akahane T, Yokoyama S, et al. A tailored next-generation sequencing panel identified distinct subtypes of wildtype IDH and TERT promoter glioblastomas. *Cancer Sci*. 2020;111(10):3902-3911. doi:10.1111/cas.14597
66. Yang RR, Shi ZF, Zhang ZY, et al. IDH mutant lower grade (WHO Grades II/III) astrocytomas can be stratified for risk by CDKN2A, CDK4 and PDGFRA copy number alterations. *Brain Pathol*. 2020;30(3):541-553. doi:10.1111/bpa.12801
67. Hartmann C, Hentschel B, Simon M, et al. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res*. 2013;19(18):5146-5157. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0017
68. Mellai M, Annovazzi L, Senetta R, et al. Diagnostic revision of 206 adult gliomas (including 40 oligoastrocytomas) based on ATRX, IDH1/2 and 1p/19q status. *J Neurooncol*. 2017;131(2):213-222. doi:10.1007/s11060-016-2296-5
69. Collins VP, Ichimura K, Di Y, et al. Prognostic and predictive markers in recurrent high grade glioma; results from the BR12 randomised trial. *Acta Neuropathologica Communications*. 2014;2(1):68. doi:10.1186/2051-5960-2-68
70. Purkait S, Jha P, Sharma MC, et al. CDKN2A deletion in pediatric versus adult glioblastomas and predictive value of p16 immunohistochemistry. *Neuropathology*. 2013;33(4):405-412. doi:10.1111/neup.12014
71. Reis GF, Pekmezci M, Hansen HM, et al. CDKN2A loss is associated with shortened overall survival in lower-grade (World Health Organization Grades II-III) astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(5):442-452. doi:10.1097/NEN.0000000000000188
72. Shirahata M, Ono T, Stichel D, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol*. 2018;136(1):153-166. doi:10.1007/s00401-018-1849-4
73. Appay R, Dehais C, Maurage CA, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol*. 2019;21(12):1519-1528. doi:10.1093/neuonc/noz124
74. Mirchia K, Sathe AA, Walker JM, et al. Total copy number variation as a prognostic factor in adult astrocytoma subtypes. *Acta Neuropathologica Communications*. 2019;7(1):92. doi:10.1186/s40478-019-0746-y
75. Chen Y, Hu F, Zhou Y, Chen W, Shao H, Zhang Y. MGMT promoter methylation and glioblastoma prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res*. 2013;44(4):281-290. doi:10.1016/j.arcmed.2013.04.004
76. Yin A an, Zhang L hua, Cheng J xiang, et al. The Predictive but Not Prognostic Value of MGMT Promoter Methylation Status in Elderly Glioblastoma Patients: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2014;9(1):e85102. doi:10.1371/journal.pone.0085102

77. Bady P, Sciuscio D, Diserens AC, et al. MGMT methylation analysis of glioblastoma on the Infinium methylation BeadChip identifies two distinct CpG regions associated with gene silencing and outcome, yielding a prediction model for comparisons across datasets, tumor grades, and CIMP-status. *Acta Neuropathol.* 2012;124(4):547-560. doi:10.1007/s00401-012-1016-2
78. Brandes AA, Franceschi E, Paccapelo A, et al. Role of MGMT Methylation Status at Time of Diagnosis and Recurrence for Patients with Glioblastoma: Clinical Implications. *Oncologist.* 2017;22(4):432-437. doi:10.1634/theoncologist.2016-0254
79. Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J, et al. Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *Int J Cancer.* 2012;131(6):1342-1350. doi:10.1002/ijc.27385
80. Mulholland S, Pearson DM, Hamoudi RA, et al. MGMT CpG island is invariably methylated in adult astrocytic and oligodendroglial tumors with IDH1 or IDH2 mutations. *Int J Cancer.* 2012;131(5):1104-1113. doi:10.1002/ijc.26499
81. Gao K, Li G, Qu Y, et al. TERT promoter mutations and long telomere length predict poor survival and radiotherapy resistance in gliomas. *Oncotarget.* 2016;7(8):8712-8725. doi:10.18632/oncotarget.6007
82. Labussière M, Di Stefano AL, Gleize V, et al. TERT promoter mutations in gliomas, genetic associations and clinico-pathological correlations. *Br J Cancer.* 2014;111(10):2024-2032. doi:10.1038/bjc.2014.538
83. Nonoguchi N, Ohta T, Oh JE, Kim YH, Kleihues P, Ohgaki H. TERT promoter mutations in primary and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol.* 2013;126(6):931-937. doi:10.1007/s00401-013-1163-0
84. Kim HS, Kwon MJ, Song JH, Kim ES, Kim HY, Min KW. Clinical implications of TERT promoter mutation on IDH mutation and MGMT promoter methylation in diffuse gliomas. *Pathol Res Pract.* 2018;214(6):881-888. doi:10.1016/j.prp.2018.04.002
85. Brito C, Azevedo A, Esteves S, et al. Clinical insights gained by refining the 2016 WHO classification of diffuse gliomas with: EGFR amplification, TERT mutations, PTEN deletion and MGMT methylation. *BMC Cancer.* 2019;19(1):968. doi:10.1186/s12885-019-6177-0
86. Chan AKY, Yao Y, Zhang Z, et al. Combination genetic signature stratifies lower-grade gliomas better than histological grade. *Oncotarget.* 2015;6(25):20885-20901.
87. Guillaudeau A, Durand K, Pommepuy I, et al. Determination of EGFR status in gliomas: usefulness of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17(3):220-226. doi:10.1097/pai.0b013e31818db320
88. Little SE, Popov S, Jury A, et al. Receptor tyrosine kinase genes amplified in glioblastoma exhibit a mutual exclusivity in variable proportions reflective of individual tumor heterogeneity. *Cancer Res.* 2012;72(7):1614-1620. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-4069
89. Lee M, Kang SY, Suh YL. Genetic Alterations of Epidermal Growth Factor Receptor in Glioblastoma: The Usefulness of Immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2019;27(8):589-598. doi:10.1097/PAI.0000000000000669

90. Castel D, Philippe C, Calmon R, et al. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathol.* 2015;130(6):815-827. doi:10.1007/s00401-015-1478-0
91. Khuong-Quang DA, Buczkowicz P, Rakopoulos P, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol.* 2012;124(3):439-447. doi:10.1007/s00401-012-0998-0
92. Gessi M, Gielen GH, Hammes J, et al. H3.3 G34R mutations in pediatric primitive neuroectodermal tumors of central nervous system (CNS-PNET) and pediatric glioblastomas: possible diagnostic and therapeutic implications? *J Neurooncol.* 2013;112(1):67-72. doi:10.1007/s11060-012-1040-z
93. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(5):685-698. doi:10.1097/PAS.0b013e31827f9c5e
94. Korshunov A, Chavez L, Sharma T, et al. Epithelioid glioblastomas stratify into established diagnostic subsets upon integrated molecular analysis. *Brain Pathol.* 2018;28(5):656-662. doi:10.1111/bpa.12566
95. Nakajima N, Nobusawa S, Nakata S, et al. BRAF V600E, TERT promoter mutations and CDKN2A/B homozygous deletions are frequent in epithelioid glioblastomas: a histological and molecular analysis focusing on intratumoral heterogeneity. *Brain Pathol.* 2018;28(5):663-673. doi:10.1111/bpa.12572
96. Tatevossian RG, Tang B, Dalton J, et al. MYB upregulation and genetic aberrations in a subset of pediatric low-grade gliomas. *Acta Neuropathol.* 2010;120(6):731-743. doi:10.1007/s00401-010-0763-1
97. Ramkissoon LA, Horowitz PM, Craig JM, et al. Genomic analysis of diffuse pediatric low-grade gliomas identifies recurrent oncogenic truncating rearrangements in the transcription factor MYBL1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(20):8188-8193. doi:10.1073/pnas.1300252110
98. Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):833-845. doi:10.1007/s00401-016-1539-z
99. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):997-1003. doi:10.1016/S1470-2045(11)70196-6
100. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):392-401. doi:10.1016/S1470-2045(06)70665-9
101. Willems PWA, Taphoorn MJB, Burger H, Berkelbach van der Sprenkel JW, Tulleken CAF. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 2006;104(3):360-368. doi:10.3171/jns.2006.104.3.360

102. Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, et al. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery*. 2007;61(5):935-948; discussion 948-949. doi:10.1227/01.neu.0000303189.80049.ab
103. Gupta DK, Chandra PS, Ojha BK, Sharma BS, Mahapatra AK, Mehta VS. Awake craniotomy versus surgery under general anesthesia for resection of intrinsic lesions of eloquent cortex--a prospective randomised study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(4):335-343. doi:10.1016/j.clineuro.2007.01.008
104. Wu JS, Gong X, Song YY, et al. 3.0-T intraoperative magnetic resonance imaging-guided resection in cerebral glioma surgery: interim analysis of a prospective, randomized, triple-blind, parallel-controlled trial. *Neurosurgery*. 2014;61 Suppl 1:145-154. doi:10.1227/NEU.0000000000000372
105. Alattar AA, Brandel MG, Hirshman BR, et al. Oligodendroglioma resection: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) analysis. *J Neurosurg*. 2018;128(4):1076-1083. doi:10.3171/2016.11.JNS161974
106. Schupper AJ, Hirshman BR, Carroll KT, Ali MA, Carter BS, Chen CC. Effect of Gross Total Resection in World Health Organization Grade II Astrocytomas: SEER-Based Survival Analysis. *World Neurosurg*. 2017;103:741-747. doi:10.1016/j.wneu.2017.03.140
107. Youland RS, Schomas DA, Brown PD, et al. Changes in presentation, treatment, and outcomes of adult low-grade gliomas over the past fifty years. *Neuro Oncol*. 2013;15(8):1102-1110. doi:10.1093/neuonc/not080
108. Coburger J, Merkel A, Scherer M, et al. Low-grade Glioma Surgery in Intraoperative Magnetic Resonance Imaging: Results of a Multicenter Retrospective Assessment of the German Study Group for Intraoperative Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurgery*. 2016;78(6):775-786. doi:10.1227/NEU.0000000000001081
109. Gousias K, Schramm J, Simon M. Extent of resection and survival in supratentorial infiltrative low-grade gliomas: analysis of and adjustment for treatment bias. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(2):327-337. doi:10.1007/s00701-013-1945-0
110. Pallud J, Audureau E, Blonski M, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 2014;137(Pt 2):449-462. doi:10.1093/brain/awt345
111. Yang P, Wang Y, Peng X, et al. Management and survival rates in patients with glioma in China (2004-2010): a retrospective study from a single-institution. *J Neurooncol*. 2013;113(2):259-266. doi:10.1007/s11060-013-1103-9
112. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1521-1532. doi:10.1016/S1470-2045(16)30313-8

113. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol.* 2003;21(13):2519-2524. doi:10.1200/JCO.2003.04.172
114. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1344-1355. doi:10.1056/NEJMoa1500925
115. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, et al. A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg.* 1993;78(6):909-914. doi:10.3171/jns.1993.78.6.0909
116. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(3):549-556. doi:10.1016/s0360-3016(96)00352-5
117. Karim ABMF, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(2):316-324. doi:10.1016/s0360-3016(01)02692-x
118. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer.* 1998;34(12):1902-1909. doi:10.1016/s0959-8049(98)00268-8
119. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(4):1175-1183. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.04.016
120. Prabhu RS, Won M, Shaw EG, et al. Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02. *J Clin Oncol.* 2014;32(6):535-541. doi:10.1200/JCO.2013.53.1830
121. Reijneveld JC, Taphoorn MJB, Coens C, et al. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1533-1542. doi:10.1016/S1470-2045(16)30305-9
122. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2267-2276. doi:10.1200/JCO.2002.09.126
123. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9490):985-990. doi:10.1016/S0140-6736(05)67070-5
124. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5874-5880. doi:10.1200/JCO.2009.23.6497

125. Chang S, Zhang P, Cairncross JG, et al. Phase III randomized study of radiation and temozolomide versus radiation and nitrosourea therapy for anaplastic astrocytoma: results of NRG Oncology RTOG 9813. *Neuro Oncol.* 2017;19(2):252-258. doi:10.1093/neuonc/now236
126. Henriksson R, Malmström A, Bergström P, et al. High-grade astrocytoma treated concomitantly with estramustine and radiotherapy. *J Neurooncol.* 2006;78(3):321-326. doi:10.1007/s11060-005-9106-9
127. Randomized Trial of Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in the Adjuvant Treatment of High-Grade Astrocytoma: A Medical Research Council Trial. *JCO.* 2001;19(2):509-518. doi:10.1200/JCO.2001.19.2.509
128. Malmström A, Poulsen HS, Grønberg BH, et al. Postoperative neoadjuvant temozolomide before radiotherapy versus standard radiotherapy in patients 60 years or younger with anaplastic astrocytoma or glioblastoma: a randomized trial. *Acta Oncol.* 2017;56(12):1776-1785. doi:10.1080/0284186X.2017.1332780
129. 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(10103):1645-1653. doi:10.1016/S0140-6736(17)31442-3
130. Lecavalier-Barsoum M, Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(5):CD007104. doi:10.1002/14651858.CD007104.pub2
131. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):709-722. doi:10.1056/NEJMoa1308345
132. Taphoorn MJB, Henriksson R, Bottomley A, et al. Health-Related Quality of Life in a Randomized Phase III Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(19):2166-2175. doi:10.1200/JCO.2014.60.3217
133. Saran F, Chinot OL, Henriksson R, et al. Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: comprehensive safety results during and after first-line therapy. *Neuro Oncol.* 2016;18(7):991-1001. doi:10.1093/neuonc/nov300
134. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1308573
135. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4085-4091. doi:10.1200/JCO.2013.49.6968
136. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1527-1535. doi:10.1056/NEJMoa065901
137. Kim I, Park C, Heo D, et al. Radiotherapy followed by adjuvant temozolomide with or without neoadjuvant ACNU-CDDP chemotherapy in newly diagnosed glioblastomas: a prospective

- randomized controlled multicenter phase III trial. *JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY*. 2011;103(3):595-602. doi:10.1007/s11060-010-0427-y
138. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):916-926. doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6
139. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1583-1588. doi:10.1200/JCO.2004.06.082
140. Roa W, Kepka L, Kumar N, et al. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4145-4150. doi:10.1200/JCO.2015.62.6606
141. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1100-1108. doi:10.1016/S1470-2045(14)70379-1
142. 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(23):2535-2543. doi:10.1001/jama.2015.16669
143. Westphal M, Heese O, Steinbach JP, et al. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):522-532. doi:10.1016/j.ejca.2014.12.019
144. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):707-715. doi:10.1016/S1470-2045(12)70164-X
145. Westphal M, Ylä-Herttua S, Martin J, et al. Adenovirus-mediated gene therapy with sitimagene ceradenovec followed by intravenous ganciclovir for patients with operable high-grade glioma (ASPECT): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(9):823-833. doi:10.1016/S1470-2045(13)70274-2
146. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1027-1037. doi:10.1056/NEJMoa1611977
147. Batchelor T, Mulholland P, Neyns B, et al. Phase III Randomized Trial Comparing the Efficacy of Cediranib As Monotherapy, and in Combination With Lomustine, Versus Lomustine Alone in Patients With Recurrent Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3212-3218. doi:10.1200/JCO.2012.47.2464

148. Dirven L, van den Bent MJ, Bottomley A, et al. The impact of bevacizumab on health-related quality of life in patients treated for recurrent glioblastoma: results of the randomised controlled phase 2 BELOB trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(10):1321-1330. doi:10.1016/j.ejca.2015.03.025
149. Field KM, Simes J, Nowak AK, et al. Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2015;17(11):1504-1513. doi:10.1093/neuonc/nov104
150. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733-4740. doi:10.1200/JCO.2008.19.8721
151. Gilbert M, Pugh S, Aldape K, et al. NRG oncology RTOG 0625: a randomized phase II trial of bevacizumab with either irinotecan or dose-dense temozolomide in recurrent glioblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 2017;131(1):193-199.
152. Socha J, Kepka L, Ghosh S, et al. Outcome of treatment of recurrent glioblastoma multiforme in elderly and/or frail patients. *J Neurooncol*. 2016;126(3):493-498. doi:10.1007/s11060-015-1987-7
153. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2192-2202. doi:10.1016/j.ejca.2012.04.011
154. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):943-953. doi:10.1016/S1470-2045(14)70314-6
155. van den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, et al. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1268-1274. doi:10.1200/JCO.2008.17.5984
156. Weathers SP, Han X, Liu DD, et al. A randomized phase II trial of standard dose bevacizumab versus low dose bevacizumab plus lomustine (CCNU) in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. 2016;129(3):487-494. doi:10.1007/s11060-016-2195-9
157. Wefel JS, Cloughesy T, Zazzali JL, et al. Neurocognitive function in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab. *Neuro Oncol*. 2011;13(6):660-668. doi:10.1093/neuonc/nor024
158. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet*. 1995;345(8956):1008-1012. doi:10.1016/s0140-6736(95)90755-6
159. Kesari S, Ram Z, EF-14 Trial Investigators. Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: a post hoc analysis of the EF-14 trial. *CNS Oncol*. 2017;6(3):185-193. doi:10.2217/cns-2016-0049
160. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual. Published online 2014. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/the-scope>

161. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. (Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, eds.). National Academies Press (US); 2011. Accessed April 8, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>

Přílohy

Příloha A: Výsledek kritického hodnocení s použitím nástroje AGREE II pro postup NICE

Příloha B: Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Příloha C: Metodika adaptovaného doporučeného postupu NICE: Brain tumours (primary) and brain metastases in adults

Příloha D: Metodika adaptovaného doporučeného postupu College of American Pathologists

Příloha E: Algoritmus testování molekulárních biomarkerů pro diagnostiku difuzních gliomů (převzato od College of American Pathologists)

Příloha A

AGREE II. Standardizovaný Nástroj pro hodnocení doporučených postupů pro výzkum a evaluaci (česká verze) (Líčeník et al., 2013).

1. DOMÉNA – RÁMEC A ÚČEL		LK	MK	TK	RL
1	Celkové cíle doporučeného postupu jsou specificky popsány.	7	7	7	7
2	Zdravotní otázky, na které doporučený postup odpovídá, jsou konkrétně popsány.	7	7	7	7
3	Populace (pacienti, veřejnost atd.), pro kterou je doporučený postup určen, je konkrétně popsána.	7	7	7	7
2. DOMÉNA – ZAPOJENÍ ZAJINTERESOVANÝCH OSOB					
4	Součástí skupiny pro tvorbu doporučeného postupu jsou odborníci ze všech relevantních oborů	7	6	7	7
5	Je brán zřetel na názory a preference cílové populace (pacienti, veřejnost atd.).	5	6	6	5
6	Skupina cílových uživatelů je v doporučeném postupu jasně definována.	7	7	7	7
3. DOMÉNA – PŘÍSNOST TVORBY					
7	Pro vyhledávání důkazů bylo použito systematických metod.	7	7	7	7
8	Kritéria pro výběr důkazů jsou jasně popsána.	7	7	7	7
9	Silné stránky i omezení souboru důkazů jsou jasně popsány.	7	6	7	6
10	Metody pro formulaci doporučení jsou jasně popsány.	6	5	7	6
11	Při tvorbě doporučení byly zváženy přínosy, vedlejší účinky a rizika intervencí.	7	6	6	7
12	Mezi doporučeními a důkazy je explicitní vztah.	7	7	7	7
13	Doporučený postup byl před publikováním podroben nezávislé odborné oponentuře.	7	7	7	7
14	Je uveden postup aktualizace doporučeného postupu.	7	6	7	7

4. DOMÉNA – SROZUMITELNOST					
15	Doporučení jsou přesná a jednoznačná.	7	7	6	5
16	Jsou jasně popsány různé možnosti péče o jednotlivé stavy nebo zdravotní problémy.	6	7	6	6
17	Klíčová doporučení jsou snadno rozpoznatelná.	7	7	6	6
5. DOMÉNA – POUŽITELNOST					
18	Doporučený postup popisuje podpůrné nástroje a překážky jeho aplikace.	5	5	5	5
19	Doporučený postup nabízí návod a/nebo nástroje pro zavádění doporučení do praxe.	7	5	5	7
20	Byly zváženy možné dopady zavedení doporučení na zdroje.	7	7	7	7
21	Doporučený postup uvádí kritéria pro monitorování a/nebo audit.	5	6	5	4
6. DOMÉNA – EDIČNÍ NEZÁVISLOST					
22	Názory instituce poskytující finanční prostředky pro tvorbu doporučeného postupu neovlivnily jeho obsah.	7	7	7	7
23	Byly zaznamenány a řešeny konkurenční zájmy členů skupiny pro tvorbu doporučeného postupu.	7	7	7	7
Celkové hodnocení		7	7	7	7

Hodnotili:

Lucia Kantorová (LK)

Miloslav Klugar (MK)

Tomáš Kazda (TK)

Radek Lakomý (RL)

Doporučený postup: CAP³

1. DOMÉNA – RÁMEC A ÚČEL		LK	TF
1	Celkové cíle doporučeného postupu jsou specificky popsány.	7	7
2	Zdravotní otázky, na které doporučený postup odpovídá, jsou konkrétně popsány.	7	6
3	Populace (pacienti, veřejnost atd.), pro kterou je doporučený postup určen, je konkrétně popsána.	6	5
2. DOMÉNA – ZAPOJENÍ ZAJINTERESOVANÝCH OSOB			
4	Součástí skupiny pro tvorbu doporučeného postupu jsou odborníci ze všech relevantních oborů	7	7
5	Je brán zřetel na názory a preference cílové populace (pacienti, veřejnost atd.).	5	5
6	Skupina cílových uživatelů je v doporučeném postupu jasně definována.	7	6
3. DOMÉNA – PŘÍSNOST TVORBY			
7	Pro vyhledávání důkazů bylo použito systematických metod.	7	7
8	Kritéria pro výběr důkazů jsou jasně popsána.	7	7
9	Silné stránky i omezení souboru důkazů jsou jasně popsány.	7	7
10	Metody pro formulaci doporučení jsou jasně popsány.	6	6
11	Při tvorbě doporučení byly zváženy přínosy, vedlejší účinky a rizika intervencí.	5	4
12	Mezi doporučeními a důkazy je explicitní vztah.	7	6
13	Doporučený postup byl před publikováním podroben nezávislé odborné oponentuře.	7	6
14	Je uveden postup aktualizace doporučeného postupu.	7	6
4. DOMÉNA – SROZUMITELNOST			
15	Doporučení jsou přesná a jednoznačná.	7	7
16	Jsou jasně popsány různé možnosti péče o jednotlivé stavy nebo zdravotní problémy.	6	7

17	Klíčová doporučení jsou snadno rozpoznatelná.	7	7
5. DOMÉNA – POUŽITELNOST			
18	Doporučený postup popisuje podpůrné nástroje a překážky jeho aplikace.	5	5
19	Doporučený postup nabízí návod a/nebo nástroje pro zavádění doporučení do praxe.	7	6
20	Byly zváženy možné dopady zavedení doporučení na zdroje.	5	4
21	Doporučený postup uvádí kritéria pro monitorování a/nebo audit.	2	2
6. DOMÉNA – EDIČNÍ NEZÁVISLOST			
22	Názory instituce poskytující finanční prostředky pro tvorbu doporučeného postupu neovlivnily jeho obsah.	7	6
23	Byly zaznamenány a řešeny konkurenční zájmy členů skupiny pro tvorbu doporučeného postupu.	7	7
Celkové hodnocení		7	6

Hodnotili:

Lucia Kantorová (LK)

Tereza Friessová (TF)

Příloha B

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině: autor oponent jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?¹

ano (podrobnosti níže)

ne

Popis možného konfliktu zájmů:²

V.....

Dne.....

Podpis.....

¹ Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

² Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.

Příloha C

Metodika adaptovaného doporučeného postupu NICE: Brain tumours (primary) and brain metastases in adults

Tato příloha obsahuje překlad metodiky použité při tvorbě zdrojového doporučeného postupu. Ta se řídí publikací „NICE guideline manual“ a vychází z přístupu GRADE.¹⁶⁰ Veškeré důkazy a GRADE hodnocení pro jednotlivá doporučení jsou podrobně uvedena ve zdrojovém doporučeném postupu NICE.²

Vyhledávání

Review otázky byly vyvinuty pomocí rámce PICO (populace, intervence, komparátor a výstupy). Byly vyhotoveny plné literární rešerše, kritická hodnocení a přehledy důkazů u všech zadaných review otázek. Byla provedena systematická review za účelem identifikace všech publikovaných klinických důkazů relevantních pro review otázku. Studie publikované v jiných jazycích, než v angličtině nebyly přezkoumány. Všechna vyhledávání byla prováděna v MEDLINE, Embase, The Cochrane Library a u některých i AMED, PsycINFO a CINAHL. Všechna vyhledávání byla aktualizována v září 2017. Nebyly vzaty v úvahu žádné příspěvky publikované po tomto datu. Hledání nepublikované literatury nebylo provedeno. Systematická review, randomizované studie, nerandomizované intervenční studie a další observační studie (včetně diagnostických nebo prognostických studií) byly podle potřeby zahrnuty do hodnocení důkazů.

Hodnocení kvality studií a extrakce dat

Kontrolou názvů a abstraktů byly z příslušných výsledků vyhledávání identifikovány potenciálně relevantní studie pro každou review otázku. Poté byly získány plné verze publikací, které autoři zdrojového dokumentu srovnali s předem stanovenými kritérii pro zařazení a vyloučení. Kriticky zhodnotili relevantní studie s použitím příslušného hodnoticího nástroje podle designu studie. Kvalitativní studie byly kriticky zhodnoceny s použitím GRADE CERQual pro hodnocení jistoty důkazů a NGC hodnoticího nástroje pro hodnocení metodologické kvality.

Následně extrahovali klíčové informace o metodách a výsledcích intervenčních studií pomocí „Evidbase“, účelového softwaru NGC. Evidbase vytváří souhrnné tabulky důkazů, včetně kritického hodnocení. Vygenerovali souhrny důkazů podle jednotlivých výstupů. Data k jednotlivým výstupům dle designu studie byla sečtena, analyzována a uvedena následujícím způsobem:

- Randomizovaná data byla v případě potřeby metaanalyzována a uvedena v tabulkách GRADE.
- Data z nerandomizovaných studií byla uvedena samostatně v tabulkách GRADE a metaanalýza nebyla proveditelná pro žádný z těchto důkazů.
- Diagnostické studie byly prezentované jako rozptyl hodnot v upravených tabulkách GRADE a žádná metaanalýza nebyla proveditelná.
- Kvalitativní data byla syntetizována napříč studiemi a prezentována jako souhrnná prohlášení s doprovodným hodnocením GRADE CERQual pro každé zjištění v review.

Pokud to bylo možné, byly metaanalýzy prováděny pomocí softwaru Cochrane Review Manager (RevMan5) pro sloučení dat ze všech studií pro každý jednotlivý výstup.

Důkazy pro jednotlivé výstupy ze zahrnutých randomizovaných studií a případně nerandomizovaných intervenčních studií byly hodnoceny a předloženy pomocí modifikovaného nástroje GRADE. Software GRADEpro byl použit k posouzení kvality každého výstupu s přihlédnutím ke kvalitě individuální studie a výsledkům metaanalýzy. Každý výstup byl nejprve prozkoumán z hlediska těchto ukazatelů kvality: riziko zkreslení (bias), nepřímot, nekonzistence, nepřesnost, publikační zkreslení a další. Publikační a jiné zkreslení bylo při hodnocení kvality zohledněno, pouze pokud bylo zjevné. Všechna hodnocení se nacházejí v přílohách zdrojového dokumentu.

Celkové hodnocení kvality klinických důkazů pro jednotlivé výstupy

Jakmile byl výstup posouzen z hlediska všech ukazatelů kvality, které byly zmíněny výše, bylo pro jednotlivé výstupy vypočítáno celkové hodnocení kvality, které se pohybuje ve čtyřech stupních: velmi nízká kvalita, nízká kvalita, střední kvalita, vysoká kvalita. Důvody pro snížení hodnocení kvality jsou uvedeny v poznámkách pod čarou tabulek GRADE v přílohách zdrojového dokumentu. Nerandomizované intervenční studie začaly na nízké úrovni, takže jakékoliv snížení vedlo k hodnocení velmi nízké kvality. Zjištění z kvalitativních studií byla hodnocena a prezentována pomocí přístupu „Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative Research“ (CERQual).

Souhrny důkazů

U každého souboru doporučení je uvedený souhrn důkazů. Shrnuje klíčové rysy předložených důkazů o klinické účinnosti. Jejich znění odráží jistotu, nebo nejistotu ohledně odhadu účinků. Důkazy jsou prezentovány podle jednotlivých výstupů a zahrnují následující klíčové informace:

- Počet studií a počet pacientů pro každý výstup.
- Směr klinického významu (jestli je léčba prospěšná, nebo škodlivá ve srovnání s jinou, nebo mezi nimi není žádný rozdíl).
- Popis celkové kvality důkazů (GRADE celková kvalita/jistota důkazů od vysoké po velmi nízkou).

Formulace doporučení

Doporučení byla formulována autory zdrojového dokumentu na základě interpretace dostupných důkazů, přičemž byly zohledněny následující faktory: léčebný přínos, možná rizika a náklady. Nejprve byl zvážen čistý klinický přínos nad možným poškozením (klinická účinnost) se zaměřením na nejdůležitější (kritické) výstupy. Hodnocení čistého klinického přínosu se řídilo důležitostmi (významem) kladenou na jednotlivé výstupy (na základě hodnot a preferencí tvůrčího týmu) a jistotou tvůrčího týmu ohledně důkazů (kvalita důkazů). Poté tvůrčí tým posoudil, zda čistý klinický přínos odůvodňuje jakékoli rozdíly v nákladech mezi alternativními intervencemi.

Pokud byly klinické a zdravotně-ekonomické důkazy horší kvality, protichůdné nebo nebyly nalezeny, tvůrčí tým vytvořil doporučení na základě svého odborného stanoviska (názor expertů). Úvahy pro tvorbu doporučení založených na konsensu zahrnovaly zvážení přínosu a možného poškození, ekonomických nákladů ve srovnání s ekonomickými přínosy, současných zavedených postupů, doporučení v jiných doporučených postupech, také zvážení preferencí pacientů a otázek rovnosti.

Konsensuální doporučení byla domluvena prostřednictvím diskuse tvůrčího týmu, který rovněž posoudil, zda je nejistota natolik velká, aby spolehlivě odůvodnila odklad tvorby určitého doporučení s přihlédnutím k možné újmě v souvislosti s nevytvořením doporučení.

Autorský tým zdrojového dokumentu zvážil „sílu“ každého doporučení, která se částečně řídí kvalitou důkazů, ale je koncepčně odlišná. Některá doporučení jsou „silná“, protože byl autorský tým zdrojového dokumentu přesvědčen, že drtivá většina zdravotnických a jiných odborníků a pacientů by zvolila danou intervenci. Obecně tomu tak je, pokud přínosy jasně převažují nad možnou újmou pro většinu lidí a intervence je pravděpodobně nákladově efektivní. Často však existuje méně jednoznačná bilance mezi přínosy a riziky a někteří pacienti by si nevybrali daný zákrok, zatímco jiní ano. Za takových okolností je doporučení obecně slabší, i když je možné učinit silnější doporučení týkající se konkrétních podskupin pacientů.

Tvůrčí tým se při schvalování konkrétního znění doporučení zaměřil na následující faktory:

- Opatření, která musí zdravotníci učinit.
- Informace, které potřebují čtenáři vědět.
- Síla doporučení (například slovo „nabídněte“ bylo použito pro silná doporučení a „zvažte“ pro slabší doporučení).
- Zapojení pacientů (a v případě potřeby jejich pečovatелů) do rozhodování o léčbě a péči.
- Soulad s manuálem NICE citovaným výše.

Oponentura

Zdrojový doporučený postup (NICE) byl předmětem šestitýdenní veřejné oponentury a zpětné vazby v rámci zajištění kvality a posouzení dokumentu. Všechny komentáře obdržené od registrovaných zúčastněných stran jsou zodpovězeny a zveřejněny na webových stránkách NICE.

Aktualizace doporučeného postupu

Po zveřejnění a v souladu s manuálem NICE prověří, zda vědecké důkazy významně pokročily, aby změnila jednotlivá doporučení a zda je potřebná aktualizace.

Financování

National Guideline Centre bylo pověřeno institutem NICE prací na zdrojovém doporučeném postupu NICE.

Příloha D

Metodika adaptovaného doporučeného postupu College of American Pathologists (CAP)

Tato příloha obsahuje překlad metodiky použité při tvorbě zdrojového doporučeného postupu CAP. Veškeré důkazy a GRADE hodnocení pro jednotlivá doporučení jsou podrobně uvedena ve zdrojovém doporučeném postupu CAP.³

Tento doporučený postup založený na důkazech byl vytvořen dle standardů schválených National Academy of Medicine.¹⁶¹ Podrobný popis metod a systematického review (včetně hodnocení kvality a kompletní analýzy důkazů) naleznete v online přílohách.³

Složení panelu

College of American Pathologists (CAP) ve spolupráci s Americkou asociací neuropatologů, Asociací pro molekulární patologii a Společností pro neuroonkologii svolaly multidisciplinární panel odborníků složený z 13 praktikujících patologů z různých specializací, typů institucí a dalších profesních skupin, 2 onkologů, kteří byli zástupci Americké společnosti klinické onkologie, 1 zástupce pacientů a metodologa. Poradní panel asistoval panelu odborníků v konkrétních etapách ve vývoji postupu. Celý panel kromě metodologa věnovali svůj čas dobrovolně a nebyli za účast kompenzováni. Podrobné informace o složení panelu naleznete v online přílohách.

Politika střetu zájmů

Spolupracovníci se dohodli na politice střetu zájmů (s účinností od června 2017) a členové odborného panelu deklarovali všechny finanční zájmy za období 3 roky před jmenováním až po ukončení práce na postupu. Jednotlivci byli instruováni, aby zveřejnili jakýkoli střet zájmů, který by mohl být interpretován jako představující skutečný, potenciální, popřípadě zdánlivý konflikt. Kompletní zveřejnění členů panelu odborníků je uvedeno v příloze. Většina členů odborného panelu (14 ze 17 členů) byla vyhodnocena jako bez relevantního střetu zájmů. College of American Pathologists (CAP) poskytli finanční prostředky na administraci projektu. Nebyly použity žádné komerční zdroje financování.

Cíle postupu

Panel odborníků se zabýval zastřešující otázkou, „Jaké pomocné testy jsou potřeba ke klasifikaci difuzních gliomů pro dostatečné informování dalšího klinického managementu pacientů?“

Výstupy a cílová populace

Panel stanovil výstupy pro klinicky i patologicky zaměřené studie/publikace. Klinické výstupy zahrnovaly míru přežití (celkové, 1leté a 3leté přežití, přežití bez progresu), rekurence, odpověď na léčbu a přesnost diagnózy. Patologické výstupy zahrnovaly senzitivitu, specifitu, pozitivní prediktivní hodnotu, negativní prediktivní hodnotu, konkordanci, dobu obratu (turnaround time), reprodukovatelnost různých testů, stejně jako stav mutace/alterace/delece (procento, přítomnost, frekvence a spojení s jinými alteracemi) pro požadované molekulární cíle. Cílovou skupinou jsou lidé v neuroonkologické komunitě, kteří pečují o pacienty s difuzními gliomy, včetně patologů,

neuroradiologů, neurochirurgů, radiačních onkologů, neuroonkologů, klinických onkologů a dalších členů týmu. Doporučení budou také vysoce relevantní pro výzkumníky a epidemiology v této oblasti.

Hledání a sběr literatury

Strategie vyhledávání v literatuře byly vyvinuty ve spolupráci s lékařským informačním specialistou pro koncepty difuzních gliomů, molekulárních markerů nebo genových alterací a laboratorních testovacích metod. Po konzultaci s panelem odborníků byly vyhledávací strategie vytvořeny pomocí standardizovaných databázových termínů a klíčových slov. Prohledávané databáze zahrnovaly: Ovid MEDLINE a Embase.com. Další vyhledávání pro neindexovanou literaturu byla provedena na ClinicalTrials.gov, Cochrane Library, Guidelines International Network, National Guideline Clearinghouse, Trip search engine, University of York Centre for Reviews and Dissemination-PROSPERO a příslušných webových stránkách organizací v USA a mezinárodních. Kromě toho na začátku projektu byli členové panelu odborníků dotazováni na jakékoli relevantní nepublikovaná data. Počáteční vyhledávání v databázi bylo dokončeno 13. listopadu 2017 a aktualizováno 3. září 2019 a 23. září 2020. Všechna vyhledávání byla omezena na anglický jazyk a data zveřejnění od 1. ledna 2008 do data vyhledávání.

Posouzení síly doporučení

Po posouzení kvality důkazů dle GRADE (viz zdrojový postup CAP),³ byl pro každé doporučení vyplněn rámec GRADE Evidence to Decision (od důkazů k doporučením) a proběhla diskuse o definicích a důsledcích síly doporučení. Expertní panel následně určil doporučení jako silná, nebo podmíněná.

Aktualizace postupu

Tento doporučený postup bude aktualizován každé 4 roky, nebo dříve v případě podstatných změn vysoké kvality důkazů.

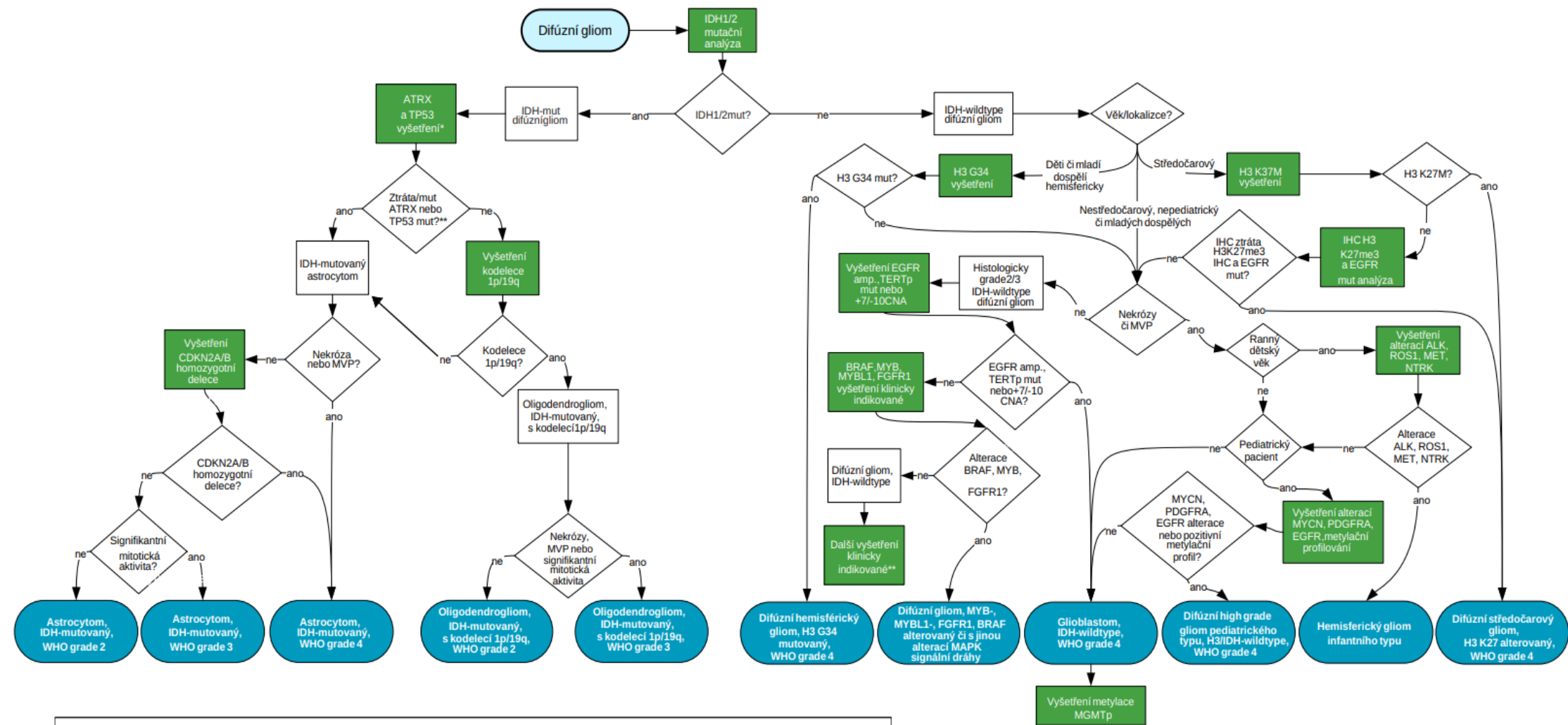
Tvorba doporučení

Panel odborníků se sešel 17krát (15krát telekonference a 2 osobní schůzky) za účelem tvorby obsahu postupu, navržení doporučení, kontroly a odpovědi na zpětnou vazbu v recenzním řízení. Byla použita metoda nominální skupiny pro konsensuální rozhodování. Počáteční období veřejné zpětné vazby bylo zahájeno na webu CAP (www.cap.org) od 9. září do 30. září 2019, během něhož byl návrh doporučení zveřejněn pro zpětnou vazbu veřejnosti. Následně CAP znovu otevřela období pro připomínky od 11. října do 31. října 2019. Panel odborníků schválil konečná doporučení nadpoloviční většinou.

Doporučený postup byl navržen ke schválení nezávislým panelem recenzentů. Rukopis byl také schválen participujícími odbornými společnostmi.

Příloha E

Algoritmus testování molekulárních biomarkerů pro diagnostiku difuzních gliomů (převzato od College of American Pathologists)



Zkratky: ATRX, ATRX remodelátor chromatinu; BRAF, B-Raf proto-onkogen; CDKN2A, inhibitor cyklin-dependentní kinázy 2A; CDKN2B, inhibitor cyklin-dependentní kinázy 2B; DGs, difúzní gliom; EGFR, receptor epidermálního růstového faktoru; FGFR1, receptor fibroblastového růstového faktoru 1; GBM, glioblastoma; H3, histon 3; IDH, izocitrát dehydrogenáza; MGMT, O-6-metylguanin-DNA metyltransferáza; MYB, MYB proto-onkogen; MYBL1, MYB-like; TERT, telomerázová reverzní transkriptáza; TP53, tumorproteinp53; WT, wild-type; MVP, mikrovaskulární proliferáty; Amplifikace (Amp); Mutace (mut); Alterace počtu kopií/copy number alteration (CNA); MGMT promotor (MGMTp); kodelece (kodej); TERT promotor (TERTp)

Modře vyznačeny WHO definované jednotky; zeleně doporučené testy; Italic označuje doporučení dobré praxe.

*Některá pracoviště mohou preferovat vyšetření kodelece 1p/19q jako iniciální krok v diagnostice IDH-mutovaných gliomů, viz doporučení 2-4 v guidelines

**Vyšetření dalších molekulárních biomarkerů a DNA metylační profilování může být nápomocné v diagnostice výjimečných případů

Převzato, přeloženo a mírně upraveno se svolením společnosti College of American Pathologists a vydavatelství: Brat DJ, Aldape K, Bridge JA, et al. Molecular biomarker testing for the diagnosis of diffuse gliomas: Guideline from the College of American Pathologists in collaboration with the American Association of Neuropathologists, Association of Molecular Pathology, and Society for Neuro-Oncology. Arch Pathol Lab Med. Published online February 17, 2022. doi:10.5858/arpa.2021-0295-CP
Tento překlad byl vytvořen v rámci projektu Klinické doporučené postupy a College of American Pathologists za něj nese žádnou zodpovědnost.