

■ دکتر فاطمه زاهدی

متخصص رادیوتراپی انکولوژی
مسئول فنی کلینیک صدرا

درمان آستروسایتوماهای گرید ۴ (GBM)

چکیده:

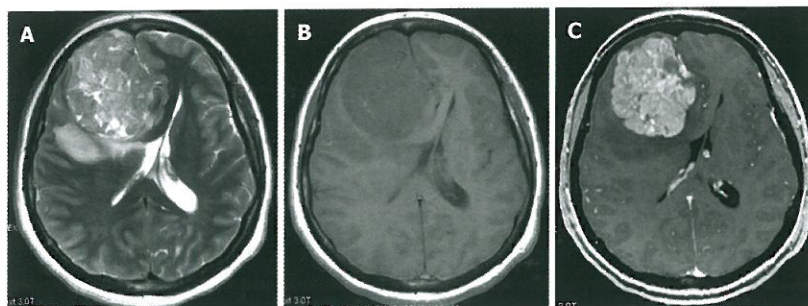
آستروسایتوماهای گرید بالا شایع‌ترین تومورهای بدخیم اولیه مغزی هستند و گلیوبلاستوم ۵۴٪ گلیوم‌ها را تشکیل می‌دهد. گلیوبلاستوم کشنده‌ترین تومور مغزی است که تنها یک سوم آنها بقای یک ساله و تنها ۵٪ بقای بیش از ۵ سال دارند. رزکشن، بهترین راه برای رسیدن به تشخیص قطعی است، که رزکشن کامل شرایط بهتری را برای درمان ادجوانت و حتی اندازه‌گیری مارکرهای پروگنوستیک مثل MGMT فراهم می‌کند. درمان ادجوانت استاندارد GBMها تجویز رادیوتراپی با دوز توتال 60 Gy/30 F به همراه مصرف روزانه تموزولامید و سپس ادامه درمان با تموزولامید خوراکی به مدت ۱۲-۶ ماه می‌باشد.

در موارد عود، تجویز رژیم bevacizumab ± Irinotecan باعث بهبود PFS بوده است.

کلیدواژگان: تومور مغزی، آستروسایتوما، GBM، تموزولامید.

Glioblastoma

آستروسایتوماهای گرید بالا شایع‌ترین تومورهای بدخیم اولیه مغزی هستند و گلیوبلاستوم ۵۴٪ گلیوم‌ها را تشکیل می‌دهد. گلیوبلاستوم کشنده‌ترین تومور مغزی است که تنها یک سوم آنها بقای یک ساله و تنها ۵٪ بقای بیش از ۵ سال دارند. این بیماران اغلب با علائمی چون افزایش فشار داخل مغزی، تشنج و اختلالات نورولوژیک موضعی ظاهر می‌کنند که به سائز و محل تومور و ادم دور آن مرتبط است. خونریزی یا کلسیفیکاسیون در آنها غیرمعمول بوده ولی ادم وسیع، اثر فشاری و جذب کنتراست قابل توجهی در ۹۶٪ موارد دارند. سلول‌های تومورال معمولاً در ادم پری تومورال نیز وجود دارند که در MRI (T2 weighted) بهتر دیده می‌شوند. (شکل ۱)



شکل ۱

جراحی:

گلیوم‌ها متنوع بوده و رزکشن، بهترین راه برای رسیدن به تشخیص قطعی است. مطالعات نشان داده که رزکشن کامل‌تر می‌تواند تشخیص دقیق‌تر و شناسایی کامپوننت‌های الیگودندروگلیومی را فراهم کند.

دو تریال رندومیزه در زمینه جراحی گلیوم‌های بدخیم وجود دارد. در یک مطالعه توسط Vuoriner و همکاران، بقای بیمارانی که تحت رزکشن قرار گرفتند دو برابر موارد بیوپسی گزارش شد. از طرف دیگر Stummer و همکاران گزارش نمودند که بقای متوسط بیمارانی که رزکشن کامل (بدون رزیدوی انهناس پس از تزریق کنتراست) شده بودند از مواردی که رزیدوی انهناس پس از تزریق کنتراست داشتند، بیشتر بود (۱۷.۵ ماه در مقابل ۱۲.۹ ماه). رزکشن کامل هم چنین شرایط بهتری را برای درمان ادجوانت و حتی اندازه‌گیری مارکرهای پروگنوستیک مثل MGMT را فراهم می‌کند. متأسفانه تقریباً همه‌ی GBM ها عود می‌کنند که در عود، جراحی مجدد، ممکن است باعث بهبود بقا در موارد انتخابی شود.

رادیوتراپی:

تریال‌های رندومیزه منافع سوریووال را با رادیوتراپی نشان داده‌اند. از آنجایی که GBM معمولاً به صورت لوکال عود می‌کند و حجم تومور اینفیلتراتیو در محدوده‌ی چند سانتی‌متری لبه انهناس شده است، حجم‌های لوکالیزه پرتودرمانی توصیه می‌شود. اگرچه وسعت و حتی جهت انتشار گاهی غیرقابل پیش‌بینی بوده به گونه‌ای که با هیچ تکنیک تصویربرداری به خوبی مشاهده نمی‌شود و این باعث سختی در تعریف فیلد رادیوتراپی می‌شود. خارج از تریال‌های بالینی، اتفاق نظر درباره‌ی طراحی فیلد، مشکل می‌باشد. در درمان استاندارد از توتال دوز ۶۰ گری در ۳۰ تا ۳۳ فرکشن استفاده می‌کنند که بر اساس مطالعاتی که روی دوز و پاسخ درمانی انجام شد، بهبود سوریووال برای دوز ۶۰ گری در مقایسه با دوزهای کمتر و عدم وجود منفعت در دوزهای بالاتر دیده شده است.

در بیماران با فاکتورهای پروگنوستیک بد و در کسانی که قادر به تحمل درمان مرسوم نیستند، کورس‌های کوتاه تر ممکن است باعث تسکین شود. بیماران مسن‌تر (بیش از ۶۵ سال) به ویژه کسانی که پرفورمنس ضعیف دارند، نشان داده شده که به دنبال رادیوتراپی مرسوم، بهبود پس از درمان محدودی دارند و طبق چندین پژوهش دیده شده که این بیماران با درمان‌های پالیاتیو تفاوت چندانی در بقا در مقایسه با درمان‌های مرسوم نداشته‌اند. تعدادی از تریال‌ها تاثیر تموزولامید به جای رادیوتراپی در بیماران مسن مبتلا به گلیوبلاستوما را ارزیابی کرده‌اند.

در تریال فاز German, III (NOA-08) بیماران ۶۵ سال به بالا را که مبتلا به آستروسایتوما یا گلیوبلاستوما با (KPS پایین) ۶۰ بودند را به دو

گروه برای دریافت داروی تموزولامید یا رادیوتراپی تنها تقسیم نمودند. میانگین سوریووال ۸.۶ ماه در گروه تموزولامید در مقایسه با ۹.۶ ماه در گروه رادیوتراپی بود و لذا دیده شد که مصرف تموزولامید نتایجی مشابه تجویز رادیوتراپی در بیماران مسن داشته است. در یک آنالیز وضعیت متیلاسیون پروموتور MGMT در ۲۰۹ بیمار ارزیابی شد که دیده شد متیلاسیون پروموتور با سوریووال طولانی‌تری همراه بود. (۱۱.۹ در برابر ۸.۲ ماه)

سوریووال بدون عود در بیماران با متیلاسیون MGMT که فقط تموزولامید تنها دریافت کرده‌اند، نسبت به کسانی که رادیوتراپی شده‌اند، طولانی‌تر بود که این مسئله در بیماران فاقد متیلاسیون MGMT کاملاً برعکس بود. بنابراین به نظر می‌رسد متیلاسیون MGMT بیومارکر مناسبی جهت یافتن بیماران مسنی است که برای گرفتن کموردیاسیون کاندید خوبی نمی‌باشند و به درمان با تموزولامید تنها پاسخ می‌دهند.

شدت دوز (Dose Escalation):

قبل از شناسایی داروی تموزولامید، مطالعاتی که تجویز بوست با رادیوسرجری یا براکی تراپی را پس از رادیوتراپی مرسوم ارزیابی کرده‌اند، منفعت سوریووالی را نشان ندادند. اخیراً دانشگاه میشیگان نتایج یک تریال بالینی روی بیماران مبتلا به GBM را منتشر کرد که تحت درمان با دوز بین ۶۶ گری تا ۸۱ گری در ۳۰ فرکشن و نیز شیمی درمانی با تموزولامید همزمان قرار گرفتند که متوسط دوز تجویزی ۷۵ گری در ۳۰ فرکشن (۲.۵ گری در هر فرکشن) بود. سوریووال متوسط ۲۰.۱ ماه بود که در مقایسه با دیگر مطالعات همزمان، بهبود اثربخشی را نشان می‌دهد. جالب این که احتمال عود داخل فیلد درمانی با افزایش دوز کاهش یافته است. مطالعات فاز II کوچکی بر روی شدت دوز با استفاده از رادیوتراپی ترکیبی فوتون و پروتون، سوریووال متوسط ۲۰ تا ۲۲ ماه را نشان داده که لزوم انجام مطالعات مقایسه‌ای بزرگتری را نشان می‌دهد. از پارتيکل‌هایی چون نوترون‌ها، یون‌های هلیوم و سایر پارتيکل‌های سنگین مثل کربن، pi-mesons منفی و نوترون‌های حرارتی در ترکیب با boron نیز در درمان گلیوماها استفاده شده است که تا امروز اکثر مطالعات برای شناسایی دوز مناسب، نحوه تجویز، کارایی و ایمن بودن آنها بوده است.

شیمی درمانی:

تموزولامید، یک عامل الکیلان نسبتاً جدید است که جایگاه ویژه‌ای در

هم در موارد عود و هم در موارد تازه تشخیص داده شده انجام شده است. یک تریال بین المللی رندومیزه فاز III که توسط RTOG رهبری می شود درمان استاندارد را با برنامه ۲۱ یا ۲۸ روزه تموزولامید ادجوانت مقایسه می کند. تجویز تموزولامید در فواصل کوتاه تر (dose dense) بدون توجه به وضعیت متیلاسیون تومور در بهبود اثربخشی موفق نبوده است. درحالیکه از آن طرف باعث لنفوپنی طولانی و خستگی شده است. راهکارهایی به منظور افزایش اثربخشی شیمی درمانی های موجود مثل مهار آنزیم های ترمیم کننده DNA مثل PARP^۱ در حال ارزیابی است. این عوامل با رادیوتراپی و شیمی درمانی ترکیب می شوند تا سایتوتوکسیسیتهی روشهای ترکیبی را افزایش دهد. اگرچه شیمی درمانی بر پایه Nitrosourea تا حدودی برای بیماران مبتلا به GBM موثر است، ولی امروزه تموزولامید جایگزین آنها شده است. شواهدی مبنی بر بهبود نتایج درمان با Carmustin wafer ها در موارد انتخابی در مقایسه با پلاسیبو دیده شده است.

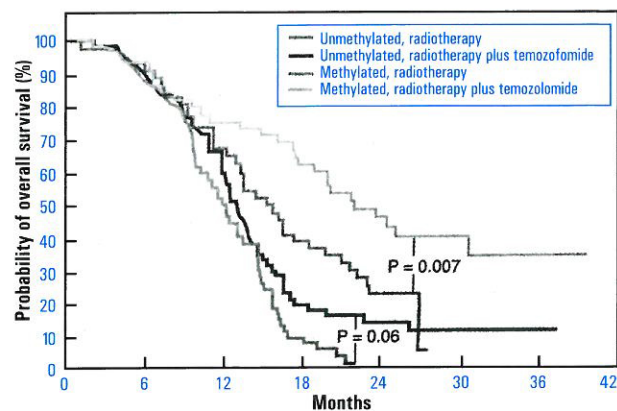
شیمی درمانی برای موارد عود GBM:

برای درمان موارد عود GBM باید به صورت موردی تصمیم گیری شود. داروهای اندکی در این موارد موثر هستند. در یک تریال رندومیزه روی ۲۲۵ مورد عود اولیه GBM دیده شد که درمان با تموزولامید نسبت به پروکاربازین باعث بهبود PFS می شود. (۱۲.۴ هفته در مقابل ۸.۳ هفته) ولی پاسخ رادیوگرافیک نا امید کننده بود (۵.۴٪ در مقابل ۵.۳٪). چندین داروی دیگر از جمله platinoid ها، taxan ها، ۵FU و irinotecan بررسی شدند که اکثرا فواید محدودی داشته اند. در بررسی ۸ تریال بالینی با ۲۲۵ مورد عود گلیوم بدخیم، سوریوال ۶ ماهه ۱۵٪ برای GBM در مقابل ۳۱٪ برای آستروسیتوم آناپلاستیک بود.

Targeted therapy

با شناخت بهتر پاتوزن مولکولی و ژنتیکی گلیوم ها، تارگت های جدید و مهار کننده های آنها شناسایی می شوند. تومورهای مغزی از جمله GBM به مهار کننده های EGFR مثل Gefitinib، Erlotinib حساس هستند ولی در مطالعات مصرف همزمان آنها با RT باعث بهبود سوریوال نبوده است و نیز استفاده از آنها در موارد عود، اثربخشی محدودی را نشان داده است. بهترین نتایج مربوط به مهار کننده های آنژیوزن است که مهم ترین

درمان آستروسایتوماها دارند. تجویز این دارو به صورت همزمان با رادیوتراپی و سپس ادجوانت به مدت ۶ تا ۱۲ ماه باعث بهبود سوریوال بیماران مبتلا به GBM شده است. در یک تریال بین المللی بیماران به دو گروه رادیوتراپی با یا بدون تموزولامید همزمان و ادجوانت رندومیزه شدند. سوریوال متوسط و دو ساله، ۲ ماه و نیم و ۱۶.۱٪ در بیمارانی که تموزولامید دریافت کرده بودند، افزایش یافت و فالوآپ های بلندمدت بهبود سوریوال مداوم را نشان داده است. در مطالعه دیگری دیده شد که متیلاسیون ناحیه پرموتور ژن MGMT در تومور بدون توجه به درمان های دریافت شده با سوریوال بهتری همراه است؛ اما منافع درمان برای بیماران متیله ماکزیمال بوده است. MGMT گروه متیل را از موقعیت O6 گوانین برداشته و اثرات سایتوتوکسیک عوامل متیلاسیون (مثل تموزولامید) را معکوس کرده و تومور را نسبت به درمان، مقاوم می کند؛ در حالی که متیلاسیون ناحیه پرموتور MGMT باعث غیرفعال شدن MGMT می شود. در نتیجه وضعیت MGMT به شدت با سوریوال ارتباط دارد. (شکل ۲)



Number at risk

Unmethylated, radiotherapy	54	47	25	5	0	0	0
Unmethylated, radiotherapy plus temozolomide	60	53	34	11	7	4	1
Methylated, radiotherapy	46	42	30	18	8	0	0
Methylated, radiotherapy plus temozolomide	46	42	34	28	16	7	1

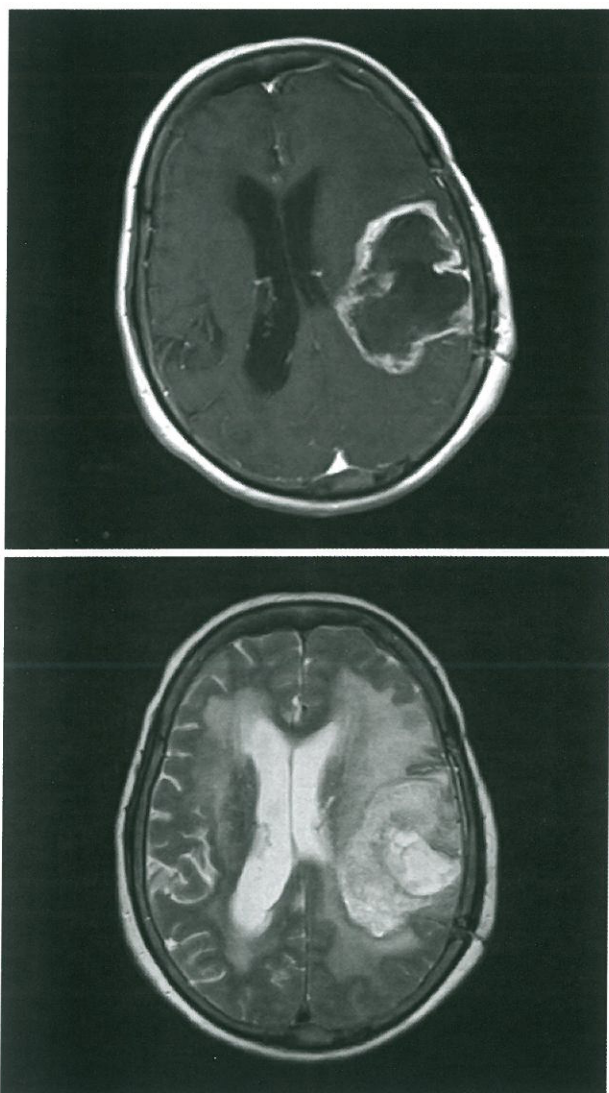
Kaplan-Meier survival curves for the two arms of the international glioblastoma trial, demonstrating a significant survival benefit from chemoradiotherapy, compared with radiotherapy. The patients are evaluated by methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT) gene promoter methylation status, and the maximum survival benefit is seen in the combination arm when the gene promoter is silenced. (Redrawn from Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005;352:997).

شکل ۲

با توجه به اینکه نحوه تجویز تموزولامید ممکن است مقاومت به شیمی درمانی را از بین ببرد. چندین مطالعه روی دوزهای جایگزین تموزولامید

1. PARP: Poly ADR Ribose Polymerase

پاتولوژی آن GBM گزارش شد. برای بیمار رادیوتراپی مغز در نظر گرفته شد که در فاز اول 46 Gy/23 F به تومور قبل از عمل به همراه ادم و سپس تا دوز 60 Gy/30 F (عکس ۳) به تومور داده شد و همراه با آن قرص تموزولامید روزانه تجویز شد. بعد از ختم رادیوتراپی در حالی که روی تموزولامید ادجوانت بود، علائم حسی و حرکتی سمت راست، تشدید و حملات تشنج فوکال ایجاد شد. MRI مغز بیمار به تاریخ اسفند ۹۵ (شکل ۴) توده بزرگ 60×25 میلی متر در تمپوروپرییتال چپ را نشان داد که مویید عود بیماری زیر درمان ادجوانت با تموزولامید بود و لذا روی رژیم Irinotecan + Bevacizumab گذاشته شد که با دریافت این رژیم تشنج های بیمار کنترل شد و علائم حسی و حرکتی، بهبود نسبی پیدا نمودند و لذا درمان روی این رژیم ادامه خواهد یافت.

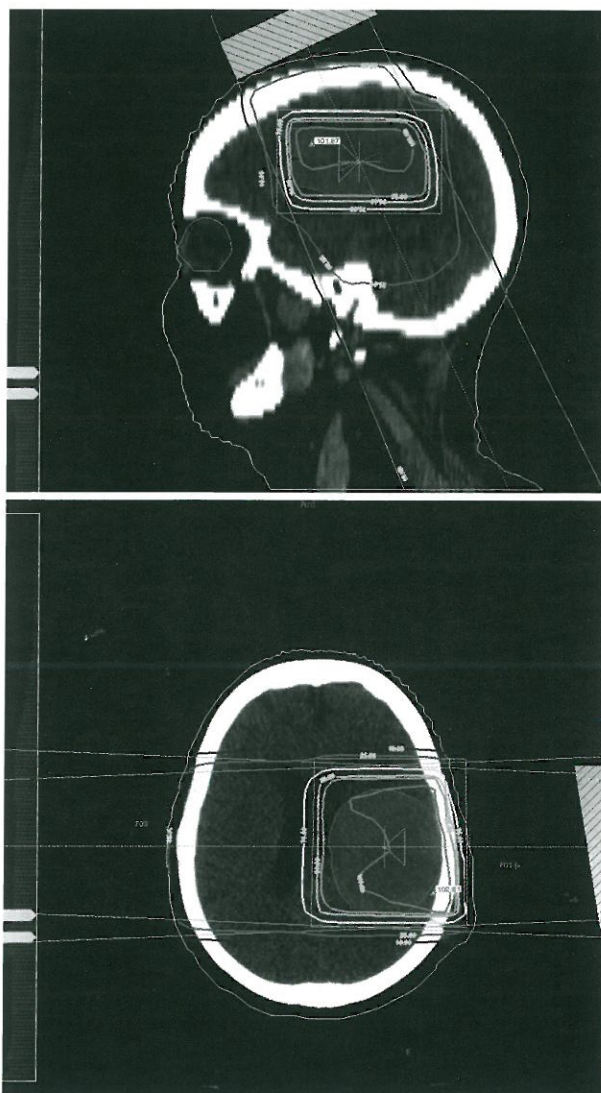


شکل ۴

آنها VEGF ها هستند که دیده شده مصرف bevacizumab در موارد GBM منجر به پاسخ دراماتیک رادیولوژیک و افزایش PSF بوده است. از این دارو معمولاً در موارد عود GBM همراه با، یا بدون مصرف Irinotecan استفاده می شود. هم چنین دیده شده PFS شش ماهه ۴۳٪ در مصرف تک دارویی و ۵۰٪ در تجویز دو دارویی گزارش شده بوده است.

معرفی یک مورد:

بیمار یک خانم ۷۵ ساله با ضایعه مغزی تمپوروپرییتال چپ که ضایعه طبق MRI قبل از عمل، ضایعه 2.5×2 سانتی متری با ادم پری تومورال گزارش شده بود که تحت جراحی پارشیال اکسیزیون قرار گرفت و



شکل ۳