

# Glioblastoma multiforme

**Glioblastoma multiforme (GBM, Glioblastom)** je nejčastější a nej malignější gliom mozku. Vychází z buněk astrocytů, lokalizován je zpravidla v mozkových hemisférách a postihuje převážně dospělé. Vzniká buď de novo nebo méně často malignizací nižších gradů astrocytomů (WHO grade II – astrocytom s nižším stupněm malignity, WHO grade III – anaplastický astrocytom). Terapie GBM je paliativní využívající řešení chirurgické, radioterapeutické a chemoterapeutické.<sup>[1]</sup>

## Epidemiologie

Glioblastoma multiforme je **nejčastější primární nádor mozku** čítající přibližně 12–15 % všech intrakraniálních tumorů a 50–60 % astrocytárních tumorů. Incidence je přibližně stejná na celém světě a to 2–3 nové případy na 100 000 obyvatel za rok.<sup>[2]</sup> V České republice je ročně diagnostikováno cca 350 high-grade gliomů.<sup>[3]</sup>

Glioblastoma multiforme (WHO gr. IV) se z high-grade gliomů vyskytuje nejčastěji. Méně často se objevuje anaplastický astrocytom (WHO gr. III). Anaplastické oligodendrogliomy a oligoastrocytomy jsou vzácné.<sup>[3]</sup>

Dle studie z univerzitní nemocnice v Zurichu jsou muži postiženi častěji v poměru 3:2 nejčastěji v intervalu **45–70 let**. Dle Dohrmanovy studie (1976) postihuje GBM děti pouze v 8,8 % případů.<sup>[2]</sup>

Ve Spojených státech je výskyt onemocnění častější u bílé populace.<sup>[2]</sup>

Pacienti s GBM **bez terapie umírají do 3 měsíců**. Pacienti **optimálně léčení** (tzn. paliativně chirurgicky, radioterapeuticky a chemoterapeuticky) se dožívají **v průměru 12 měsíců**. Méně než 25 % pacientů s GBM přežívá 2 roky a méně než 10 % pacientů přežívá 5 let.<sup>[2]</sup>

## Etiologie

Etiologie GBM není ve většině případů známá. Může vzniknout **následkem rodinné genetické zátěže** nebo jako následek známého **genetického syndromu**, např. neurofibromatózy, Turcotova syndromu nebo Li-Fraumeniho syndromu.<sup>[4]</sup>

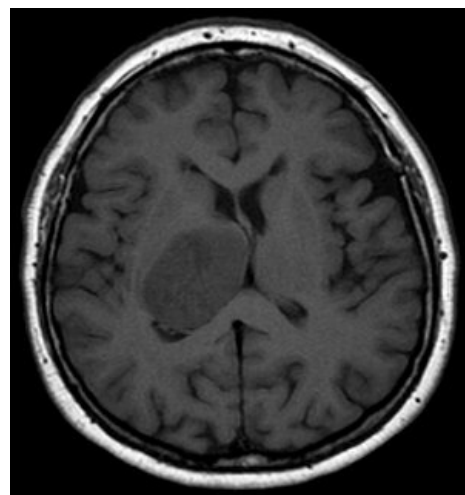
Používání mobilních telefonů a jeho vliv na vznik gliomů mozku je stále předmětem diskuzí. Dle velkých studií není záření mobilních telefonů považováno za rizikový faktor. Jiné studie toto tvrzení zpochybňují, zdůrazňují lobby telekomunikačních společností, které velké studie financovaly, a považují záření mobilních telefonů za významný rizikový faktor, převážně pro děti.<sup>[4][5]</sup>

## Patofyziologie

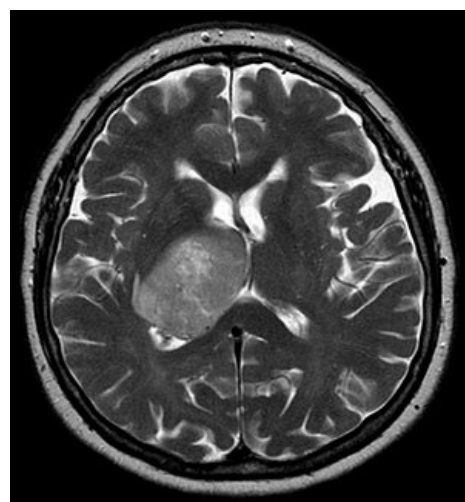
Glioblastomy můžeme rozdělit na primární a sekundární. **Primární glioblastomy** vznikají de novo, jsou častější (60 % GBM) a objevují se u pacientů nad 50 let. **Sekundární glioblastomy** vycházejí z malignizace astrocytomů nižších gradů (WHO grade II – astrocytom s nižším stupněm malignity, WHO grade III – anaplastický astrocytom), jsou méně časté (40 % GBM) a objevují se u mladších pacientů (pod 45 let věku). Na primární a sekundární glioblastomy se tudíž pohlíží jako na **dvě různé entity**, které se projevují u pacientů různého věku, liší se částečně svým genetickým podkladem a odpovídají na některé terapie.<sup>[6]</sup>

Obě varianty GBM jsou způsobeny nahromaděním velkého množství **genetických mutací**:

- **Ztráta heterozygosity** (LOH, loss of heterozygosity) na chromozomovém raménku **10q** se objevuje až v 60–90 % případů GBM a je pro GBM poměrně specifická.
- Mutace v tumor supresorovém genu **p53** se objevuje v 25–40 % případů, především u sekundárních GBM.
- Klinicky významné mutace v genu pro receptor EGF (**EGFR**) se projevují jeho zvýšenou aktivitou. Vyskytuje se až ve 40–50 % případů primárních GBM (u sekundárních GBM méně často).
- Nekontrolovaná buněčná proliferace může být zapříčiněna i mutací genu **MDM**, jehož produkt váže tumor supresorový p53 a zbavuje tak buňku významného regulačního mechanismu. Podle některých studií je mutace v tomto genu sdružena s horší prognózou.
- PDGFR je receptor pro PDGF-alfa (Platelet-derived growth factor- $\alpha$ ), růstový faktor, který působí jako hlavní mitogen pro gliální buňky. Amplifikace nebo zvýšená exprese **PDGFR** se objevuje až v 60 % případů



Glioblastom na T1 obrazu MR



Glioblastom na T2 obrazu MR

sekundárního GBM.

- **PTEN** (známý též jako MMAC a TEP1) kóduje tyrosin-fosfatázu na chromozomovém raménku 10q. Fosfatáza inhibuje signální kaskády. Pokud v důsledku mutace dojde ke ztrátě funkce, buňka začne neřízeně proliferovat. Objevuje se ve 30 % GBM, převážně primárním.
- Méně časté (zato více maligní) je postižení genů *MMAC1-E1*, *MAGE-E1*, *NRP/B* (nuclear-restricted protein/brain)
- Ostatní mutace zahrnují defekty v *p16* a *Rb* genu.<sup>[6]</sup>

## Klinický obraz

Nejčastěji se GBM projevuje jako **pomalu progredující neurologický deficit**, většinou svalovou slabostí. Subjektivně si však pacienti nejvíce stěžují na **bolest hlavy**<sup>[7]</sup> (bývá větší ráno po probuzení).<sup>[8]</sup> Celkové příznaky jsou většinou následkem **nitrolební hypertenze**, kam patří již zmíněná bolest hlavy, městnání na papile n. optici, nauzea a zvracení, poruchy psychiky a vědomí. Mohou se objevit sekundární parciální nebo generalizované **epileptické záchvaty**. U GBM s infratentoriální lokalizací dominuje mozečková nebo kmenová symptomatika, parézy hlavových nervů.<sup>[3]</sup>

## Diagnostika

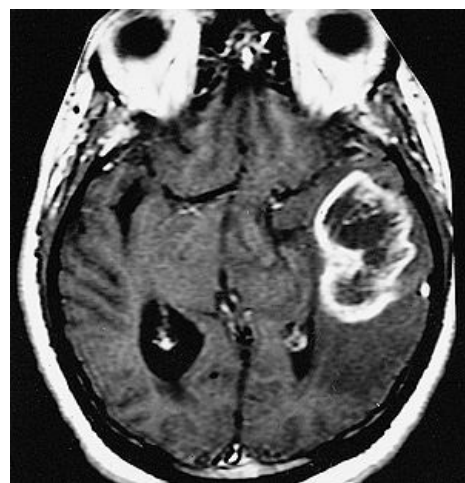
Pro diagnostiku GBM mají největší význam **zobrazovací metody**.<sup>[9]</sup>

Na **CT** se glioblastom jeví jako hypodenzní ložisko s periferní prstenčitou zónou zesíleného kontrastu a zónou penumbry mozkového edému.<sup>[9]</sup>

**MRI** je metodou volby. Typicky je na **T1-váženém** obrazu patrna **prstenčitá hyperintenzita** a na **T2-váženém** obrazu **edém** obklopující lézi. Na T1-váženém obrazu je vnitřek léze hypointenzní z důvodu nekrózy. Prstenčitá hyperintenzita při kontrastním vyšetření je tvořena nádorovou masou s bohatou neovaskularizací permeabilní pro kontrastní látku. Z patologických studií bylo prokázáno, že hyperintenzní zóna netvoří okraj nádoru, ale že nádorové buňky zasahují až do dvou centimetrů od tohoto okraje, někdy i dále.<sup>[9]</sup>

Ve složitějších případech může dopomoci diagnóze pozitronová emisní tomografie (PET) nebo MR-spektroskopie. **PET** zobrazí zvýšený metabolismus glukózy v dané oblasti. Měření velikosti tumoru po operaci pomocí O-2-[(18)F]fluoroethyl-L-tyrosin (FET) PET má prognostický význam (Pirotha et al). **MR-spektroskopie** zobrazí změny peaků, například zvýšený poměr mezi peakem pro cholin a kreatinin, zvýšený peak pro laktát a snížený pro N-acetylaspartát.<sup>[9]</sup>

Změny na **EEG** jsou pro GBM nespecifické.<sup>[9]</sup>



Glioblastoma multiforme, na kontrastním MRI se GBM obvykle zobrazuje jako nádor s prstenčítým hyperintenzním lemem a centrálním hypointenzním jádrem nekrotické tkáně.

## Histopatologie

Jak už sám název glioblastoma multiforme napovídá, je histopatologie tohoto nádoru **velmi variabilní**. GBM je tvořeno **nízce diferencovanými, pleomorfními astrocyty** se značnými **buněčnými atypiami** a **četnými mitózami**. **Nekróza** je pro GBM typická. Nápadná je **mikrovaskulární proliferace**.<sup>[7]</sup>

Makroskopicky nádor tvoří **periferní šedavé nádorové buňky** a **centrální žlutá nekróza**. Barva nekrózy je dána rozpadem myelinu. V nádoru lze vidět stará i recentní **ložiska krvácení**.<sup>[7]</sup>

**Imunohistochemické barvení** je u GBM variabilní. Navíc, čím více je nádor dediferencovaný, tím hůře se barví. Nepochybně nejlepším markerem astrocytárních neoplázií je gliální fibrilární acidický protein (**GFAP**), který bývá pozitivní při barvení i u agresivních forem GBM. Méně specifické je barvení na **vimentin** a **fibronectin**.<sup>[7]</sup>

GBM má tendenci k **lokální invazivitě**, přičemž se šíří podél bílé hmoty jako je corpus callosum, capsula interna, radiatio optica, přední komisura, fornix a v subependymální oblasti. To může při zobrazování budit dojem mnohotných ložisek glioblastomu. Skutečně mnohotná, independentní ložiska glioblastomu se objevují pouze asi ve 2–7 % případů. Přestože nádor roste značně infiltrativně, **nemá tendenci** invadovat subarachnoidální prostory, tedy ani **metastazovat** přes mozkomíšní mok. Podobně hematogenní metastázy do extraneurálních tkání jsou velmi vzácné a to u pacientů bez chirurgické intervence.<sup>[10]</sup>

## Terapie

### Základní algoritmus léčby

V současné době lze léčit glioblastom pouze **paliativně**.<sup>[11]</sup> Základem je **radikální chirurgická resekce**. Cílem chirurgické intervence je zmenšit nádorovou masu a snížit tak tlak na okolní struktury, umožnit histopatologickou diagnózu nádoru a facilitovat účinek adjuvantní terapie.<sup>[12]</sup> Na chirurgii nasedá adjuvantní radioterapie<sup>[11]</sup> (standardní frakcionace konformní radioterapie, 60 Gy)<sup>[3]</sup> a konkomitantní nebo (samostatná) adjuvantní

chemoterapie **Temozolomidem** (perorálně podávané alkylační činidlo). Nejúčinnější se zdá být **konkomitantní chemoradioterapie** (Stupp et al). Po konkomitantní chemoradioterapii následuje 6 cyklů adjuvantní chemoterapie.<sup>[3]</sup> U pacientů starších 70 let se pro agresivitu terapie doporučuje volit pouze jednu z modalit, tedy pouze chemoterapii nebo pouze radioterapii. Dle některých studií se kloní terapie více ve prospěch radioterapie pro delší přežití pacientů (Scott et al).<sup>[11]</sup>

Medián recidivy nádoru po standardní terapii je přibližně 7 měsíců. Poté se přistupuje individuálně k výběru jednotlivých modalit, tzn. chirurgickému řešení, radioterapii, chemoterapii či **biologické a experimentální léčbě**.<sup>[11]</sup>

Pro zajištění optimální léčebné strategie je vhodná spolupráce neurologů, neurochirurgů, neuroonkologů a radiačních onkologů.<sup>[13]</sup>

## Symptomatická léčba

Symptomatická léčba doplňuje léčbu paliativní. Záchvaty se kompenzují **levetiracetamem** (Keppra®), **phenytoinem** (Dilantin®) nebo **carbamazepinem** (Tegretol®). Levetiracetam narušuje od zbývajících dvou nemá účinek na systém cytochromu P450 a neinterferuje proto s chemoterapií. Vazogenní edém mozku se kompenzuje **kortikoidy** (dexametazon) často v kombinaci a **antiulcerózními léky** (famotidin, ranitidin).<sup>[11]</sup>

## Biologická léčba

V současnosti (3.9.2010) je cílená biologická léčba ve fázi klinických studií. Nadějně vypadají preparáty **bevacizumab** a cilengitid. Bevacizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF. Ve studiích bylo díky bevacizumabu dosaženo vyššího radiologického efektu. Dobré výsledky ukazuje i kombinace s irinotekanem. **Cilengitid** je relativně nové léčivo patřící do skupiny inhibitorů integrinu. Integriny fungují jako buněčné receptory na povrchu buněk, přičemž po navázání cilengitidu dochází k inhibici růstu nádoru a angiogeneze.<sup>[3]</sup>

V nedávné studii (Wernicke et al) byla prokázána exprese prostatického specifického membránového antigenu (**PSMA**) v cévách nádoru, který by mohl být využit jako cíl pro biologickou léčbu.<sup>[11]</sup>

## Odkazy

### Související články

- Astrocytom
- Gliomy mozku

### Externí odkazy

- Neurologie pro praxi - kazuistika (<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2010/06/15.pdf>)
- Pediatrie pro praxi - kazuistika (<http://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2011/01/08.pdf>)

## Reference

1. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-overview>>.
2. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-overview>>.
3. ŠLAMPÁ, Pavel, Petr BURKON a Libor KOMÍNEK. *Glioblastom přehled léčby* [online]. ©2010. Poslední revize 3.9.2010, [cit. 2012-02-16]. <<https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/glioblastom-prehled-lecby-454084>>.
4. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-clinical>>.
5. MORGAN, L. Lloyd. *Cellphones and Brain Tumors 15 Reasons for Concern* [online]. ©2009. [cit. 2012-02-14]. <[https://www.radiationresearch.org/pdfs/reasons\\_us.pdf](https://www.radiationresearch.org/pdfs/reasons_us.pdf)>.
6. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-overview>>.
7. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-clinical>>. **Cite error: Invalid <ref> tag; name "his" defined multiple times with different content**
8. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-clinical#a0217>>.
9. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-workup>>.
10. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-workup>>.
11. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-treatment>>. **Cite error: Invalid <ref> tag; name "med" defined multiple times with different content**
12. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-treatment#a1128>>.

13. BRUCE, Jeffrey N. *Glioblastoma Multiforme* [online]. Poslední revize 2011, [cit. 2012-02-13]. <<https://emedicine.medscape.com/article/283252-treatment#a1129>>.

