

## UTICAJ PERITUMORSKOG EDEMA NA ISHOD RADIOTERAPIJE SUPRATENTORIJALNOG NECISTIČNOG GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Ivan Stefanović<sup>1</sup>, Aleksandar Kostić<sup>1</sup>, Miša Radisavljević<sup>1</sup>, Slađana Filipović<sup>2</sup> i Petar Bošnjaković<sup>3</sup>

Život OH radikala inosi 10-5 sekundi i deset milijardi puta je duži od života slobodnih elektrona, pa većina autora njegov indirektni mehanizam destrukcije DNK ističe kao dominantan u radioterapiji glioblastoma multiforme (GBM). Iako je koncentracija OH radikala u moždanom edemu povećana, edem remodelira zonu tumorske infiltracije i stvara uslove za eksteritorijaciju tumorskih područja određenih za zračenje i time utiče na mogućnost brzih recidiva.

Cilj rada bio je da utvrdi uticaj peritumorskog edema na brzinu recidiviranja glioblastoma multiforme, dužinu preživljavanja, tip i učestalost postiradijacionih komplikacija.

Radioterapijom u dozi 60 Gy tretirano je za mesec dana 60 bolesnika sa totalnom resekcijom supratentorijalnog necističnog GBM, od čega polovina na terapijski volumen (TV), a druga polovina na klinički ciljni volumen (KCV), a svi nakon toga BCNU protokolom. Prema preporukama RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) operisani su podeljeni u grupu sa edemom ispod 25 cm<sup>3</sup>, 25-75 cm<sup>3</sup>, preko 75 cm<sup>3</sup>.

Bolesnici sa preko 75 cm<sup>3</sup> peritumorskog edema beleže statistički brži recidiv, lošiji Karnofsky performans skor, progresiju peritumorskog edema i veću smrtnost ukoliko se zračenje primeni samo na KCV. Disperzija zračenja kod TV ne smanjuje učestalost kutanih postiradijacionih efekata i nema opravdanja u primeni kod edema manjeg od 25 cm<sup>3</sup>. *Acta Medica Medianae 2011;50(3):5-9.*

**Ključne reči:** glioblastoma multiforme, radioterapija, peritumorski edem, preživljavanje, komplikacije zračenja

Klinika za neurohirurgiju, Klinički centar Niš, Srbija<sup>1</sup>  
Klinika za onkologiju, Klinički centar Niš, Srbija<sup>2</sup>  
Institut za radiologiju, Klinički centar Niš, Srbija<sup>3</sup>

**Kontakt:** Ivan Stefanović  
Klinika za neurohirurgiju, Klinički centar Niš  
Bulevar dr Zorana Džindića 48  
18000 Niš, Srbija  
E-mail: ivanstefmd@gmail.com

### Uvod

Glioblastoma multiforme (GBM) je najmaligniji tumor centralnog nervnog sistema, a na trećem mestu maligniteta svih ljudskih tumora. Karakteriše ga visoka stopa smrtnosti od 77%, što ima za posledicu da samo u Americi svake godine od ove bolesti umire 13 000 ljudi (1). Reč je o primarnom tumoru porekla glijalnih ćelija koji se karakteriše visokim stepenom infiltracije moždanih struktura zahvaljujući disadheziji, proteolizi ekstracelularnog matriksa, lokomociji i angiogenezi. Rezultat toga je prisustvo tumorskih ćelija čak u suprotnoj hemisferi mozga, zbog čega se GBM smatra difuznom bolešću. Uprkos maksimalnoj resekciji, GBM doživljava recidiv već nakon nekoliko meseci, te i pored ponovne operacije polovina obolelih umire u prvoj godini od postavljene dijagnoze.

U postoperativnom tretmanu iradijacija ima veliki značaj. Odstupanje u efektima zračenja GBM-a sličnih veličina, pozicija i KPS indeksa (Karnofsky performance score), otvara pitanje

uticaja peritumorskog edema na efekte radijacione terapije. Kako je život OH radikala 10-5 sek, što je deset milijardi puta duže od života slobodnih elektrona, većina autora indirektni mehanizam destrukcije DNK ističe kao dominantan u radioterapiji GBM. Iako peritumorski edem povećanom koncentracijom vode utiče na veću zastupljenost OH radikala, te time ima jači terapijski efekat, istovremeno, potiskivanjem zone tumorske infiltracije moždani edem stvara uslove za eksteritorijaciju tumorskih ostrvaca određenih za zračenje i time povećava mogućnost brzog recidiva. Iako neki autori smatraju da je u suštini moždanog edema vazotoksični efekat tumora na bliže ili dalje peritumorske partije moždanog parenhima, pojedini autori moždani edem doživljavaju kao izraz neposredne koegzistencije tumorskih ćelija s jedne i moždanog tkiva sa druge strane, te da je stepen moždanog edema direktno srazmeran prisustvu ćelijskog tumorskog infiltrata 2. U tom kontekstu, umesto klasične konformalne iradijacione terapije dozom od 60 Gy usmerene samo na zapreminu tumora, preporučuje se iradijaciona terapija proširena van granice tumora na zonu edema i sigurnosnu zonu od 1 cm (Terapijski volumen-TV) (3).

### Cilj rada

Rad ima za cilj ispitivanje uticaja različitog stepena peritumorskog edema mozga na efekte radijacione terapije hirurški tretiranog supratento-

rijalnog necističnog GBM, praćenjem brzine recidiviranja, dužine preživljavanja i zastupljenosti komplikacija.

### Metoda rada

Studija obuhvata 60 bolesnika operisanih na Klinici za neurohirurgiju KC Niš u periodu januar 2006 - novembar 2007. godine, od primarnog moždanog necističnog supratentorijalnog glioblastoma multiforme (GBM). Svim bolesnicima preoperativno činjen je CT mozga sa kontrastom, a potom kompjuterski, na osnovu preporuka RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) određivana zapremina peritumorskog edema, pri čemu su bolesnici grupisani u grupe: sa malim edemom (<25 cm<sup>3</sup>), sa srednjim edemom (25-75 cm<sup>3</sup>) i velikim edemom (preko 75 cm<sup>3</sup>). Kod svih je primenjivan princip totalne makroskopske resekcije tumora. Određivan je indeks Karnofskog (KPS) pre i nakon operacije svakih mesec dana prvog tromesečja, kasnije svakog trećeg meseca do isteka 18 meseci od operacije. Kontrolni CT mozga sa kontrastom činjen je neposredno pre otpusta, kao i postoperativno svaka 3 meseca uz evidenciju radioloških komplikacija, edema, recidiva i sl. Praćeno je vreme do recidiva koje je korelirano sa stepenom peritumorskog edema. Metodom slučajnog uzorka, trideset operisanih je nakon mesec dana od operacije podvrgnuto iradijaciji od 60 Gy na Klinički ciljani volumen-KCV (zona tumora proširena za 2 cm zbog mikroskopske infiltracije), a preostalih 30 kao kontrolna grupa iradijaciji od 60 Gy na Terapijski volumen-TV, koji je podrazumevao ne samo tumorski volumen povećan za marginu od dva cm, već i zonu edema sa dodatnom marginom od 1cm. Svi bolesnici su nakon toga bili tretirani hemoterapijski BCNU protokolom. Period postoperativnog praćenja iznosio je prosečno 13 meseci (6-54). Određivana je zapremina tumora. Komparirani su veličina peritumorskog edema sa brzinom recidiviranja i dužinom preživljavanja, zavisno od primenjene radioterapije. Takođe su evidentirane komplikacije zračenja. Rezultati su statistički obrađivani korišćenjem Kaplan-Meierove krive regresije i preživljavanja, testa linearne regresije i Pirsonovog Hi kvadrat testa.

### Rezultati

Ispitivani bolesnici imali su prosečnu starost preko 52,4 godine, preoperativni KPS 76, dominirale su frontalna (n=19) i temporalna (n=17) lokalizacija, kod dva bolesnika tumor je zahvatao obe hemisfere.

Srednja vrednost zapremine primarnih GBM bila je 31,4 cm<sup>3</sup> (9,4-126,2 cm<sup>3</sup>), a srednja vrednost peritumorskog edema 54,8 cm<sup>3</sup> (1,1-272,1 cm<sup>3</sup>). Zastupljenost bolesnika prema zapremini edema (< 25 cm<sup>3</sup>: 25-75 cm<sup>3</sup>: >75 cm<sup>3</sup>) iznosila je u KCV grupi (8:11:11) u odnosu na TV grupu (10:9:11).

Prosečna zapremina peritumorskog edema neposredno pre radioterapije u grupi KCV iznosila

je 53,4 cm<sup>3</sup> (1-260,8 cm<sup>3</sup>), dok se u grupi TV beleži zapremina peritumorskog edema 56,1 cm<sup>3</sup> (5- 272,1 cm<sup>3</sup>) p=0.39 r<sup>2</sup>=0.0011, što se smatra homogenim uzorkom bez statistički signifikantne razlike.

U grupi bolesnika gde je radioterapija primenjena na zonu tumora i margine do 2cm (KCV) srednja vrednost KCV iznosila je 219,7 cm<sup>3</sup> (94-416 cm<sup>3</sup>) u poređenju sa statistički značajno različitim vrednostima u TV grupi koja je zračena po principu 1cm šire od granice edema, gde je srednja vrednost edema iznosila 343,5 cm<sup>3</sup> (147-452 cm<sup>3</sup>).

Prva pojava recidiva za tumore sa peritumorskim edemom manjim od 25 cm<sup>3</sup> beleži se u 4. mesecu, a nagli porast pokazuje od 7. meseca, pri čemu nema statistički značajne razlike između KCV i TV. Sličan trend beleži se i kod bolesnika sa edemom 25-75cm<sup>3</sup>, dok je u slučaju bolesnika sa edemom preko 75 cm<sup>3</sup> zabeležena signifikantna razlika u brzini recidiviranja (Slika 1).

Grupa bolesnika sa KCV imala je prosečan letalitet za 50% bolesnika (L50) 9 meseci, 12-tomesečno preživljavanje je evidentirano u 26,4% svih bolesnika, dok je 18 meseci preživelo 6,6% bolesnika. U TV grupi bolesnika, L50 je zabeležen u 11. mesecu, 12-tomesečni preživljavanje je iznosilo 33,6%, 18 meseci života dočekalo je 13,2% operisanih od GBM (p<0,01). Statistički duže preživljavanje u TV grupi bolesnika beleži se i u slučaju edema zapremine 25-75 cm<sup>3</sup>, kao i preko 75 cm<sup>3</sup> (Slika 2.).

KPS bio je statistički značajno veći u svim TV podgrupama. Prosečan KPS u prvih 6 meseci od operacije u podgrupi sa edemom <25 cm<sup>3</sup> iznosio je 93:82, u podgrupi 25-75 cm<sup>3</sup> bio je 84:78, a u podgrupi sa edemom preko 75 cm<sup>3</sup> iznosio je 72:51 (p<0,01).

Analizom pojave komplikacija zabeležene su:

Rane komplikacije na koži, u smislu ranog eritema, suve deskvamacije, pigmentacije, pedukcije lojnih i znojnih žlezda i epilacije, u grupi KCV, u 73%, a u grupi TV, u 76,5%, bez statističke značajnosti.

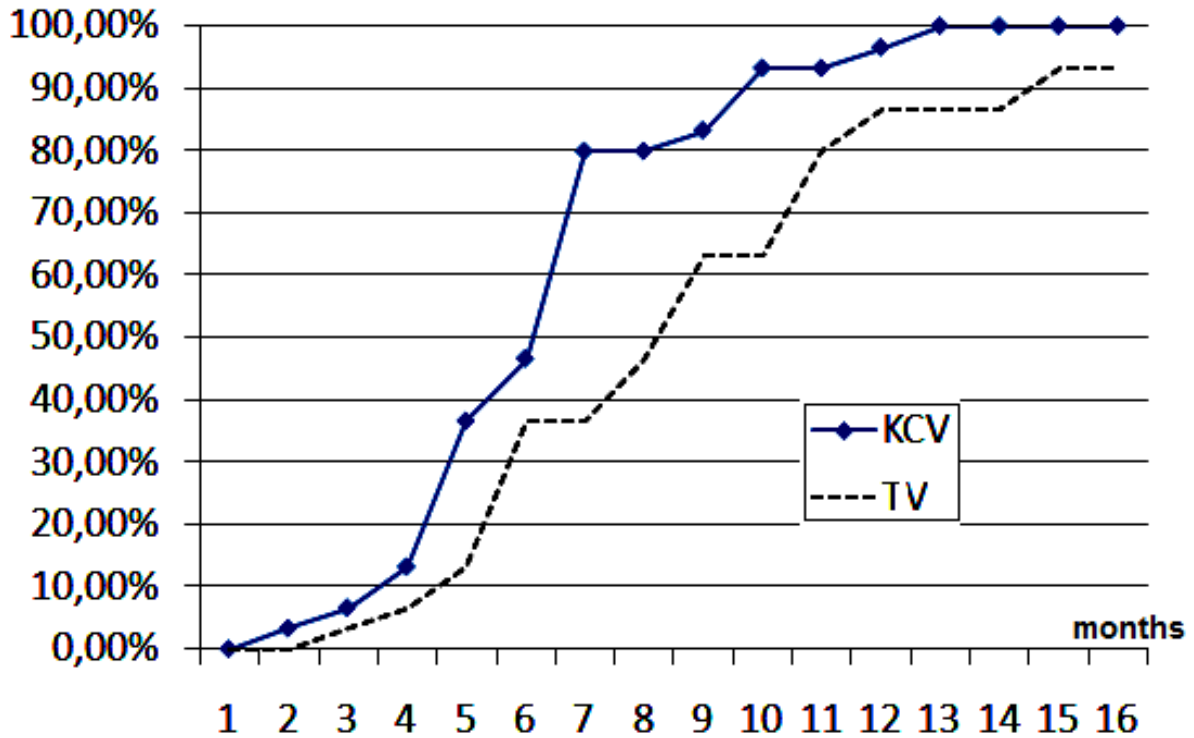
Rane komplikacije na CNS-u zabeležene su u formi edema mozga sa CT i kliničkim znacima (glavobolja, povraćanje, zastojna papila) porasta intrakranijalnog pritiska kod 12 (40%) bolesnika u grupi KCV, i to kod 8 (72,7%) bolesnika sa preoperativnim edemom >75 cm<sup>3</sup> i 3 (27,7%) sa edemom 25-75 cm<sup>3</sup>. Istovremeno, u TV grupi navedena komplikacija beleži se u podgrupi sa >75 cm<sup>3</sup> peritumorskog edema kod 6 (54,4%) bolesnika i svega 2 (22,2%) u podgrupi 25-75 cm<sup>3</sup>. Navedene vrednosti u oba slučaja ukazuju na statistički signifikantnu razliku - manji procenat bolesnika sa povišenim intrakranijalnim pritiskom u TV grupi.

Rane odložne reakcije u formi mučnine, povraćanja, disartrije, disfagije, cerebralne ataksije i nistagmusa zabeležene su u KCV grupi kod 22 (73,3%) bolesnika, a u TV grupi sa 24 (80%) i nisu imale statičku značajnost.

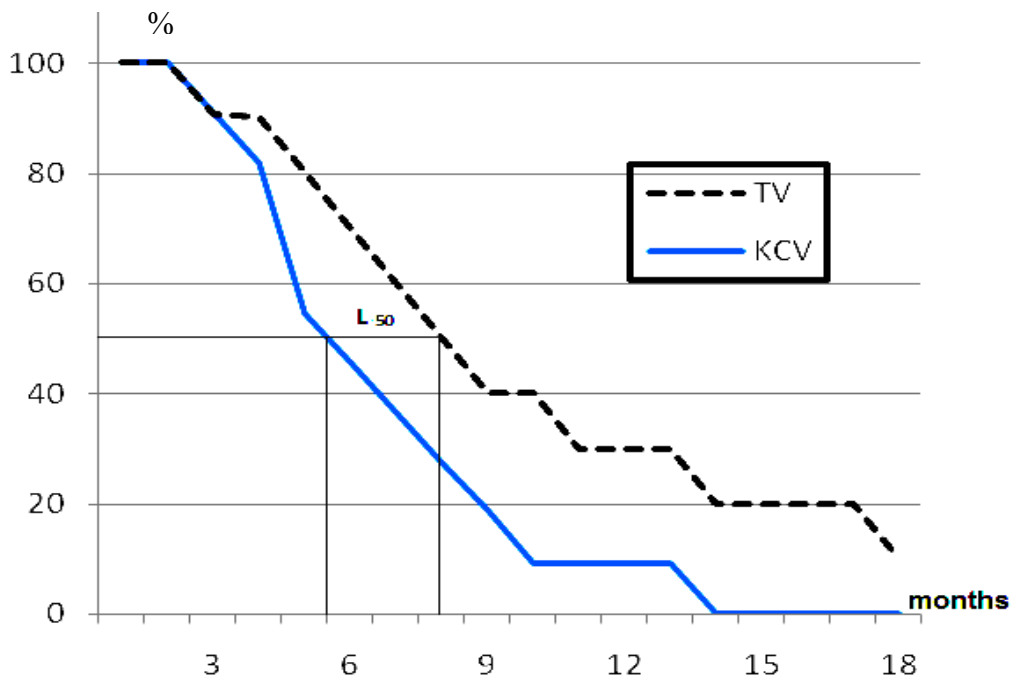
Kasne odložne reakcije u formi epilepsije zabeležene su u KCV grupi unutar 18 meseci kod

5 (16,66%), od čega čak kod četvero tek u 8. mesecu u sklopu CT verifikacije recidiva. Istovremeno, u TV grupi, epilepsija se beleži kod 3 (10%) bolesnika, isključivo iz podgrupe sa  $>75$  cm<sup>3</sup> primarnog peritumorskog edema (1 grand mal, 2 Jackson).

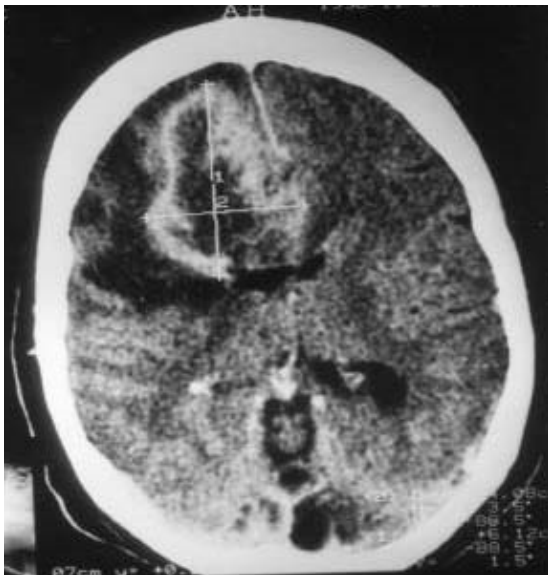
Postiradijaciona nekroza u KCV zabeležena je kod tri (10%) bolesnika, od čega dvoje iz podgrupe sa  $< 25$ cm<sup>3</sup>, dok je ista komplikacija zabeležena u TV grupi kod dva (6,66%) bolesnika (po jedan iz podgrupe  $< 25$ cm<sup>3</sup> i 25-75cm<sup>3</sup>) (Slika 3).



Slika 1. Brzina recidiviranja GBM u grupi sa peritumorskim edemom većim od 75 cm<sup>3</sup> ( $p < 0,01$ )



Slika 2. Dužina preživljavanja kod operisanih od GBM sa peritumorskim edemom zapremine preko 75 cm<sup>3</sup>, zavisno od tipa iradijacije ( $p < 0,01$ )



Slika 3. Postkontrastni CT mozga kod bolesnika sa postiradijacionom nekrozom u KCV grupi sa edemom od 25-75cm<sup>3</sup>

### Diskusija

Glioblastoma multiforme (GBM) je najmaligijni tumor mozga odraslih osoba (4). Prosečno preživljavanje ne prelazi godinu dana. Faktori od uticaja na dužinu preživljavanja su starost, KPS, radikalnost hirurške resekcije, kompletnost radio i hemoterapije, upotreba kortikosteroida (5, 6). Uticaj stepena peritumorskog edema još uvek izaziva oprečna mišljenja, mada pojedini autori navode radove gde se veličina moždanog edema uzima kao nepovoljan prognostički faktor (7). Time je otvorena analiza da li pojedine doze zračenja koje se usmere na edematozan mozak mogu pospešiti narušenje hematoencefalne barijere i bržu propagaciju tumorske invazije ili

naprotiv, mogu uništenjem pojedinih tumorskih ćelija u zoni infiltrata doprineti regresiji citotoksičnog edema (8-10).

Disperzija radijacije na širu zonu zračenja (TV), koja obuhvata ne samo zonu makroskopski vidljivog tumora, nego i zonu pretpostavljene infiltracije uvećanu za zonu edema i bezbednosnu zonu od 1cm, pokazala se u ovom radu efikasnijom u kvalitetu i dužini preživljavanja bolesnika sa totalnom resekcijom supratentorijalnih necističnih GBM. Očigledno da manja redukcija intenziteta zračenja, uslovljena proširenjem zone tretmana, ne smanjuje citotoksični efekat ispod limita efikasnosti, a istovremeno inaktivise najperifernija ostrvca tumorskog infiltrata. Otud je stepen peritumorskog edema u momentu operacije i periodu pre iradijacije tumora važan prognostički parametar o kome treba imati preciznu informaciju na kompjuterizovanoj tomografiji sa kontrastom ili magnetnoj rezonanci mozga. Primenom iradijacije po modelu TV grupe, takođe, smanjuje se broj odložnih teških komplikacija od zračenja, pogotovu u grupi tumora sa edemom preko 75 cm<sup>3</sup>.

### Zaključak

Stepen peritumorskog edema je važan prognostički faktor za dužinu preživljavanja i kvalitet života svih bolesnika sa totalnom resekcijom supratentorijalnih GBM.

Bolesnici sa preko 75 cm<sup>3</sup> peritumorskog edema beleže statistički brži recidiv, lošiji Karnofsky performans skor, progresiju peritumorskog edema i veću smrtnost ukoliko se zračenje primeni samo na KCV. Disperzija zračenja kod TV ne smanjuje učestalost kutanih postiradijacionih efekata i nema opravdanja u primeni kod edema manjeg od 25 cm<sup>3</sup>, ali je značajna u smanjenju broja teških i odloženih komplikacija kod tumora sa velikim edemom.

## Literatura

1. Liang BC, Thornton AF Jr, Sandler HM, Greenberg HS. Malignant astrocytomas: Focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg.* 1991 ; 75(4): 559-63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Seidel C, Dörner N, Osswald M, Wick A, Platten M, Bendszus M, et al. Does age matter? - A MRI study on peritumoral edema in newly diagnosed primary glioblastoma. *BMC Cancer.* 2011 Apr 12 ; 11(1): 127 - 31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Kamoun WS, Ley CD, Farrar CT, Duyverman AM, Lahdenranta J, Lacorre DA, et al. Edema control by cediranib, a vascular endothelial growth factor receptor-targeted kinase inhibitor, prolongs survival despite persistent brain tumor growth in mice. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27: 2542-52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirmanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol.* 2008 ; 9(1): 29-38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 1996 ; 27(1): 65-73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004 May 1 ; 22(9): 1583-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Schoenegger K, Oberdorfer S, Wuschitz B, Struhal W, Hainfellner J, Prayer D, et al. Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: an independent prognostic factor for glioblastoma?. *Eur J Neurol.* 2009 ; 16(7): 874-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, Rebuena N, Spicer C, Garcia J, et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 May 1 ; 68(1): 144-50. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery.* 2008 Mar ; 62(3): 564-76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Lu S, Ahn D, Johnson G, Law M, Zagzag D, Grossman RI. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. *Radiology.* 2004 ; 232(1): 221-8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## INFLUENCE OF PERITUMORAL EDEMA ON THE OUTCOME OF RADIOTHERAPY OF SUPRATENTORIAL NONCYSTIC GLIOBLASTOMA MULTIFORME

*Ivan Stefanović, Aleksandar Kostić, Miša Radisavljević, Slađana Filipović and Petar Bošnjaković*

The lifetime of an OH radical is 10-5 sec., i.e. ten billion times longer than the lifetime of a free electron, and most authors stress its indirect mechanism of DNA destruction as a predominant one in the radiation treatment of glioblastoma multiforme (GBM). Although the concentration of OH radicals in brain edema is increased, the edema remodels the zone of tumor infiltration and prepares the ground for exterritorialization of tumor regions planned for irradiation, influencing the possibility of rapid recurrences.

The aim of the paper was to establish the impact of peritumoral edema on the time to recurrence of glioblastoma multiforme, survival, type and incidence of postirradiation complications.

Sixty patients with total resection of supratentorial noncystic GBM were treated after a month with 60 Gy of radiation therapy, out of which one half to the therapeutic volume (TV) and the other half to the clinical target volume (CTV), and upon completion all of them were given the BCNU protocol. According to the recommendations by RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), surgically treated patients were divided into those with edema below 25 cm<sup>3</sup>; 25-75 cm<sup>3</sup>; and finally those over 75 cm<sup>3</sup>.

Patients with peritumoral edema of over 75 cm<sup>3</sup> had statistically significantly faster relapse, had poorer Karnofsky score, progression of peritumoral edema, and higher mortality if radiotherapy was delivered only to the CTV. Dispersion of radiation in the TV does not reduce the incidence of cutaneous postirradiation effects and cannot be justified for edemas smaller than 25 cm<sup>3</sup>. *Acta Medica Medianae 2011;50(3):5-9.*

**Key words:** glioblastoma multiforme, radiotherapy, peritumoral edema, survival, radiation complications