

# Gliomy mozku – diagnostika a léčba

## Klinický souhrn

Adolopment 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.; 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. 9. 2022

## Úvod

### UPOZORNĚNÍ:

**TENTO MATERIÁL JE KLINICKÝM SOUHRNEM KLINICKÉHO DOPORUČENÉHO POSTUPU, KTERÝ MÁ SLOUŽIT ZDRAVOTNÍKŮM JAKO PODKLAD PRO RYCHLÉ KLINICKÉ ROZHODOVÁNÍ. VŠECHNA DOPORUČENÍ JSOU VYTVOŘENA NA ZÁKLADĚ NEJLEPŠÍCH DOSTUPNÝCH VĚDECKÝCH DŮKAZŮ V DANÉM ČASE PODLE [NÁRODNÍ METODIKY TVORBY KDP](#). Kompletní klinický doporučený postup pro Gliomy mozku je dostupný [zde](#).**

Cílem tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) je posoudit efektivitu a bezpečnost léčby gliomů v oblasti mozku. Tento KDP se zabývá diagnostikou, monitorováním a léčbou všech typů gliomů u dospělých.

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.

## Metodologie tvorby zdrojového KDP

V klinickém souhrnu uvádíme zkrácenou verzi metodiky KDP. Detailnější vysvětlení klasifikace vědeckých důkazů je uvedeno v [plné verzi KDP](#).

Příprava tohoto klinického doporučeného postupu (KDP) se řídila Národní metodikou tvorby KDP, která vychází z metodiky GRADE. Vyhledáváním v celkem 23 databázích, repositářích a na webových stránkách zdravotnických organizací byl v červnu 2020 nalezen jeden vyhovující postup, který byl pro tento KDP adaptován: Brain tumours (primary) and brain metastases in adults, NICE guideline [NG99]. 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: Molecular biomarker testing for the diagnosis of diffuse gliomas, College of American Pathologists (CAP)

Z těchto dvou zdrojových KDP bylo přijato 54 formálních doporučení. Tato doporučení mají určenou sílu doporučení (silné vs. slabé) a jistotu (kvalitu) důkazů (vysoká, střední, nízká, velmi nízká). Dále byla přijata tzv. „doporučení dobré praxe“ (DDP), což jsou prohlášení, která nemají určenou sílu doporučení ani jistotu důkazů, protože nebyla systematicky prohledána nebo nalezena relevantní vědecko-

odborná literatura, přínos a význam otázky/problému nicméně vedl tvůrčí tým k jejich formulaci a formálnímu přijetí.

Pro interpretaci použitých symbolů a typů doporučení, viz Tabulka 1 a 2. Součástí klinického souhrnu je i Algoritmus testování molekulárních biomarkerů pro diagnostiku difuzních gliomů převzatý od College of American Pathologists.

**Tabulka 1. Klasifikace kvality důkazů dle GRADE**

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

**Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE**

| Síla doporučení                | Symbol | Způsob vyjádření          |
|--------------------------------|--------|---------------------------|
| Silné doporučení PRO           | ↑↑     | <b>doporučeno udělat</b>  |
| Slabé/podmíněné doporučení PRO | ↑?     | <b>navrženo udělat</b>    |
| Slabé/podmíněné PROTI          | ↓?     | <b>navrženo nedělat</b>   |
| Silné doporučení PROTI         | ↓↓     | <b>doporučeno nedělat</b> |

## Guideline (klinické) otázky/oblasti

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?

## Doporučení

### Vyšetřovací metody suspektního gliomu

### Zobrazovací metody suspektního gliomu

#### Klinická otázka č. 1:

**P:** Dospělý pacient s radiologicky (CT nebo MR) suspektním gliomem (high nebo low grade gliom)

**I:** Samotné standardní MR vyšetření; Standardní strukturální MR +/- kontrastní vyšetření. Vyšetření je doplněno jedním z následujících vyšetření: MR spektroskopie, Difuzně vážené zobrazení (DWI/DTI), zobrazení tenzorů (traktografie DTI), Perfuzní zobrazení, Strukturální zobrazení, PET/CT zobrazení

**C:** Histopatologický nále (histologie a event. molekulární testování) nebo klinicko/radiologická korelace u pacientů bez možnosti provedení biopsie

**O:** Kvalita života vztahující se k nádorovému onemocnění, Přesnosti diagnostiky zahrnující: senzitivitu, specifitu, míru pravděpodobnosti výskytu jevu, Výstupy pro detekci: 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)

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

| Doporučení/Prohlášení 1–3                                                                                                                                                                                                                | NICE   |            | GRADE  |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|--------|------|
|                                                                                                                                                                                                                                          | Úroveň | Síla       | Úroveň | Síla |
| 1. <b>Doporučujeme provést</b> 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. <b>Doporučujeme odeslat</b> pacienty s podezřením na gliom (dle prvního radiologického vyšetření) ke specializovanému multidisciplinárnímu týmu.                                                                                      | DDP    |            | DDP    |      |
| 3. <b>Navrhujeme zvážit</b> 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 č. 2:

**P:** Dospělý pacient s radiologicky (CT nebo MR) suspektním gliomem (high nebo low grade gliom)

**I:** Testování molekulárních biomarkerů (kompletní seznam v plném KDP)

**C:** Histopatologický nále (histologie) a/nebo klinicko/radiologická korelace u pacientů bez možnosti provedení biopsie

**O:** Celkové 1 a 3leté přežití a přežití bez progresu; Počet rekurencí; Odpověď na léčbu; Přesnost diagnostiky zahrnující: senzitivitu, specifitu, pozitivní prediktivní hodnotu, negativní prediktivní hodnotu, konkordanci, dobu obratu, reprodukovatelnost různých testů, stav mutace/alterace/delece (procento, přítomnost, frekvence a spojení s jinými alteracemi)

## 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 č. 3:

**P:** Pacienti podstupující chirurgickou resekci pro gliom (nově diagnostikovaní nebo první operace)  
**I, C:** Standardní kraniotomie s běžnými technikami (neuronavigace, mikroskop); Chirurgická resekce vedená: 5-ALA (Gliolan), Awake kraniotomie, Subkortikální stimulace, Kortikální stimulace, Bipolární stimulace, Monopolární stimulace, Intraoperační ultrazvuk, Intraoperační MR, Endoskopická resekce, BrainPath, MR ablace

**O:** Celkové přežití (OS), Okraje po radikální resekci (určené pooperačním MR), Přežití bez progresu (PFS) / čas do progresu, Neurokognitivní funkce: Karnofského skóre, Stupnice neurologických funkcí, Jazyk, S léčbou související úmrtnost, S léčbou související nemocnost, Infekce ran, Délka operace

**Jaká je nejúčinnější 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, <b>doporučujeme nabídnout</b> resekci řízenou pomocí zobrazení s kyselinou 5-aminolevulovou (5-ALA), s cílem dosažení maximální resekce již při úvodní operaci. | ⊕⊕⊕⊕   | „offer“    | ⊕⊕⊕⊕   | ↑↑   |
| 18. <b>Navrhujeme zvážit</b> intraoperační MR, která pomůže dosáhnout chirurgické resekce low grade i high grade gliomu při zachování neurologických funkcí, pokud není MR kontraindikována.                                                                                                                                                   | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |
| 19. <b>Navrhujeme zvážit</b> intraoperační ultrazvuk, který pomůže dosáhnout chirurgické resekce low grade i high grade gliomu.                                                                                                                                                                                                                | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |
| 20. <b>Navrhujeme zvážit</b> 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. <b>Navrhujeme zvážit</b> kraniotomii v bdělém stavu (awake kraniotomie) u pacientů s low grade nebo high grade gliomem s cílem zachovat neurologické funkce.                                                                                                                                                                               | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |
| 22. <b>Navrhujeme zvážit</b> 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 č. 4:

**P:** Dospělý pacient se suspektním low grade gliomem dle zobrazovacích metod, u kterého je možná resekce nebo biopsie

**I:** Biopsie / obrazem navigovaná biopsie; Subtotální (parciální) resekce; Totální (radikální) resekce

**C:** Vzájemné srovnání uvedených intervencí; Aktivní sledování (bez operace/biopsie)

**O:** Přežití bez progresu, Kontrola epilepsie, Neurologický stav, Celkové přežití, Doba do dediferenciace tumoru (z low grade gliomu do high grade gliomu), Se zdravím asociovaná kvalita života, Operační mortalita (peroperační a v období 30 dnů po operaci)

### 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"> <li>• awake kraniotomii, tzv. operaci s bdělou fází s možností testování řečového centra a dalších funkčně důležitých center a</li> <li>• intraoperační neurofyziologický monitoring a</li> <li>• přístup k neuroradiologické podpoře a</li> <li>• intraoperační zobrazení.</li> </ul> | DDP    |            | DDP    |      |
| 25. <b>Navrhujeme zvážit</b> chirurgickou resekci jako součást úvodní léčby (do 6 měsíců od radiologické diagnózy) s cílem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• získat histologickou a molekulární diagnózu a</li> <li>• po diskusi o možném rozsahu (na multidisciplinárním týmu, s pacientem a jeho příbuznými) odstranit co možná největší část nádoru.</li> </ul>                                         | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |
| 26. Pokud chirurgická resekce není vhodná, <b>navrhujeme zvážit</b> biopsii k získání vzorku pro histologické vyšetření a molekulární diagnostiku.                                                                                                                                                                                                                                                                 | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |
| 27. <b>Navrhujeme zvážit</b> 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 <b>navrhujeme</b> prodiskutovat to na setkání multidisciplinárního týmu a <b>zvážit</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• chirurgickou resekci, nebo</li> <li>• biopsii, pokud chirurgická resekce není možná.</li> </ul>                                                                         | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |

### 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

#### Klinická otázka č. 5:

**P:** Pacienti s nově histologicky prokázaným low grade gliomem (stupeň 1 a 2), kteří podstoupili operaci (resekci nebo biopsii)

**I, C:** Aktivní sledování; Chirurgie; Radioterapie; Chemoterapie; Kombinovaná léčba zahrnující kombinace výše uvedených (včetně samotného záření, versus záření a chemoterapie, versus chemoterapie samotná)

**O:** Celkové přežití, Kognitivní funkce, Neurologické funkce (měřeno dle Neurological Function Scale nebo NIH stroke scale), Se zdravím asociovaná kvalita života, Přežití bez progresy, Kontrola epileptických záchvatů, Pozdní toxicita stupně 3 nebo 4 (po 3 měsících)

## 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. <b>Doporučujeme</b> po operaci <b>nabídnout</b> radioterapii následovanou až 6 cykly chemoterapie PCV (prokarbazin, CCNU [lomustin] a vinkristin) pacientům, kteří: <ul style="list-style-type: none"> <li>mají kódelecí 1p/19q, IDH-mutovaný low grade gliom (oligodendrogliom) a</li> <li>jsou ve věku kolem 40 let nebo více nebo mají reziduální nádor na pooperační MR.</li> </ul> <i>Viz poznámka.</i> | ⊕⊕⊕⊕   | „offer“      | ⊕⊕⊕⊕   | ↑↑   |
| 30. Po operaci <b>navrhujeme zvážit</b> radioterapii následovanou až 6 cykly chemoterapie PCV u pacientů, kteří: <ul style="list-style-type: none"> <li>nemají kódelecí 1p/19q, ale mají IDH-mutovaný low grade gliom (astrocytom) a</li> <li>jsou ve věku kolem 40 let nebo více nebo mají reziduální nádor na pooperační MR.</li> </ul> <i>Viz poznámka.</i>                                                   | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“   | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |
| 31. <b>Navrhujeme zvážit</b> 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. <b>Navrhujeme zvážit</b> radioterapii následovanou až 6 cykly chemoterapie PCV pro pacienty s IDH-mutovaným low grade gliomem, kteří nepodstoupili radioterapii dříve, pokud mají: <ul style="list-style-type: none"> <li>progredující onemocnění při radiologickém sledování nebo</li> <li>obtížně kompenzovatelné epileptické záchvaty.</li> </ul> <i>Viz poznámka.</i>                                    | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“   | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |
| 33. Při indikaci radioterapie pacientům s IDH-mutovaným low grade gliomem <b>doporučujeme nepodávat</b> 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.)

## 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 kódelecí 1p/19q, CNS WHO grade 3; Astrocytom, IDH-mutovaný, CNS WHO grade 3; Astrocytom, IDH-mutovaný, CNS WHO grade 4

### Klinická otázka č. 6:

**P:** Pacienti s high grade gliomy

**I, C:** Stanovený standard péče ve srovnávací skupině plus: Chemoterapie, Imunoterapie, Biologická léčba, Jiné radioterapeutické režimy, TTF (tumor treating fields), Metformin, Statiny, Ketogenní dieta, Valgancyklovir, Konopný olej (Sativex)



**O:** Celkové přežití, Přežití bez progresu / čas do progresu, Se zdravím asociovaná kvalita života, Neurologické příhody, Infekce ran, RTOG stupeň 3 a/nebo 4 toxicity, CTCAE stupeň 3 a/nebo stupeň 4 toxicity, Únava, Kognitivní funkce

**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 <b>doporučujeme nabídnout</b> sekvenční radioterapii a 4 až 6 cyklů chemoterapie PCV pacientům, kteří mají: <ul style="list-style-type: none"> <li>• výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a</li> <li>• nově diagnostikovaný gliom 3. stupně s kodelecí 1p/19q a mutací IDH (oligodendrogliom grade 3).</li> </ul> <i>Viz poznámka.</i>         | ⊕⊕⊕⊕   | „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.<br><i>Viz poznámka.</i>                                                                                                                                                                             | DDP    |                | DDP    |      |
| 36. Po operaci <b>doporučujeme nabídnout</b> radioterapii následovanou až 12 cykly adjuvantního temozolomidu pacientům, kteří mají: <ul style="list-style-type: none"> <li>• výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a</li> <li>• nově diagnostikovaný IDH mutovaný gliom 3. stupně, bez kodelece 1p/19q (astrocytom grade 3).</li> </ul>                        | ⊕⊕⊕⊕   | „offer“        | ⊕⊕⊕⊕   | ↑↑   |
| 37. <b>Doporučujeme nenabízet</b> deriváty nitrosourey (například CCNU [lomustin]) současně s radioterapií pacientům s nově diagnostikovaným gliomem 3. stupně.                                                                                                                                                                                                        | ⊕⊕⊕⊕   | „do not offer“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↓↓   |
| 38. Informujte pacienty s nově diagnostikovaným gliomem 3. stupně (a jejich příbuzné či pečující osoby), pokud se zeptají, že dostupné důkazy neumožňují podpořit použití: <ul style="list-style-type: none"> <li>• konopného oleje</li> <li>• imunoterapie</li> <li>• ketogenní diety</li> <li>• metforminu</li> <li>• statinů</li> <li>• valgancikloviru.</li> </ul> | 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 Stupp (studie Code1), nebo je dostačující pouze adjuvance jako u anaplastického astrocytomy dle studie Catnon. 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 Catnon (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. <b>Doporučujeme nabídnout</b> 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"> <li>• výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a</li> <li>• podstoupili maximálně bezpečnou resekci nebo biopsii, když resekce nebyla možná, pro nově diagnostikovaný gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                       | ⊕⊕⊕⊕   | „offer“    | ⊕⊕⊕⊕   | ↑↑   |
| <p>40. <b>Doporučujeme nabídnout</b> 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"> <li>• výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a</li> <li>• nově diagnostikovaný gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom) s metylací MGMT.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ⊕⊕⊕⊕   | „offer“    | ⊕⊕⊕⊕   | ↑↑   |
| <p>41. <b>Navrhujeme zvážit</b> 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"> <li>• výkonnostní stav dle Karnofského 70 nebo více a</li> <li>• nově diagnostikovaný gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom) bez metylace MGMT nebo není metylační stav znám.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |
| <p>42. <b>Navrhujeme zvážit</b> samotnou nejlepší podpůrnou péči (BSC) pro pacienty ve věku kolem 70 let nebo více, kteří mají:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gliom 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom) a</li> <li>• výkonnostní stav dle Karnofského pod 70.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |
| <p>43. Pro pacienty s počáteční diagnózou gliomu 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom), kteří nejsou zahrnuti v doporučeních 39 až 42, <b>navrhujeme zvážit</b> následující možnosti léčby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radioterapie v dávce 60 Gy ve 30 frakcích s konkomitantním a adjuvantním temozolomidem (až 6 cyklů)</li> <li>• samotná radioterapie s dávkou 60 Gy ve 30 frakcích</li> <li>• hypofrakcionovaná radioterapie v dávkách 15x2,7 Gy nebo 10x3,4 Gy nebo jiná individuální frakcionace</li> <li>• až 6 cyklů samotného temozolomidu, pokud má nádor prokázanou metylaci MGMT a pacient je ve věku kolem 70 let nebo více</li> <li>• samotná nejlepší podpůrná péče (BSC).</li> </ul> | DDP    |            | DDP    |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                    |                |      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|------|----|
| 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. <b>Doporučujeme nenabízet</b> bevacizumab jako součást léčby nově diagnostikovaného gliomu 4. stupně IDH-wildtype (glioblastom).                                                                                                                                                                                                                                   | ⊕⊕⊕⊕                               | „do not offer“ | ⊕⊕⊕⊕ | ↓↓ |
| 46. <b>Doporučujeme individuálně zvážit</b> 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"> <li>• konopného oleje</li> <li>• imunoterapie</li> <li>• ketogenní diety</li> <li>• metforminu</li> <li>• statinů</li> <li>• valgancikloviru.</li> </ul> | DDP                                |                | DDP  |    |

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

### Klinická otázka č. 7:

**P:** Pacienti s high grade gliomy

**I, C:** 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; Valganciklovir; Konopný olej (Sativex); TTF (tumour-treating fields); Kombinace výše zmíněných

**O:** Celkové přežití, Přežití bez progresu / čas do progresu, Se zdravím asociovaná kvalita života, Neurologické příhody, Infekce ran, RTOG stupeň 3 a/nebo 4 toxicity, CTCAE stupeň 3 a/nebo stupeň 4 toxicity, Únava, Kognitivní funkce

**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"> <li>• výkonnostní stav podle Karnofského</li> <li>• preference pacienta</li> <li>• čas od poslední léčby</li> <li>• nádorové molekulární markery</li> <li>• jaká byla jejich poslední léčba.</li> </ul> | DDP    |            | DDP    |      |
| 49. <b>Navrhujeme zvážit</b> chemoterapii PCV nebo monoterapii CCNU (lomustin) jako alternativu temozolomidu pro pacienty s recidivujícím high grade gliomem.                                                                                                                                                                               | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |
| 50. <b>Navrhujeme zvážit</b> samotnou nejlepší podpůrnou péči u high grade gliomu, pokud jiné možnosti léčby                                                                                                                                                                                                                                | ⊕⊕⊕⊕   | „consider“ | ⊕⊕⊕⊕   | ↑?   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |                |      |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|------|----|
| nebudou pravděpodobně přínosné, nebo pokud je preferována pacientem.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                          |                |      |    |
| 51. <b>Navrhujeme</b> , aby u pacientů s lokální recidivou high grade gliomu multidisciplinární tým také <b>zvážil</b> tyto možnosti léčby: <ul style="list-style-type: none"> <li>• další operace</li> <li>• další radioterapie.</li> </ul>                                                                                                                    | DDP                      |                | DDP  |    |
| 52. <b>Doporučujeme nenabízet</b> 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"> <li>• konopného oleje</li> <li>• imunoterapie</li> <li>• ketogenní diety</li> <li>• metforminu</li> <li>• statinů</li> <li>• valgancikloviru.</li> </ul> | DDP                      |                | DDP  |    |

## Follow-up pacientů s gliomy

### Klinická otázka č. 8:

**P:** Pacienti léčení pro gliom

**I:** Follow-up protokol včetně doby trvání a frekvence testů (např. vyšetření MR/CT)

**C:** Jakýkoliv jiný follow-up protokol; Bez follow-up

**O:** Léčba recidivy, Celkové přežití, Kognice, Symptomatický vs asymptomatický průběh, Se zdravím související kvalita života, Neurologické výstupy, Záchvaty

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

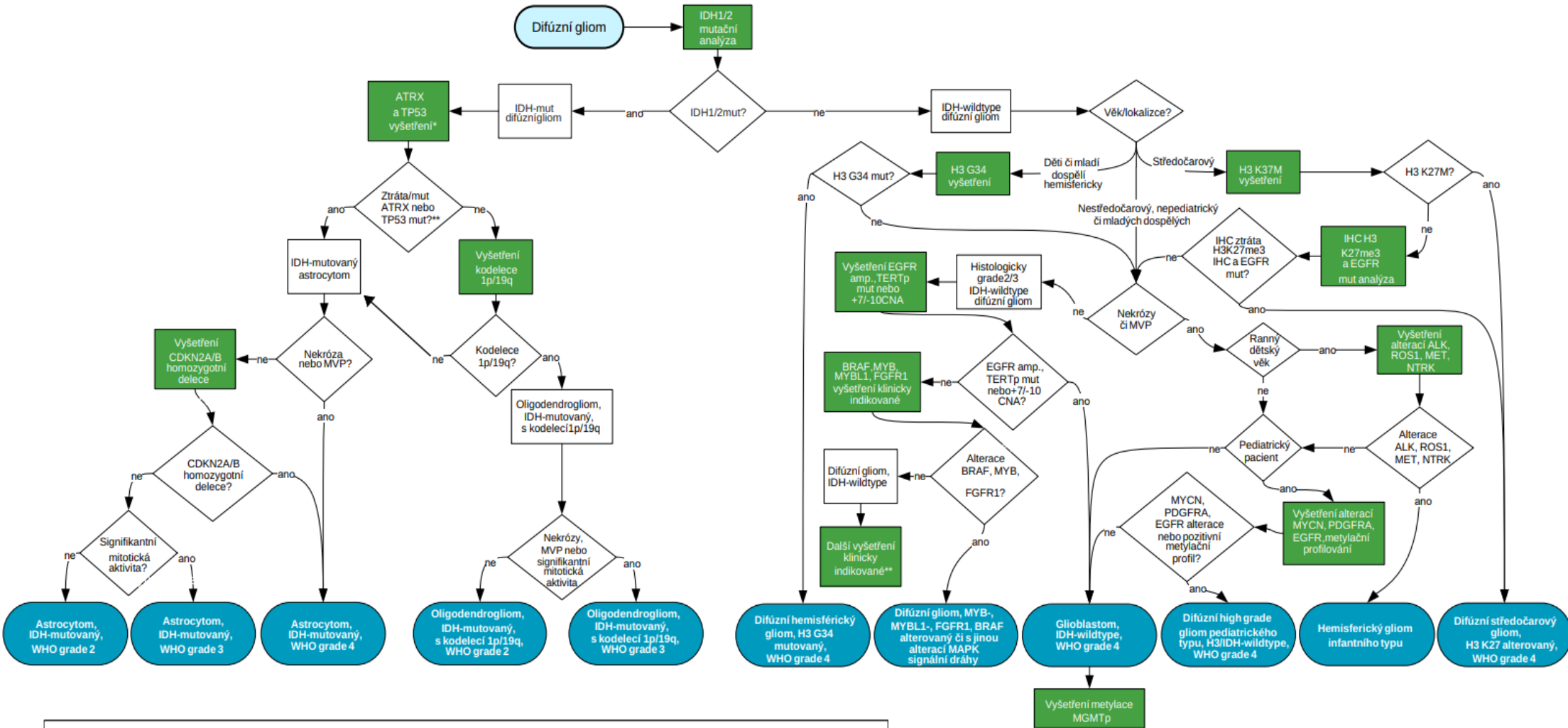
| Doporučení/Prohlášení 55–63                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 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 navrhujeme určit podle: <ul style="list-style-type: none"> <li>• přítomnosti jakéhokoliv reziduálního nádoru</li> <li>• předpokládané délky života</li> <li>• preference pacienta (viz tabulka 6, kde jsou uvedeny faktory, které s ním lze prodiskutovat)</li> <li>• dříve použité léčby</li> </ul> | DDP    |      | DDP    |      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |      |            |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>dostupných možností léčby</li> <li>podtypu nádoru.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                              |      |            |         |
| 57. Navrhujeme zvážit schéma sledování uvedené v tabulce 7 pro osoby s gliomem.                                                                                                                                                                                                                                                   | DDP  |            | DDP     |
| 58. <b>Navrhujeme zvážit</b> 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. <b>Navrhujeme zvážit</b> 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"> <li>vysvětlit, že výsledky vyšetření mohou být obtížně interpretovatelné a mohou mít nejistý význam a</li> <li>uvědomit si, že rutinní snímkování a čekání na výsledky u nich může způsobit úzkost.</li> </ul> | 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     |

Kompletní klinický doporučený postup pro Gliomy mozku je dostupný [zde](#).

Algoritmus testování molekulárních biomarkerů pro diagnostiku difuzních gliomů (převzato 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; IDH, izocitrát dehydrogenáza; MGMT, O-6-methylguanin-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 (kodec); 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 guideline  
\*\*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.