



Zdravotně
sociální fakulta
Faculty of Health
and Social Sciences

Jihočeská univerzita
v Českých Budějovicích
University of South Bohemia
in České Budějovice

Výsledky léčby u primárních mozkových nádorů

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Studijní program: [SPECIALIZACE VE ZDRAVOTNICTVÍ](#)

Autor: Tereza Mrázková

Vedoucí práce: MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D.

České Budějovice 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci s názvem „*Výsledky léčby u primárních mozkových nádorů*“ jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby bakalářské práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé bakalářské práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 10. 4. 2017

.....

Poděkování

Mé poděkování patří paní MUDr. Šiffnerové za přínosné konzultace a rady v průběhu psaní mé práce.

Výsledky léčby u primárních mozkových nádorů

Abstrakt

Tato práce řeší problematiku prognózy pacientů s primárním tumorem mozku. Práce obsahuje zpracování, shrnutí základních informací o dané problematice, vyhodnocení doby přežití pacientů s primárním tumorem mozku a následné porovnání výsledků s literaturou. Hypotéza tvrdí, že výsledky získané z pracoviště jsou srovnatelné s literaturou.

Data o pacientech byla sebrána z chorobopisů Onkologického oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s. Sběr dat byl zaměřen na pohlaví, věk, lokalizaci, histologii, WHO staging, typ léčby, datum zahájení léčby a aktuální stav. Jednalo se o 116 pacientů, kteří v časovém rozmezí let 2011 až 2015 přišli na Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s. k zahájení léčby. Ke zpracování souboru dat byl použit program Excel a ke zpracování doby přežití byla využita Kaplan - Meier analýza ve statistickém programu IBM SPSS Statistics. Doba přežití byla hodnocena z hlediska typu léčby (kombinace resekce a ozáření, kombinace resekce, ozáření a chemoterapie, paliativní léčba), histologie (astrocytom, oligodendrogliom, glioblastom multiforme), pohlaví a věku (mladší 50 let, starší 50 let). Medián přežití celé skupiny dle léčby byl 12 měsíců. Analýza přežití dle histologie a dle léčby (kombinace resekce, ozáření a chemoterapie) nebyla srovnatelná s literaturou.

Zjištěné výsledky by měly posloužit k dalšímu zpracování studenty a zpětnou vazbu pro onkologické oddělení, protože hodnotí úspěšnost léčby pracoviště.

Klíčová slova

primární mozkový nádor; radioterapie; doba přežití; glioblastom multiforme; astrocytom

The results of treatment of primary brain tumours

Abstract

The study is aimed to primary brain tumour patient's prognosis. The study is comprised of data processing, basic information summary of the issue, evaluation of overall survival of primary brain cancer patients and results comparison to the literature. The hypothesis says that the results gained at department of oncology are comparable with the literature.

Patient's data were assembled from medical history of Oncology ward of České Budějovice hospital. Data collection was aimed of gender, age, tumour localization, histology, WHO staging, way of treatment, date of treatment initiation and current condition. Study included 116 patients with treatment initiation between 2011 - 2015 at the Oncology ward of České Budějovice hospital. Data were processed using Excel and survival rate was assessed by Kaplan - Meier analysis of the statistical program IBM SPSS Statistics. Overall survival was assessed in terms of the way of treatment (a combination of resection and radiation therapy, a combination of resection, radiation therapy and chemotherapy, palliative treatment), histology (astrocytoma, oligodendroglioma, glioblastoma multiforme), gender and age (younger than 50 years old, older than 50 years). Median overall survival of whole group under treatment was 12 months. In terms of overall survival analysis based on the histological results and treatment (combinations of resection, radiation therapy and chemotherapy) was at variance with literature.

The acquired results should serve to further processing by students and as feedback for the oncology ward, because it assesses success of treatment on department.

Key words

primary brain tumor; radiotherapy; survival time; glioblastoma multiforme; astrocytoma

Obsah

Úvod.....	7
1. Teoretická část.....	8
1.1. Anatomie	8
1.2. Historie	9
1.3. Typy a klasifikace nádorů	10
1.4. Etiologie a epidemiologie	12
1.5. Příznaky.....	14
1.6. Diagnostika	15
1.7. Prognóza.....	16
1.8. Léčba.....	19
2. Cíle a hypotézy	26
2.1. Cíle	26
2.2. Hypotézy	26
3. Metodika.....	27
4. Výsledky.....	28
4.1. Charakteristika souboru dat.....	28
4.2. Kaplan-Meierova metoda.....	33
4.3. Porovnání výsledků.....	40
5. Diskuze	41
6. Závěr.....	44
7. Seznam literatury a zdrojů.....	45
8. Seznam příloh a obrázků	49
9. Seznam zkratk.....	51
Přílohy.....	52

Úvod

Předmětem této práce jsou primární nádory mozku, které tvoří 1-2% maligních nádorů. Více jak 700 lidí ročně onemocní touto diagnózou. Častěji onemocní muži a postiženy jsou nejčastěji osoby nad 60 let a děti do 16 let. Primární nádor mozku se projevuje příznaky jako epileptické záchvaty, výpadky funkcí utlačované části mozku, nitrolební hypertenze. Díky moderním technikám ve zdravotnictví jako jsou CT, MRI, PET a EEG lze zjistit charakter tumoru a pomocí odběru vzorku lze upřesnit histologickou povahu nádoru. Máme několik možností léčby, mezi niž se řadí primárně operace a následně ozařování a chemoterapie. Jednotlivé léčebné modalitty jdou vzájemně kombinovat a touto kombinací získáme větší účinnost. Bohužel i přes moderní techniky a kombinace modalit léčby u tohoto typu tumoru není dobrá prognóza. Pacienti se dožívají od pár měsíců do pár let, ale pětileté přežití pacientů bývá nízké. Právě tato špatná prognóza mě upoutala a ráda bych seskupila znalosti o této chorobě.

V této bakalářské práci je cílem zhodnotit dobu přežití a porovnání výsledků s literaturou. Data pro zhodnocení doby přežití byla získána z Nemocnice České Budějovice, a.s. z chorobopisů pacientů. Zpracování analýz proběhne dle Kaplan-Meierovi metody. Byla postavena hypotéza o rovnosti výsledků ze souboru a z literatury.

1. Teoretická část

1.1. Anatomie

Mozek je součástí centrální nervové soustavy společně s míchou. Mozek se vyvíjí z neurální trubice, podobně jako medulla spinalis – hřbetní mícha. Během dalšího vývoje dochází k rozšíření neurální trubice na telecephalon - koncový/velký mozek, diencephalon - mezimozek, mesencephalon – střední mozek, metencephalon – základ pro Varolův most a mozeček, myelencephalon – základ pro medulla oblongata – prodloužená mícha. Prodloužená mícha, Varolův most a střední mozek tvoří tzv. mozkový kmen – truncus encephali. Mezi jednotlivými částmi jsou dutiny vyplněny mozkomíšním mokem. Tyto dutiny se nazývají komory. Jsou to ventriculus quartus – čtvrtá komora, ventriculus tertiu – třetí komora, ventriculus lateralis dextra et sinistra – pravá a levá postranní komora. Dále se rozlišuje bílá a šedá hmota. Bílá hmota je na koncovém mozku pod mozkovou kůrou, šedá hmota tvoří cortex cerebri. Celý mozek je zásoben arteriemi carotis interna sinistra et dextra a arteriemi vertebrales (Čihák, 2004).

Varolův most a prodlouženou míchu tvoří dráhy a nervové buňky, které jsou rozděleny do jader. Soubor některých jader tvoří tzv. retikulární formaci, která slouží jako převodní struktura vzruchů a aktivátor mezimozku a mozkové kůry. Také je zde centrum pro řízení dýchání, krevního tlaku a regulaci srdeční činnosti. I reflexy pro sání, polykání, slinění, kašel, kýchání a zvracení mají centrum v retikulární formaci. Střední mozek má čtyři hrbolky, přední dva jsou významné pro zrakové nervy, zadní hrbolky naopak pro sluchové dráhy. Stonky obsahují dráhy, z nichž nejdůležitější jsou motorické dráhy. Dále ve středním mozku jsou jádra III. a IV. hlavových nervů. Mezimozek je tvořen dvěma thalamy, třídí významné informace pro mozkovou kůru. Další částí je hypothalamus řídící vegetativní nervový systém a tvořící hormony ADH a oxytocin. Cortex cerebri – mozková kůra pokrývá dvě polokoule koncového mozku. Je různě zohýbaná do gyrů. Hemisféry jsou dále dělené na frontální, parietální, okcipitální a temporální laloky. Kůra je centrum pro rozbor a následné zpracování vzruchů.

Je zde motorický, zrakový, čichový, kožní citlivosti analyzátor. Střední část mozečku je propojena s rovnovážným ústrojím a udržuje člověka ve vzpřímené poloze. Spinální mozeček ovlivňuje naše svalstvo. Pohybovou souhru zajišťuje cerebrální mozeček. Celý mozek je chráněn třemi obaly a je uzavřen v craniu – lebce. Obaly se nazývají tvrdá plena – dura mater, pavučnice – arachnoidea a omozečnice – pia mater. Dura mater je vazový obal připevněn k lebce, pia mater je přímo na mozku a mezi ní a arachnoideou je mozkomíšní mok. (Dylevský, 2000)

1.2. Historie

Ve druhé polovině 19. století se datují začátky neurochirurgie. Nebyla dokonalá anestezie ani neurologická diagnostika, což z operace dělalo riskantní zákrok. Profesor Pecchioli z Itálie roku 1835 operoval úspěšně pacienta s meningeomem, kde lokalizace byla zjevná díky extrakraniální exulceraci. Další úspěšně odoperovaný meningiom byl 1879 ve frontálním laloku Macewenemve Skotsku, o pět let byl odoperován z čichové rýhy F. Durantem v Římě. První operovaný Američan žil ještě 30 let po operaci vykonané v roce 1887 W. W. Keenem. Velkým pokrokem byl nástup znalosti o antisepsi. W. W. Keen použil éterovou narkózu, k dezinfekci využil sublimát (HgCl₂) a fenol (C₆H₅OH), nástroje vyvařil. V roce 1918 Dandy přišel s pneumoencefalografií (zobrazení mozkové komory za použití vzduchu jako kontrastní látky) a s ventrikulografií (modifikace pneumoencefalografie). S mozkovou angiografií přišel E. Moniz v roce 1927. Brocy a Jackson vypožorovali, že jednotlivé oblasti mozku jsou spjaté s danými funkcemi a tedy určité symptomy mohou vést k lokalizaci. V operaci gliomu udělal první významný pokrok R. J. Godlee. v roce 1884. Operoval mladého muže, který bohužel 4 týdny po zákroku zemřel na meningitidu. Lokalizace byla zjištěna na základě plegie levé horní končetiny a nálezu na očním pozadí. K anestezii byl použit chloroform. V následujících letech bylo vloženo velké úsilí na co největší čistotu během a po operaci. Využívala se dekompresní kranioektomie. Vysokou mortalitu při operacích (30-40%) snížil H. Cushing na 11,8%, hlavně díky velkým zkušenostem. Odoperoval více jak 2000 nádorů mozku (Velký lékařský slovník, 1998; Kala, 1999).

1.3. Typy a klasifikace nádorů

První klasifikace mozkových nádorů proběhla v roce 1926 Baily a Cushingem. Nové klasifikace se vydávají pod WHO (World Health Organization – Světová zdravotnická organizace). Aktuální WHO klasifikace vyšla v roce 2016. Zde jsou prvně využité kromě histologie molekulární parametry (Kozler, 2007; Louis, 2016). V TNM klasifikaci (T – rozsah primárního nádoru, N – postižení mízních uzlin, M – přítomnost metastáz) nádory mozku nenajdeme. Důvod je, že velikost tumoru se neukazuje oproti histologii a lokalizaci jako významný ukazatel (Šlampa, 2007; Velký lékařský slovník, 1998). WHO klasifikace obsahuje gradingový systém, který je určen dle histologického a imunohistochemického hlediska. WHO st. I je pro benigní, st. II. Pro semibenigní, st. III. semimaligní a st. IV. maligní tumory (Kozler, 2007). Vysoce maligní nádory infiltrující se do okolí jsou označovány jako high-grade gliomy, HGG. Jedná se o stupně gradingu III a IV. Stupně I a II jsou označovány jako low – grade gliomy, LGG (Šlampa, 2013).

1.3.1. Difúzní astrocytom

Nádory projevující se v dospělosti mohou postihnout všechny oblasti CNS, převažují ale hemisféry frontální a temporální. Délka přežití pacientů se pohybuje přes 5 let. Nejčastěji se jedná o WHO st. II. Pomalu rostoucí nádor má sklon k malignitě. Ze skupiny astrocytů zaujímá 10 – 15 %. V histologickém vyšetření jsou nalezeny fibrilární nebo gemistocytární astrocyty, mitotická aktivita není přítomna. Dle histologie je tumor rozdělován na gemistocytární, protoplazmatický a fibrilární astrocytom. Nejčastější je fibrilární astrocytom (Kozler, 2007).

1.3.2. Anaplastický astrocytom

Často vznikají u nízkostupňových astrocytů a mohou se zvrátit do glioblastomu. Je lokalizován v supratentoriálních hemisférách. Při rychlém růstu je znatelná expanze přes střední čáru a edém. Nádorová tkáň je ohraničená a okolní infiltrovaná tkáň má známky destrukce. Histologické vyšetření prokáže jaderné atypie (zvětšení, jiný tvar, rozptýlený chromatin) a mitotickou aktivitu, která ho odlišuje od difúzního astrocytu. WHO stupeň je III. Progrese nádoru na glioblastom obvykle trvá dva roky (Kozler, 2007).

1.3.3. Glioblastom multiforme

Nejmalignější astrocytární tumor je charakterizující mitotickou aktivitou, jadernou atypií, vaskulární trombózou, buněčným polymorfismem, mikrovaskulární proliferací a nekrózou. Je to nejčastější mozkový nádor vůbec, z astrocytárních tvoří 50 -60 %. Tumor postihuje bílou hmotu mozkových laloků, šíří se do kůry a bazálních ganglií. Nádor může být až z 80 % tvořen nekrózou. Nejčastěji dochází k postižení jedné strany, ale při postižení obou stran hemisfér se nazývá butterfly gliom. Může dojít šíření do CNS likvorovými cestami, metastázy jsou ale vzácné. Gliom nepronurůstá cévy, ačkoliv roste v jejich těsné blízkosti. Glioblastomy mohou být primární a sekundární. Primární se odlišuje krátkou tříměsíční anamnézou, průměrným věkem 54 let. Sekundární je progrese z difúzního astrocytomu u pacientů mladších 45 let. Velmi málo pacientů přežije více jak 3 roky po stanovení diagnózy. Obrovskobuněčný glioblastom je typ s mnohjadernými obrovskými buňkami, je méně infiltrující a jsou zde mutace TP53 a PTEN genu. Gliosarkom je složen nejen z gliální ale i z mezenchymové složky. Je ohraničený a na MRI dobře zobrazený po podání gadolinia (Kozler, 2007).

1.3.4. Pilocytární astrocytom, pleomorfní xanthoastrocytom

Pilocytárním typem trpí děti a mládež. Nádor je viditelně ohraničený, roste pomalu kdekoliv v CNS, nejčastěji směrem k střední čáře. Z histologického hlediska je tvořen dvěma typy buněk. Multipolární buňky bez vláken jsou jeden typ, druhý jsou buňky polární s Rosenthalovými vlákny. Infiltrace postihuje mozkové obaly. Tumor není maligní, avšak ve vzácných případech může zmalignizovat. Chirurgický zákrokem je pacient vyléčen, prognóza je tedy velmi dobrá, k úmrtí dochází jen mimořádně (Kozler, 2007).

Pleomorfní xanthoastrocytom je další typ astrocytomu postihující děti a mládež. Má dobrou prognózu, WHO stupeň má II. Hemisféry postihuje na povrchu i s plenami. Resekce tumoru zajišťuje pacientovi dobro prognózu, desetileté přežití se týká 70 % pacientů. (Kozler, 2007)

1.3.5. Oligodendrogliom

Nádor postihující dospělé ve věku mezi 40. a 50 rokem života zasahují kortex a bílou hmotu hemisfér (65% frontální lalok). Tumor je ohraničený a infiltruje své okolí. Histologickými znaky jsou mikrokalcifikace, cystická degenerace a síť kapilár. WHO stupeň je určen na II, při progresi na III. Ačkoliv tumor roste pomalu, délka přežití bývá méně než 5 let (Kozler, 2007).

1.3.6. Anaplastický oligodendrogliom

Anaplastický oligodendrogliom s lokálními malignitami má nepříznivou prognózu. Lokalizace je stejná jako u oligodendrogliomu. Tumor má zvýšenou mitotickou aktivitu, nekrózy, cystickou degeneraci a sklon ke krvácení. Dle nálezu se doba přežití pohybuje od necelého roku téměř do 4 let. Nádor dobře reaguje na chemoterapii, více jak polovina pacientů má po léčbě ústup (Kozler, 2007).

1.3.7. Smíšené gliomy

Jedná se o nádory se dvěma a více odlišnými komponenty. Nejčastější smíšený oligoastrocytom je stupně II. Mitotickou aktivitu má nízkou, nikde jsou přítomné nekrózy a mikrovaskulární proliferace. 58 % pacientů přežije 5 let. U anaplastického oligoastrocytomu přežije 5 let pouze 36 % pacientů. Je to maligní varianta oligoastrocytomu. Postihuje frontální a temporální laloky, na MRI vyšetření zvyšuje signál po gadoliniumu. Stupeň gradingu je III (Kozler, 2007).

1.4. Etiologie a epidemiologie

1.4.1. Etiologie

Vznik gliomu není zcela objasněn. Vznik astrocytárních nádorů je ovlivněn více faktory; genetickými faktory, radioaktivním zářením a chemickými látkami. Genetická predispozice může stát až za 16 % případech. Tato predispozice je často spojována s neurofibromatózou typu I., tuberózní sklerózou, Gorlinův syndrom a dalšími onemocněními. Více jak u poloviny pacientů s astrocytem dochází k mutaci genu p53 (Tento antionkogen ovlivňuje buněčný cyklus a účastní se na vedením apoptózy (Velký lékařský slovník, 1998).) Výzkumy se také snaží najít spojitost vzniku s prostředím. Našli se jisté spojitosti s gumárenským průmyslem, papírnám anebo i s petrolejářskou rafinérií. Probíhali studie o vlivu mobilních telefonů na vzniku nádorů mozku, ale neprokázali vliv. Účinky radioaktivního záření nejsou zcela jisté.

Na vznik gliomu pravděpodobně vliv nemám, ale vliv na vznik meningiomů ano. Je prokázána spojitost s ozářením pacientů v dětství a následný vznik meningiomu v dospělém věku. Také dospělí jedinci léčení v dětství na akutní lymfoblastickou leukémii mohou onemocnět (Bajčiová, 2011; Kala, 1999; Šlampa, 2007; Novotný, 2012). Tumory uložené pod pia mater vznikají šířením nádorových buněk několika cestami. Mezi tyto způsoby šíření se řadí šíření mozkovým mokem, hematogenně nebo lokálním infiltrativním růstem. Samotné šíření probíhá mezibuněčnou štěrbinou. Tumory na druhé straně od pia mater rostou bez okolní infiltrace (Adam, 2010).

1.4.2. Epidemiologie

Diagnóza C71 v České republice zaujímá devatenácté místo na přičce četnosti zhoubných novotvarů (Šlampa, 2013). Až 4,2% maligních nádorů jsou primární nádory mozku. Incidence v České republice je 6,4-7,5/100 tisíc obyvatel s převahou u mužů. Mortalita je vysoká, 7/100 000. Nejčastější výskyt je ve dvou stádiích lidského života, dětský věk do 16 let a starší 60 let. S věkem je částečně ovlivněna i lokalizace. Tumory v zadní jámě lební postihují dětské pacienty, mozkové hemisféry jsou postiženy při vyšším věku pacienta. Téměř polovina (40-50%) nádorů jsou gliomy. Druhým častým nádorem je meningiom, zastoupen 12-15% (Šlampa, 2007; Adam, 2010).

Příloha 1 zobrazuje časový vývoj incidence a mortality (incidence je počet nových případů v dané diagnóze za dané období, mortalita je úmrtnost celková nebo na danou nemoc (Velký lékařský slovník, 1998)) od roku 1977 až do roku 2014 v České republice. V incidenci a mortalitě je více jak dvojnásobný vzrůst. Příloha 2 zobrazuje věkovou strukturu a rozložení incidence a mortality v daných rozmezích. Dle grafu tedy největší incidence je v rozmezí 60 až 64 let. Přílohy 3 a 4 zobrazují incidenci a mortalitu v jednotlivých regionech republiky. Nejvyšší incidence je v Plzeňském regionu, nejnižší je v severozápadních Čechách. Příloha 5 zobrazuje počet incidencí a mortalit v Evropských zemích (top 20 zemí). Česká republika zde zaujímá 15. místo, 1 místo náleží Rusku. Porovnáme-li však s přílohou 6, kde je incidence a mortalita v Evropských zemích (top 20 zemí) vztahena na 100 000 obyvatel, státy se změni a Česká republika už v top 20 zemích není. Vyplývá z toho, že v republice vůči Evropě je dost případů (783 případů v roce 2014 (Novotvary ČR, 2014)), pokud se ale vztáhnou k počtu obyvatel, již to není významná hodnota (4,49 případů na 100 tisíc obyvatel v roce 2014 (Dušek, 2014)).

1.5. Příznaky

Dle působení lze příznaky rozdělit na systémové a lokální, navzájem se ale prolínají (Kozler, 2007).

Při postižení frontálního laloku dochází ke zmatenosti, dezorientaci, změně nálad a povahy, zpomalenému přemýšlení a poruše paměti. Výpadky čítí, plegie a parézy, epileptické záchvaty jsou příznaky postižení temenního laloku tumorem. Postižení parietálního laloku má za následky apraxii, dysgrafii a alexii. Tumor okcipitálního laloku způsobuje ztrátu zraku, špatné vnímání barev a tvarů a opět epilepsii. Tumory hypotalamu mění člověku emoční chování a vliv mají i na hormony. Špatná koordinace končetin je způsobena tumorem postihující mozeček (Novotný, 2005; Novotný, 2012).

Jednotlivé výše zmíněné příznaky se shlukují do souborů a tvoří syndromy. Příklady jsou prefrontální syndrom, syndrom motorické jacksonské epilepsie, Gerstmannův syndrom, Weberův syndrom a mnohé další (Kozler, 2007).

U více jak jedné třetiny pacientů dochází k epileptickým záchvatům, které nejednou vedou k objevení tumoru mozku. Až u 90% LGG se rozvíjí epilepsie, naproti tomu u HGG se rozvoj týká jen 37% pacientů. Mladí pacienti mají vyšší riziko vzniku záchvatů. Nádory v šedé hmotě jsou více podmiňující pro záchvat než nádory v bílé hmotě (Rahman, 2015).

Syndrom nitrolební hypertenze je soubor příznaků, jako je bolest hlavy, nauzea až zvracení, edém papily zrakového nervu. Vzniká již během pár dnů až týdnů, výjimečně i během let ale i během minut. Často je příčinou krvácením do nádoru (Kozler, 2007).

Mezi další příznaky patří také edém mozku, tzn. nahromadění tekutiny a následné zvětšení objemu mozku. Pochopitelně zvětšením objemu mozku dochází k výše zmiňované hypertenzi. Dochází k němu díky poškození hematoencefalické bariéry, je to tedy poškození homeostázy mozku (Velký lékařský slovník, 1998; Kozler, 2007).

1.6. Diagnostika

Prvním krokem při diagnóze nádoru mozku je anamnéza následována neurologickým vyšetřením. Doplnujícím vyšetřením může být EEG, tzv. elektroencefalografie. EEG zaznamenává elektrickou aktivitu mozku v čase, díky níž se dává diagnostikovat nejen tumor ale i epilepsie, která často bývá příznakem tumoru (Velký lékařský slovník, 1998; Klener, 2002).

K přesné lokalizaci a i charakteru tumoru slouží dvě zobrazovací metody a to MRI a CT. Rychlý průběh a dostupnost CT vyšetření je využíváno hlavně u nestabilních a kontraindikovaných pro MRI pacientů. Pomůže nám určit přesnou lokalizaci, strukturu a vztah k okolí. Lepších výsledků můžeme docílit použitím kontrastních látek. Musíme mít však na paměti riziko zátěže ionizujícího záření. Pokud chceme přesnější hodnocení stavu a následné plánování, využijeme MRI. Vyšetřením získáme podrobné informace o bílé a šedé hmotě, nervových a cévních strukturách. I zde pro lepší přehlednost můžeme využít kontrastní látku gadolinium. Díky možnostem techniky MRI můžeme hodnotit různé roviny řezu v T1 nebo T2 váženém obrazu a modu FLAIR. Pomocí kontrastní látky při invazivním vyšetření DSA si zobrazíme cévní řečiště při podezření možné embolizaci či malformace. DSA je ale rizikové vyšetření. PET vyšetření nás informuje o metabolických změnách, zde jsme omezeni vychytávacím glukózy. Slouží k oddlišení procesů v mozku a i ke sledování recidiv. Dnes jsou již i hybridní přístroje PET/MR a jsou příznivou budoucností pro neuroonkologii (Adam, 2010; Seidl, 2012; Fink, 2015; Klener, 2002).

Důležitá je histologická verifikace prováděná stereotaktickou punkcí či operací. Často je ale verifikace obtížná z důvodu umístění tumoru. Při možném rozsahu tumoru do spinálního vaku je nezbytné cytologické vyšetření mozkomíšního moku (Šlampa, 2004; Šlampa, 2007).

Důležité je i vyšetření po operačním zákroku. Za pomoci kontrastní látky gadolinia jsme schopni zobrazit úspěšnost resekce nádoru. MRI provádíme nejpozději do 48 hodin po zákroku. Další MRI vyšetření provádíme 4-6 týdnů po ukončení chemoterapie a ozařování, abychom viděli reakci nádoru na léčbu (Novotný, 2005; Fink, 2015; O'Brien, 2014).

Pomocí pozitronové emisní tomografie lze diagnostikovat recidivu tumoru. Aplikuje se látka C-methionin. Jsme schopni rozlišit recidivu od časných a pozdních postiradiačních nekroz. Metabolicky aktivní recidiva se nám zobrazí, časná nekróza – pseudopgrese je naopak metabolicky neaktivní a proto se nám ne PET nezobrazí. Pseudopgrese se vyskytuje 2-6 měsíců po ukončení chemoradioterapie, a proto jsou nutné pravidelné kontroly. Zprvu jsou kontroly po 3 měsících (Šlampa, 2013; Parvez, 2014).

1.7. Prognóza

Nejvýznamnější vliv má věk pacienta. Mladší pacienti mají lepší vyhlídky, avšak při recidivách tomu už tak není. Lokalizace v lalocích pravděpodobně neovlivňuje dobu přežití (Kala, 1999).

Podobně jako věk pacienta i objem nádoru či rozsah resekce lze zařadit do klinických prognostických faktorů. Dále sem patří i Karnofského systém performance status. Dle těchto faktorů jsou vytvořeny prognostické systémy. Mezi molekulární faktory patří mutace a alterace genomů nádorů, dále také chromozomální translokace a delece. Delece chromozom 19 u anaplastického astrocytomy značí lepší prognózu, podobně delece 1p/19q u oligodendrogliomu značí lepší prognózu. Deficit enzymu MGMT (O6-methylguanin-DNA-metyltransferáza; opravňuje DNA poškozené alkylačními látky, mezi které patří temozolomid) ovlivňuje účinnost temozolomidu spojeného s radioterapií, delece 1p/19q zvyšuje efektivitu adjuvantní chemoterapie PCV (Novotný, 2012; Novotný, 2005).

Dle gradingu je možné další rozdělení na LGG a HGG prognózu. U LGG se za špatné faktory považuje velikost větší než 6 cm, horší stav pacienta dle KPS, nález astrocytomu, vyšší věk a další. Zajímavé je, že zde je epilepsie hodnocena jako pozitivní faktor, často totiž bývá jediným příznakem. Nález oligodendrogliomu patří také mezi pozitiva. Medián přežití u LGG se pohybuje mezi pěti až deseti lety. Ovlivňují faktory u HGG jsou věk stav dle KPS, délka doby příznaků, přítomnost neurologických deficitů, lokalizace a velikost nádoru. Samozřejmě zde má určitý vliv molekulárně genetický faktor (Doporučené postupy Neuroonkologické sekce České onkologické společnosti ČLS JEP, 2014; Šlampa, 2013).

Prognóza u difúzního astrocytomu po resekci je 6-8let. Velký vliv zde má maligní progresse, která nastává do 5 let. Nízký věk a radikalita resekce však může oddálit progresy i recidivu. Anaplastický astrocytom se může přeměnit do glioblastomu a dle této rychlosti progresse lze určit prognózu. Doba progresse bývá dva roky.

I zde mají lepší prognózu mladší jedinci s dobrým KPS a s radikální resekci. Méně než rok trvá průměrně život pacientů s glioblastomem. Nehledě na typ léčby pouze 1,8% nemocných přežije déle než tři roky. Opět mladší pacienti mají lepší vyhlídky.

Radikalitu resekce zde nelze brát za významný faktor, ale pravděpodobně vyšší radikalita je pozitivní pro prognózu. Podobně jako glioblastom jsou na tom s prognózou gliosarkom a obrovskobuněčný glioblastom. Dosti lišící prognóza je u oligodendrogliomu. Pohybuje se od 3,5 až k 9,8 let. U anaplastického oligodendrogliomu může být doba přežití i necelý rok. Doba přežití u smíšeného oligodendrogliomu se pohybuje kolem 6 let (Kozler, 2007).

Průměrnou dobu přežití vázanou na grading zobrazuje tab. 1. Hodnocení dle Karnofského systému je uvedeno v tab. 2.

Tab. 1: Klasifikace nádorů, WHO 2007

Stupeň malignity (grade)	Klinická skupina	Průměrná doba přežití
I. pilocytický astrocytom	Low-grade	dlouhodobě
II. difúzní: typ gemistocytický, fibrilární, protoplazmatický	Low-grade	7-8 let
III. anaplastický astrocytom	High-grade	2 roky
IV. multiformní glioblastom	High-grade	1 rok

(Adam, 2010)

Tab. 2: Karnofského škála, hodnocení celkového stavu pacienta

Body	Klinický stav
100	bez známek nemoci
90	schopen normální činnosti, malé příznaky
80	schopen normální činnosti s úsilím, větší příznaky
70	soběstačný, neschopen normální činnosti
60	vyžaduje občasnou péči
50	vyžaduje značnou pomoc a péči
40	neschopen, vyžaduje specializovanou péči a pomoc
30	těžce neschopen, hospitalizován
20	velmi nemocný, potřebuje podporu životních funkcí
10	moribundní

(Kozler, 2007)

1.8. Léčba

Tab. 3: Obecné principy léčby primárních nádorů CNS

WHO stupně malignity	Terapie
I	Operace s cílem totálního odstranění ložiska, jen výjimečně radioterapie, žádná chemoterapie.
II	Operace s totálním nebo subtotálním odstraněním ložiska. Ozáření může následovat ihned po operaci, nebo odložené až při progresi tumoru. Chemoterapie má malou účinnost, je možné ji zvážit po vyčerpání možností operačního radioterapeutického řešení.
III a IV	Primárně multimodální léčba obsahující operaci, pooperační radioterapii a v některých případech i adjuvantní chemoterapie.

(Adam, 2004)

Přílohy 7 a 8 ukazují schéma léčby pro LGG a HGG

1.8.1. Chirurgická léčba

Operace v současné době zůstává jako první volba léčby nádorů mozku. Během zákroku dochází k odstranění tumoru a periferní infiltruující části (Krůpa, 2014).

Během operace by mělo dojít k definitivní histologické diagnóze, redukce tumoru s následkem poklesu nitrolební hypertenze a s následkem lepší účinnosti následné léčby. Hlavním cíle je udělat co nejvíce radikální resekci, totální resekce ale jde pouze při ohraničeném nálezu v nekrotické části mozku. Nelze zasahovat do zdravé tkáně, nelze tedy operaci vždy považovat za kurativní. Po operaci je nutná kontrola stavu tumoru na MRI (Adam, 2004). Parciální resekce je rozhodně špatným prognostickým faktorem. (Šlampa, 2007). Díky novým technologiím jako je funkční MRI, navigace, peroperační elektrofyzologie, traktografie, fluorescence a awake surgery jsou chirurgové schopni dosáhnout nejlepších výsledků (Šlampa, 2013).

Neuronavigace zobrazuje polohu nástroje na mapě mozku a zajišťuje přesnou resekci. Pomocí funkční MRI se mapuje funkční aktivace nervové tkáně při úkonech. Traktografie pomocí difuzibility molekul vody v bílé hmotě vytváří přehled nervových drah v bílé hmotě. Pokud funkční MRI a traktografii spojíme s navigací, probíhá operace řízená obrazem (image guided surgery). Tzv. awake kraniotomie probíhá při vědomí pacienta, a proto je možné sledovat schopnost řeči, zraku, čtení, motoriku a další (Neuman, 2015).

1.8.2. Radioterapeutická léčba

K radioterapeutické léčbě je využíván kobaltový zářič a lineární urychlovač. Ozáření má více technik, a to cílené ozáření oblasti tumoru, ozáření neurokrania a ozáření neurokrania a páteře (Adam, 2004). Frakcionační schémata je více, vždy se volí dle konkrétního onemocnění. U HGG se ozařuje do dávky 54-62 Gy, u LGG 45-54 Gy. Ozařuje se 5krát týdně dávkou 1,8-2 Gy. Frakcionace paliativního a chemoradioterapeutického ozařování je popsáno v kapitolách níže (Šlampa, 2013). Tkáně šetřící metodou, protonovou terapií, získáme větší účinnost ozáření a zároveň nižší riziko komplikací. Maximální dávka je zde předána objemu nádoru, okolní tkáně jsou postiženy minimálně. Příklad frakcionačního schématu je 2 Gy/ 27 frakcí, celková dávka 54 Gy (Proton Therapy Center, b.r.). Nesmíme opomenout stereotaktickou radioterapii. Zde je cílový objem menší a dávka záření je předána jednorázově. Podobně jako zevní terapie jde stereotaktická radioterapie provést na lineárním urychlovači a na upraveném urychlovači nazývaném Cyber Knife. Izotopický ozařovač využívající kobalt 60 je nazýván Laksellův gama nůž. Pacient je zde fixován rámem, šrouby jsou připevněny k lebce pacienta a ke stolu. Fixace hlavy pacienta je velmi důležitá, je nutná přesnost. Proto i u ozařování lineárním urychlovačem je nutná maska ze speciální tvarující hmoty. Výhoda radioterapeutické léčby je rozhodně neinvazivita. Výhodou stereotaktického ozáření je dodání vysoké dávky do tumoru (Šimonová, 2011; Doležalová, 2013).

1.8.3. Chemoterapie

Využití této léčebné modality je omezováno hematoencefalickou bariérou. Bariéra zabráňuje propustnosti některým látkám z krve do CNS. Cytostatika mají problém se dostat na potřebné místo. Citlivost nádorů na chemoterapii má rovněž velký vliv, bohužel primární nádory mozku nejsou příliš citlivé. Chemoterapie se tedy využívá hlavně jako podpora dalších léčebných postupů. Podává se po resekčních výkonech a to buď s radioterapií anebo až po ukončení ozáření. Může se využívat i u pacientů léčených paliativně. U LGG nebývá indikována po chirurgickém zákroku, využívá spíše jako poslední možnost léčby. Samozřejmě probíhají studie, které se snaží získat lepší výsledky v době přežití a bez progresu. Vliv má u recidiv oligodendrogliomů, které jsou chemosenzitivní. U HGG probíhá chemoterapie souběžně s ozařováním. Pacienti v horších stavech obvykle mají indikovanou po resekci pouze radioterapii nebo starší 70 let mají naopak po resekci pouze chemoterapii. Využívaný Temodal s účinnou látkou temozolomidem přináší benefity do komplexní léčby tumoru mozku. Při přidání chemoterapie je vyšší přežití než při pouhém ozáření, medián je zde 14,6 měsíců. Studie potvrdili vliv na celkové přežití, na prodloužený čas bez progresu. Temozolomid se podává per os po celou dobu ozáření v dávce 75 mg/m². Monoterapie temozolomidem je po ukončení chemoradioterapie podávána 5 dní z 28 denního cyklu, cykly bývají 4-6 krát, dávka je 150-200 mg/m². U konkomitantní chemoradioterapie bylo zjištěno riziko pneumonie, je nutno brát zřetel u rizikových pacientů. Během chemoterapie je nutné hlídat krevní testy, hlavně hodnoty trombocytů, jaterní a ledvinové výsledky. Krev se odbírá 1x týdně. Léčebný efekt spočívá v methylaci promotoru MGMT. Nádory s touto vlastností lépe reagují nejen na kombinovanou léčbu ale i na samostatnou radioterapii. Methylace MGMT se zjistí pomocí PCR (polymerázová řetězová reakce) testu (Fadrus, 2015; Zycháčková, 2013; Velký lékařský slovník, 1998; Lakomý, 2010; Šlampa, 2013).

Kvůli omezení hematoencefalické bariéry se vynalézají nanotechnologie, které by sloužily jako doručovatelé chemoterapie do mozku. Látka je zapouzdřená v nanočástici. Tato metoda by měla zároveň zmenšit vedlejší účinky léčby (akutní a chronickou toxicitu) (Krupa, 2014).

Chemoradioterapie zvyšuje nebezpečí v podobě pseudoprogrese. Dochází k ní kvůli nekróze nádoru, postiradiačnímu zánětu a změně permeability cév. Objevuje se u 20% pacientů po 2-6 měsících po ukončení chemoradioterapie, často bez příznaků. Zde jako prevence jsou pravidelné kontroly na MRI (Šlampa, 2013).

1.8.4. Biologická léčba

Cílená biologická léčba je stále na začátku vývoje. Dělají se různé výzkumy, zda je či není prospěšná. Thalidomid je anti-angiogenní látka, která blokuje vaskulární endoteliální růstový faktor (VEFG), což má za následek pokles počtu cév. Nádor tedy ztrácí své krevní zásobení. Bevacizumab také blokuje VEGF. Ve studii z roku 2007 prokázal 57 % léčebnou odpověď u recidiv nádoru dříveji léčených radioterapií a temozolomidem. Léčba pouze bevacizumabem dosáhla medián přežití 9,2 měsíce. Ve studii z roku 2008 byl bevacizumab podáván s temozolomidem a s radioterapií, zde byla 86% léčebná odpověď. Nadále pokračují další fáze studie s bevacizumabem. Nepříliš ověřený aflibercept se ve svém malém souboru pacientů rovná studiím s bevacizumabem. Dále jsou ve studiích inhibitory. Inhibitor tyrozinkinázy receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor nazývaný cediranib má slibné výsledky a je zkoumán na účinky monoterapie. Inhibitor proteinkinázy V β 2 potlačující angiogeneze má také nadějně výsledky (přesněji enzastaurin). Inhibitory receptoru pro destičkový růstový faktor zatím nemají příznivé výsledky (imatinib). Další zkoumané inhibitory jsou inhibitory interginů (cilengitid) a inhibitory rapamacynového receptoru (everolimus, temsirolimus). Jednotlivé klinické studii mají již několik řad a čekají na nové výsledky nebo na potvrzení o účincích (Lakomý, 2010).

1.8.5. Imunoterapie

Vakcína využívaná v této metodě je na bázi dendritických buněk (podílejí se na imunitních dějích; patří mezi APC buňky, buňky předkládající antigen). U mladší generace pacientů dokázala v kombinaci se standartní léčbou prodloužit život až na 24 měsíců. Látka je nadále v klinických studiích (Velký lékařský slovník, 1998; Lakomý, 2010).

1.8.6. Paliativní léčba

Paliativní léčba – léčba, která zmírňuje utrpení nevyléčitelně nemocného; ovlivňuje příznaky choroby nebo zvyšuje jejich snesitelnost pro nemocného, nemá zásadní vliv na příčinu choroby a její průběh (Velký lékařský slovník, 1998). U pokročilých, inoperabilních nádorů nemáme někdy jinou možnost než jen pacientovi ulevit pomocí paliativního ozáření. Také pacienti, kteří sice mají kurabilní nádor, ale léčbu by nezvládli, podstupují paliativní terapie. Vzhledem ke stejnému biologickému efektu se při paliativní radioterapii využívá zkrácená frakcionace navýšená na vyšší denní dávku. Jedná se například o 5 frakcí od dávce 4 Gy, 1 frakci o 6 – 8 Gy, 10 - 12 frakcí od dávce 3 Gy a o 14-16 Gy o 2,5 Gy. Vždy je rozhodnuto podle stavu pacienta. Ozařuje se zde lůžko nádoru s lemem 1-2 cm. Recidivující nádory bývá díky předcházejícímu ozáření nemožné ozářit a musí se přejít k jiné paliativní metodě, jako je symptomatická analgetická léčba (Adam, 2004; Šlampa, 2013).

1.8.7. Plánování radioterapeutické léčby

Před zahájením léčby je nutné vyšetření MRI. Pokud pacient podstoupí operaci, plán ozáření se tvoří z předoperačního vyšetření. Po MRI vyšetření je pacientovi vyhotovena fixační maska v ozařovací poloze (vleže na zádech s předklonem hlavy) a následně provedeno CT vyšetření. 3D obraz z vyšetření je převeden na počítači do plánovacího systému. Vyšetření probíhá na tzv. simulátoru (upravený rentgenový přístroj). Vyšetření z MRI a 3D zfúzujeme. Nyní je řada na lékaři, radiačním onkologovi, který má za úkol zakreslit ozařované oblasti a kritické orgány (tabulka č. 4). Zásluhou fúze je lékař schopen přesně zakreslit objem, avšak nádor mozku nebývá ostře ohraničený, je nutný dostatečný lem. Z GTV (Gross Tumour Volume – nádorový objem) vzniká PTV objem (Planning Treatment Volume – léčebný objem). Zakreslené objemy jsou přeneseny do výpočetního systému a nastává část pro fyzika (nebo radiologického asistenta). Fyzik má za úkol vytvořit ozařovací plán, dle kterého následně probíhá ozařování. Plánuje v 3D plánovacím systému, jsou zde zahrnuty i parametry ozařovacího přístroje. Je nutné určit modelaci svazku tak, aby byl PTV ozářen homogenně a zároveň svazek nezasáhl kritické orgány více než je nutné. Jakou dávku dostane daná struktura udává DVH (Dose Volume Histogram – dávkově objemový graf).

Všechny svazky záření se sbíhají ve středu nazývaném izocentrum, které je potřeba určit. Dle izocentra jsou na pacienta (fixační masku) nakresleny značky pomáhající nastavení pacienta do stejné polohy při každém ozařování. Dále se určí počet svazků a pod jakým úhlem bude nastaveno rameno ozařovače, jednotlivé svazky dále lze modifikovat pomocí klínových filtrů. Svazek je modelován MLC (Multileaf Colimator – mnoholistý kolimátor) do určeného tvaru. Závěrem je nutno vypočítat dávkovou distribuci a zkontrolovat DVH křivky. Pokud jsou zde zjištěny nesrovnalosti, je potřeba předchozí kroky upravit. Proběhne simulace ozáření a kontrola zda pacientova poloha vyhovuje. Ozařovací plán je následně zaslán na ozařovací přístroj, kde při první frakci dochází k verifikaci. Portálové snímky (pořízené na urychlovači – Electronic Portal Imaging) jsou srovnávány s plánovacími snímky z MRI. Verifikaci je možné provést i pomocí IGRT (Image Guided Radiotherapy – obrazem naváděná radioterapie). Při nesrovnalostech je nutno upravit nastavení ve všech třech rovinách. Standardně verifikace probíhá jednou týdně, je-li nutno, probíhá i častěji. Verifikace plánu probíhá i pomocí dozimetrického měření in vivo. Změřená dávka na povrchu těla pacienta se srovnává s předpokládanou dávkou dle plánu (Růčka, 2011; Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky, 2015-2016).

Kritické orgány s toleranční dávkou jsou uvedeny v tab. 4. Přílohy 9 a 10 jsou ukázkou tvorby v plánovacím softwaru. Příloha 8 zobrazuje ozařovaný objem v jednotlivých polích z pohledu ozařovače. Příloha 9 je ukáзка naplánovaných polí a objemů v CT snímku.

Tab. 4: Kritické orgány a toleranční dávky

Kritický orgán	Toleranční dávka
mozek (1/3 objemu)	60 Gy
mozek (2/3 objemu)	50 Gy
celý mozek	45 Gy
mozkový kmen (1/3 objemu)	60 Gy
mozkový kmen (2/3 objemu)	50 Gy
hypofýza	40 Gy
chiasma optiku	50 Gy
oční čočka	12 Gy
sítnice oka	45 Gy
optický nerv	50 Gy
krční mícha	45 Gy

(Šlampa, 2013)

2. Cíle a hypotézy

2.1. Cíle

Cíl 1: Zpracování a vyhodnocení doby přežití pacientů s primárním nádorem mozku

Cíl 2: Porovnání výsledků s literaturou

2.2. Hypotézy

Výsledky získané z pracoviště jsou srovnatelné s literaturou

3. Metodika

Data získaná ze zdravotnické dokumentace Onkologického oddělení, Nemocnice České Budějovice, a.s. byla zpracována kvantitativním výzkumem. Data byla sebrána za období 2011 až 2015 z chorobopisů pacientů, kterým byly diagnostikovány primární tumory mozku (C71). Zahrnuti byli pacienti, kteří přišli na onkologické oddělení k zahájení léčbě. Rozsah sběru dat o pacientech byl omezen na pohlaví, věk, lokalizaci, histologii, WHO staging, typ léčby, datum zahájení léčby a aktuální stav pacienta (živý nebo datum úmrtí). Z důvodu nemožnosti dohledání aktuálního stavu pacienta byly někteří pacienti vyřazeni. Nebylo možné dohledání aktuálního stavu u pojišťoven ani u obvodních lékařů.

Data byla zpracována do grafů a tabulek. K potvrzení či vyvrácení hypotézy byla využita Kaplan – Meierova metoda sloužící k odhadu z neúplných dat obsahujících časové proměnné. Analýzu přežití jsem provedla ve statistickém programu IBM SPSS Statistics.

4. Výsledky

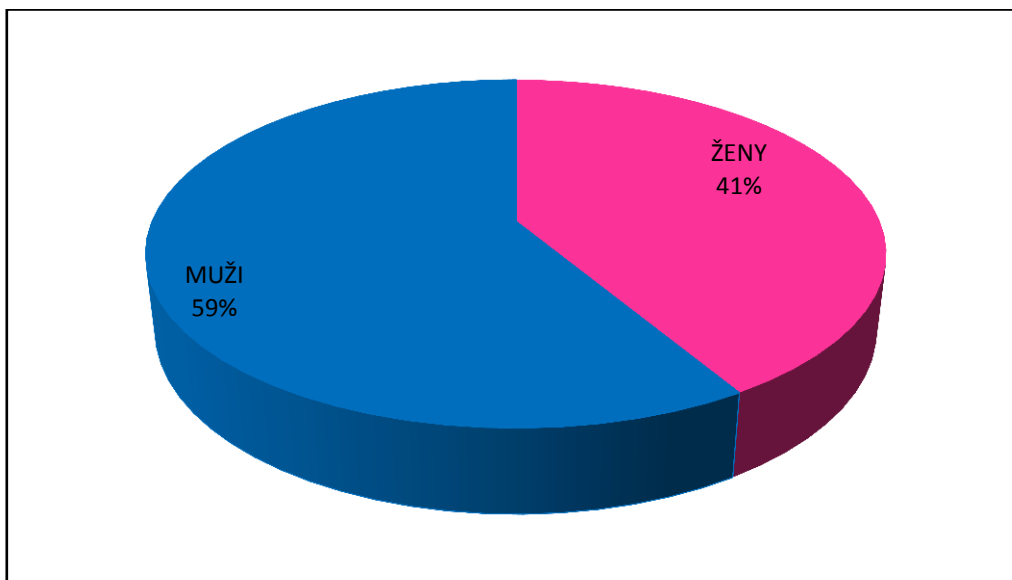
4.1. Charakteristika souboru dat

Soubor se skládá ze 116 pacientů diagnostikovaných za období 2011 až 2015. Tyto pacienti splnili podmínky pro zpracování (dohledatelné pohlaví, věk, lokalizaci a další viz předcházející kapitola). Doba přežití byla hodnocena ke 12. měsíci v roce 2016.

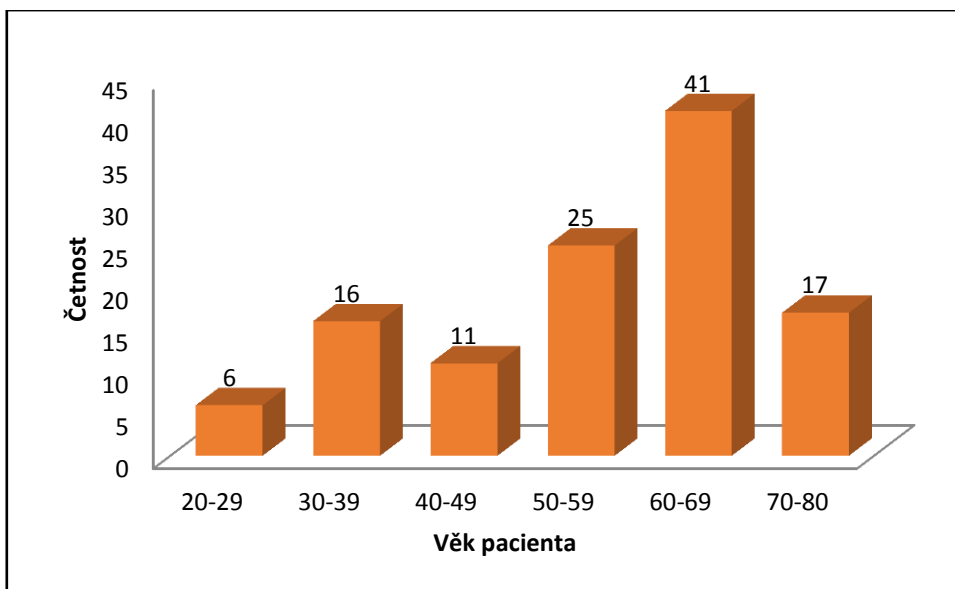
Tab. 5 : Počty pacientů v daném roce

Rok	Počet pacientů
2015	27
2014	32
2013	20
2012	18
2011	19
Celkem	116

Počet mužů postihnutých primárním nádorem mozku je 68. Ženám byl tumor diagnostikován ve 48 případech.

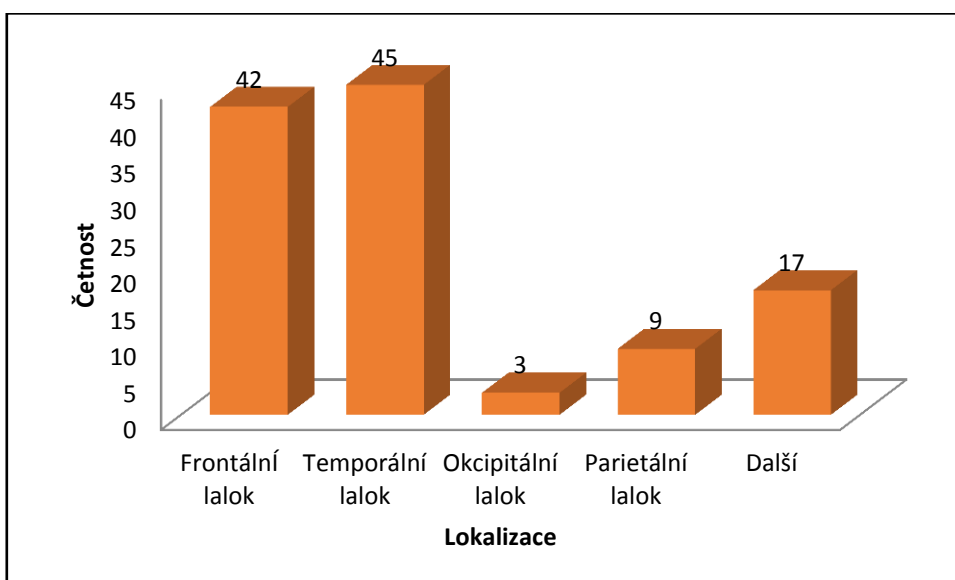


Obr. 1: Pohlaví v %



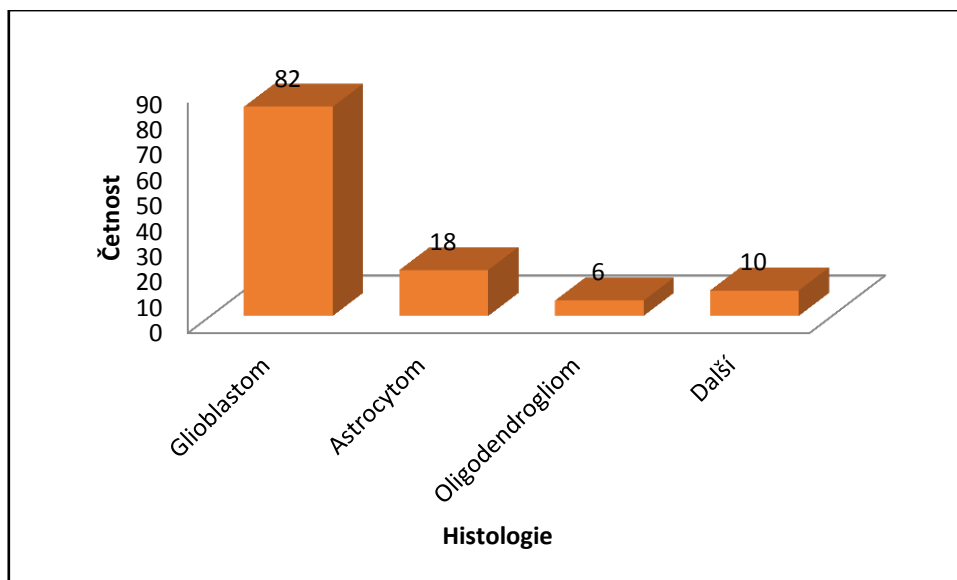
Obr. 2: Věk v době zahájení léčby

Průměrný věk pacientů byl 57,3 let a medián byl 60,5 let. Nejmladšímu pacientovi v době zahájení léčby bylo 21 let, nejvyšší věk byl 78 let. Největší četnost výskytu byla v rozsahu 60 až 69 let.



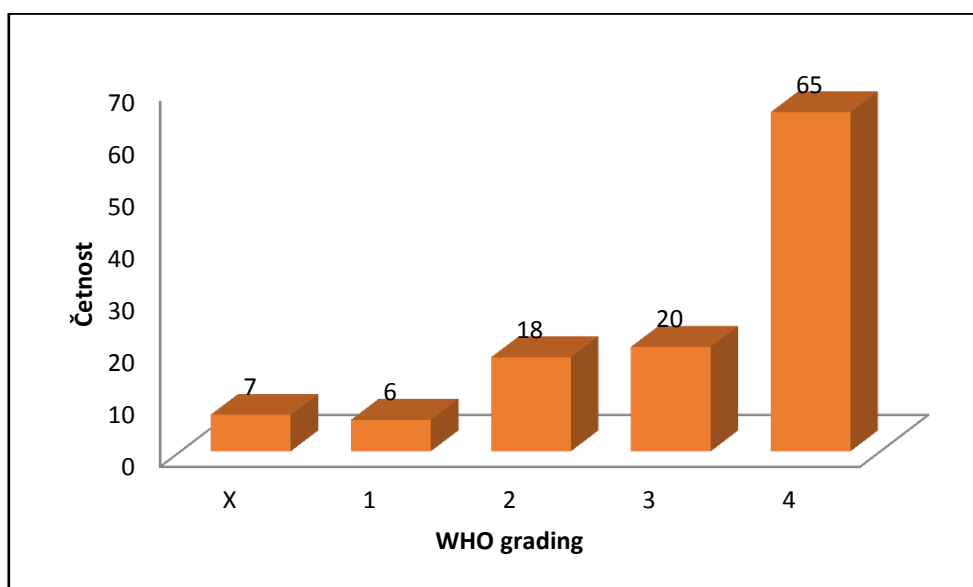
Obr. 3: Lokalizace tumoru

Největší výskyt tumoru je téměř srovnatelný ve frontálním (36 %) a temporálním (39 %) laloku. Málo časté umístění jako truncus cerebri, corpus calosum, pons varoli atd. se vyskytly u 15 % případů (níže jako DALŠÍ). Čtvrté a páté místo četnosti pak zaujímají okcipitální a parietální lalok.



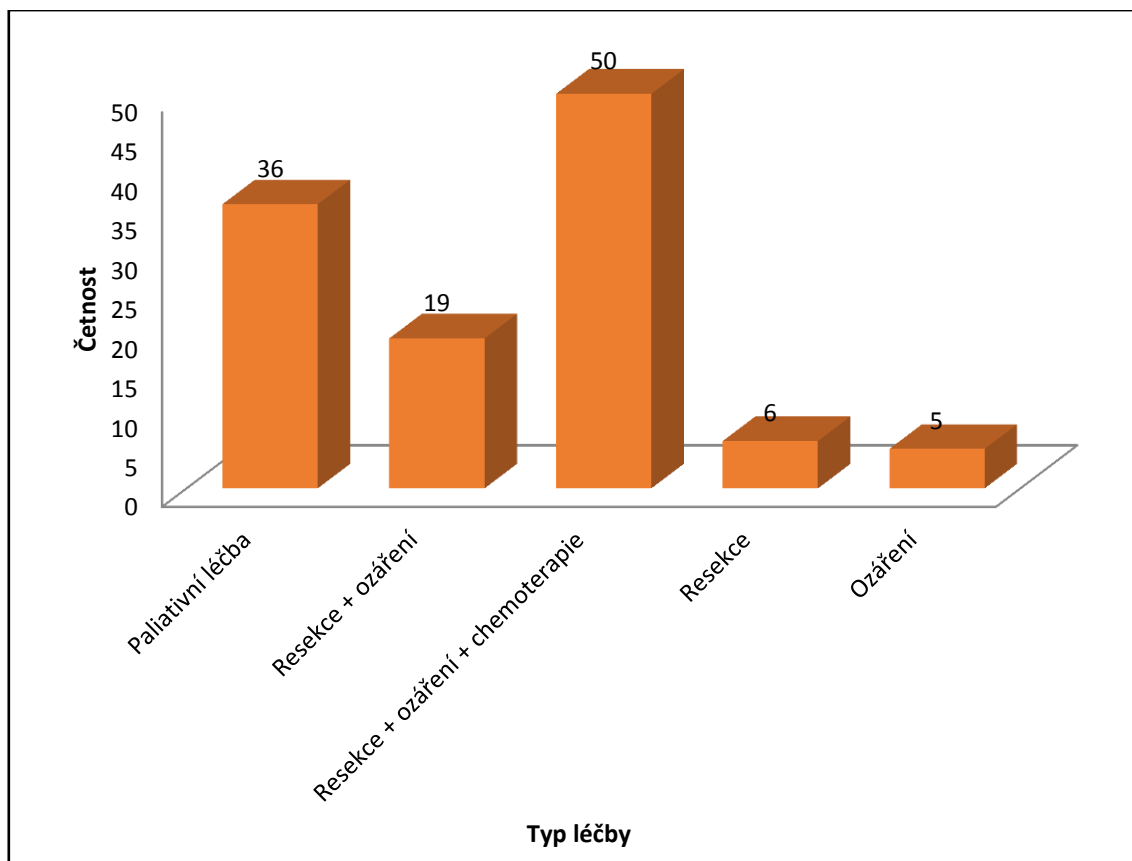
Obr. 4: Histologie tumoru

U nejvíce pacientů byl histologicky potvrzen glioblastom multiforme, a to v celých 71 % případů. 16 % případů bylo potvrzeno na astrocytom. Na třetím místě jsou gliosarkom, ependymom, oligoastrocytom atd. (níže jako DALŠÍ). V 6 případech byl histologicky potvrzen oligodendrogliom.



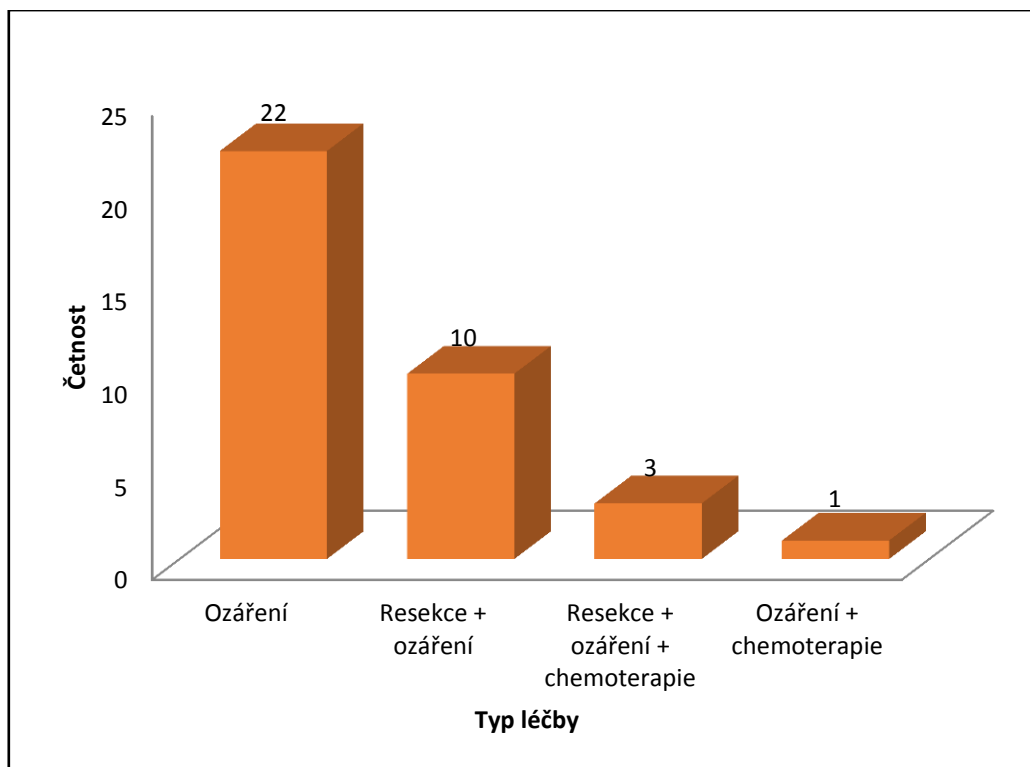
Obr. 5: WHO grading tumoru

Z důvodu často pozdních nálezů více jak polovina pacientů měla grading 4. U 7 pacientů nebyl grading určen (níže jako X). Počet případů s gradingem 2 a 3 je téměř srovnatelný. 6 pacientů mělo tumor gradingu 1.



Obr. 6: Typ léčby

Nejčastější typ léčby byla kombinace resekce a následného ozáření s konkomitantní chemoterapií (43 % ze souboru dat). Při této kombinaci léčby byly k chemoterapii využité látky Temodal u 45 pacientů a PCV u 5 pacientů. Paliativní léčba probíhala u 36 pacientů (31 % ze souboru dat). Resekce s následným ozářením podstoupilo 19 pacientů (16 % ze souboru dat). Samotnou resekci podstoupilo 6 pacientů a samotné ozáření podstoupilo 5 pacientů.



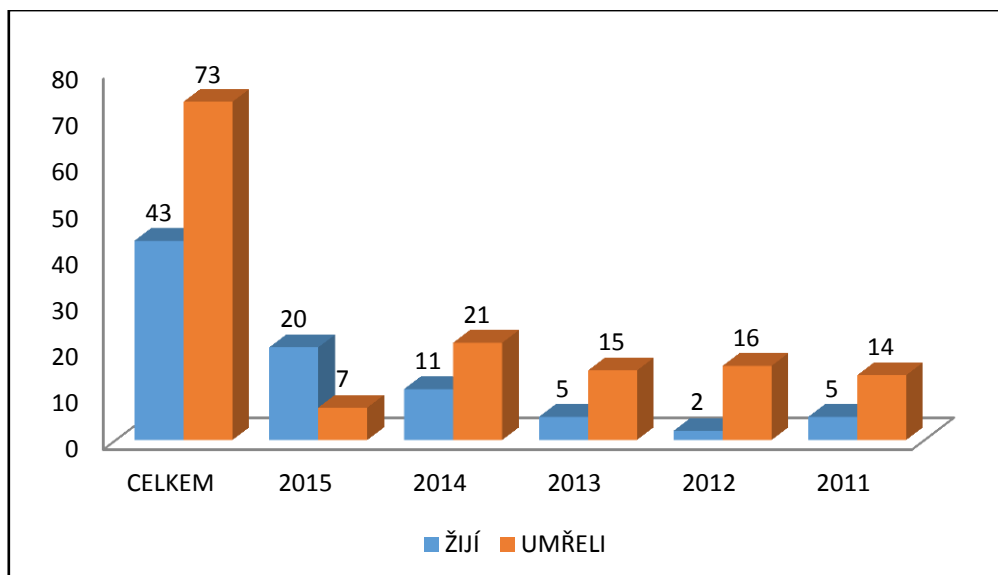
Obr. 7: Typ léčby u paliace

Obrázek 7 je grafické znázornění léčebných postupů při paliativní léčbě pacienta. Nejčastěji bylo voleno pouze ozáření, přesněji u 22 pacientů (61 % z paliativně léčených pacientů). Resekce s následným ozářením byla zvolena u 10 pacientů. Kombinace operace a chemoradioterapie byla využita u 3 pacientů a u jednoho došlo k samotné chemoradioterapii. U pacientů s chemoterapií byl využit Temodal. Celkově u paliativní léčby bylo tedy ozářeno všech 36 pacientů.

Tab. 6: Dávky

		Četnost v %
Dávka u paliativní léčby	30-33 Gy	70
Dávka u kurativní léčby	60 Gy	86,5

Tabulka 6 nám ukazuje nejčastější dávky ozáření u paliativní a u kurativní léčby. U paliace se ozařovalo 70 % pacientů dávkou do 33 Gy. U kurativního ozáření byla nejčastěji volená dávka 60 Gy.



Obr. 8: Poměr žijících a mrtvých pacientů

Z obrázku 8 lze vyčíst poměr přežití a úmrtí pacientů diagnostikovaných vždy v daném roce. Např. z pacientů diagnostikovaných v roce 2011 přežilo 5 pacientů. Přežití bylo počítáno ke 12. měsíci v roce 2016. Tento graf tedy neukazuje, kolik pacientů v daném roce zemřelo, ale stavy pacientů diagnostikovaných v jednotlivých letech. Celkem za období od začátku roku 2011 až do konce roku 2016 zemřelo 73 pacientů. Zbýlých 43 pacientů přežilo zkoumané období.

4.2. Kaplan-Meierova metoda

Tab. 7: Souhrnné zpracování analýzy dle léčby

LÉČBA	Celkem případů	Případy s úmrtím	Přežívající pacienti
Paliativní léčba	36	34	2
Resekce + ozáření	19	10	9
Resekce + ozáření + chemoterapie	50	24	26
Celkově	105	68	37

Z tabulky 7 je patrné, že pro analýzu dle léčby nebyly využity všechny případy. Důvod byl malá početnost případů ve zbylých typech léčby.

Tab. 8: Tabulka přežití dle léčby

Typ léčby	Doba přežití (měs)	Odhad přežití %
Paliativní léčba	6	83,3
	12	69,4
	18	50,0
	24	38,9
	30	16,7
	36	4,2
Resekce + ozáření	6	68,4
	12	46,8
	18	46,8
Resekce + ozáření + chemoterapie	6	88,0
	12	78,0
	18	70,0
	24	61,0
	30	56,1
	36	52,4
	42	52,4
	48	32,8

Tabulka 8 nám ukazuje, kolik procent pacientů přežilo dané měsíce dle typu léčby. Rok přežilo u paliativní léčby 69,4 %, u resekce + ozáření 46,8 % a u resekce + ozáření + chemoterapie 78 % případů. Druhý rok přežilo 38,9 % případů u paliativní léčby a 61 % u resekce+ozáření+chemoterapie. Tři roky přežilo 4,2 % pacientů s paliativní léčbou a u kombinace resekce+ozáření+chemoterapie přežilo 52,4 % pacientů. Tabulka 8 je tzv. Survival table, tabulka přežití. Z tabulky přežití lze vyčíst odhadovanou pravděpodobnost přežití v jednotlivých časových intervalech (v tomto případě v měsících) a v jednotlivých faktorech (typech léčby).

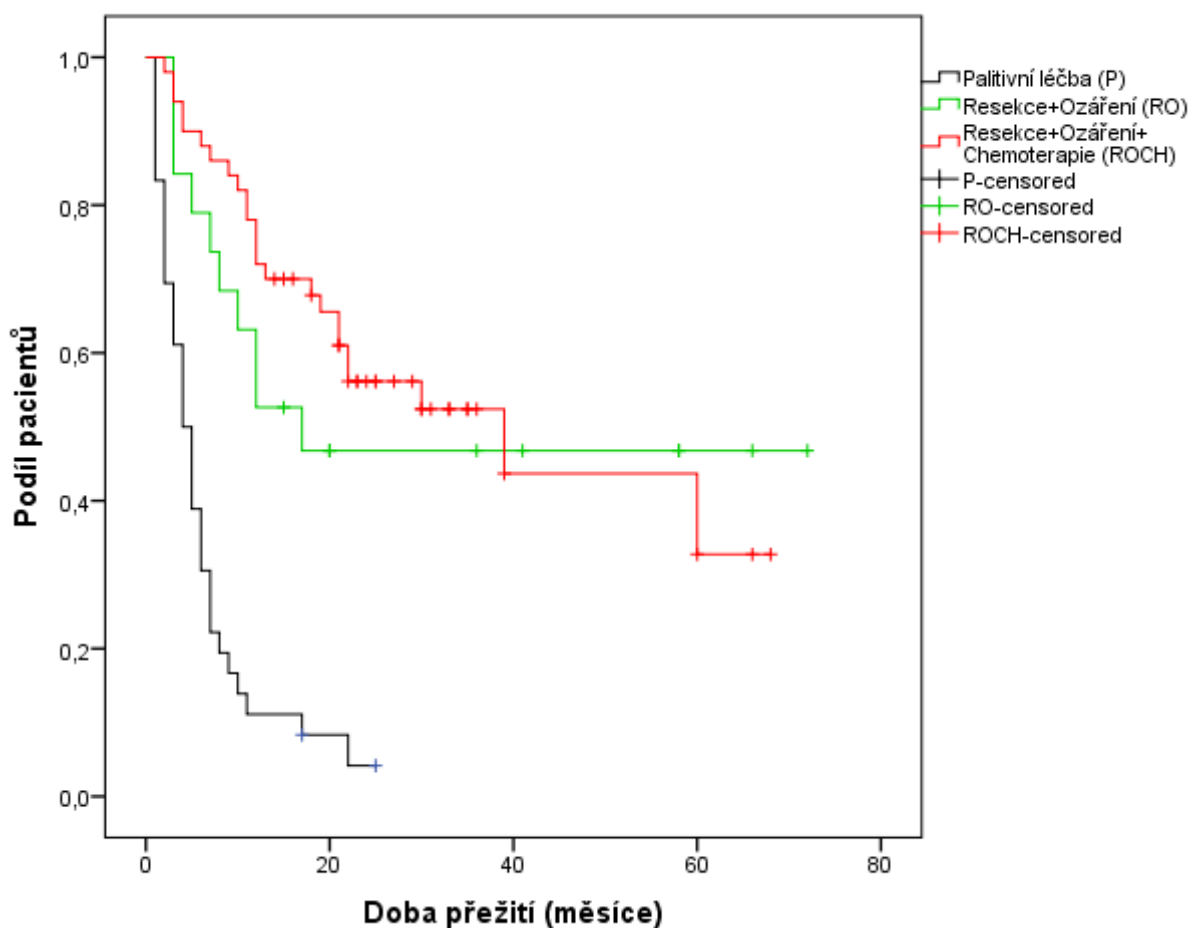
Tab. 9: Průměr přežití dle léčby

LÉČBA	Průměr (měs)	
	Odhad	Směrodatná odchylka
Paliativní léčba	6,264	1,032
Resekce + ozáření	37,994	7,417
Resekce + ozáření + chemoterapie	38,579	4,305
Celkově	28,957	3,069

Tab. 10: Medián přežití dle léčby

LÉČBA	Medián (měs)	
	Odhad	Směrodatná odchylka
Paliativní léčba	4,000	0,750
Resekce + ozáření	17,000	
Resekce + ozáření + chemoterapie	39,000	13,936
Celkově	12,000	3,205

Tabulky 9. a 10. Zobrazují průměr a medián. Medián je softwarem dopočítáván, pokud odhad pravděpodobnosti přežití je nižší než 50 %, je tedy roven prvnímu času kdy kumulativní pravděpodobnost přežití poklesla pod 50 %. Při porovnání tabulek jsou odhady mediánu a průměru téměř srovnatelné až na typ léčby resekce + ozáření. Díky tomu i celkový odhad je značně od sebe odlišný. Z tabulky je viditelné, že kombinace léčby chirurgické a chemoradioterapeutické zajistila pacientům nejdelší přežití.



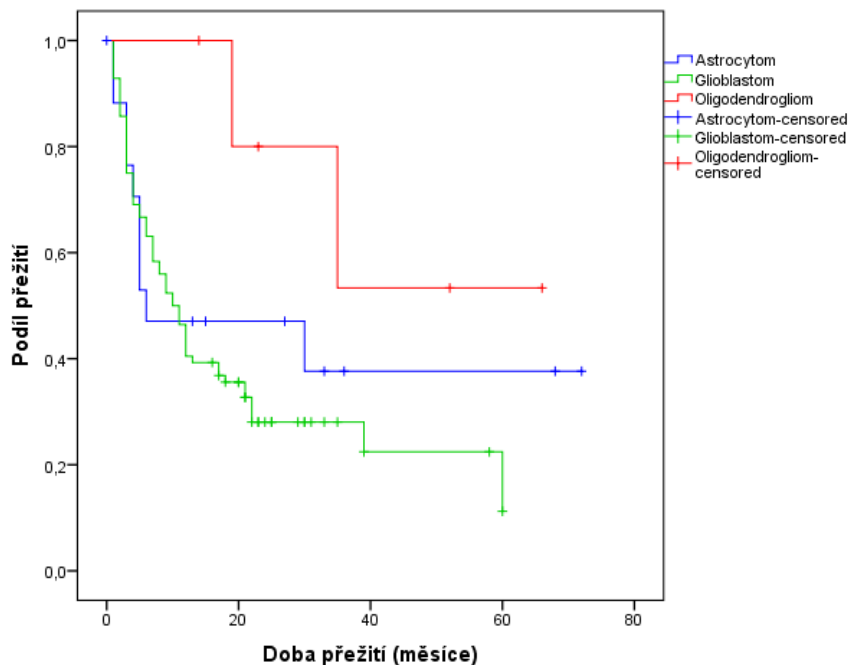
Obr. 9: Přežití dle léčby

Zobrazení průběhu funkce přežití znázorňuje obrázek 9. Jsou zde tři funkce přežití. Jedna pro paliativní léčbu, druhá pro resekci + ozáření a třetí pro resekci+ ozáření+ chemoterapie. Jsou zde označené i cenzorované případy. Funkce přežití pro paliativní léčbu má v porovnání s dvěma dalšíma výrazně strmější pokles. U funkce přežití pro resekci+ozáření od 19 měsíce nedošlo k poklesu díky cenzorovaným případům. Strmější pokles u resekce+ozáření+chemoterapie se zastavuje kolem 40 měsíce., dále klesá mírněji.

Tab. 11: Tabulka přežití dle histologie

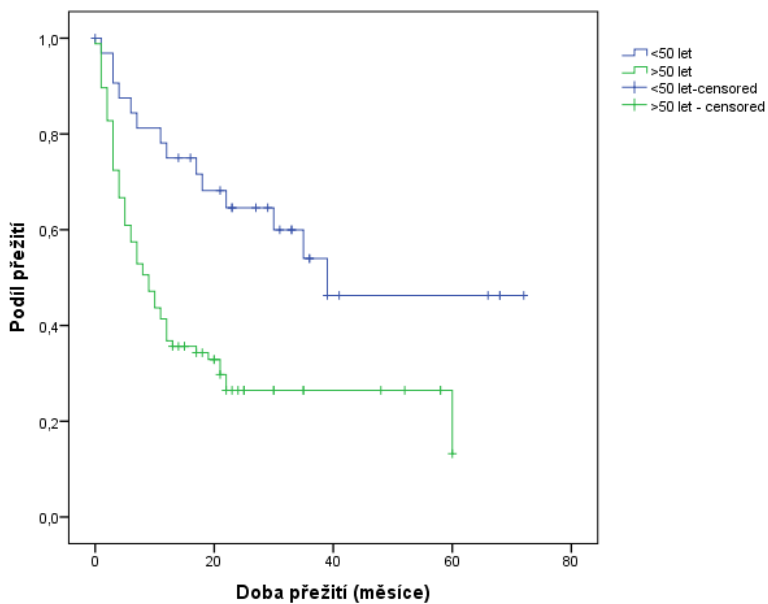
Histologie	Doba přežití (měs)	Odhad přežití %
Astrocytom	6	70,6
	12	47,1
	18	37,6
Oligodendrogliom	2	80,0
	6	53,3
Glioblastom	6	92,9
	12	85,7
	18	85,7
	24	75
	30	66,7
	36	58,3
	42	50
	48	46,4
	54	39,2
	60	35,6
	66	28
84	11,2	

Tabulka 11. nám ukazuje, kolik procent pacientů přežilo dané měsíce dle histologického původu tumoru. Průměrná doba u astrocytomy je rovna 32 měsíců, medián pak 6 měsíců. 21 měsíců je průměrná doba u glioblastomy, medián je zde 10 měsíců. Pacienti s oligodendrogliomem měli průměrnou dobu přežití 48 měsíců. I zde pro zpracování analýzy byl soubor pacientů omezen. Bylo vyřazeno 12 případů s jinou histologií tumoru.



Obr. 10: Přežití dle histologie

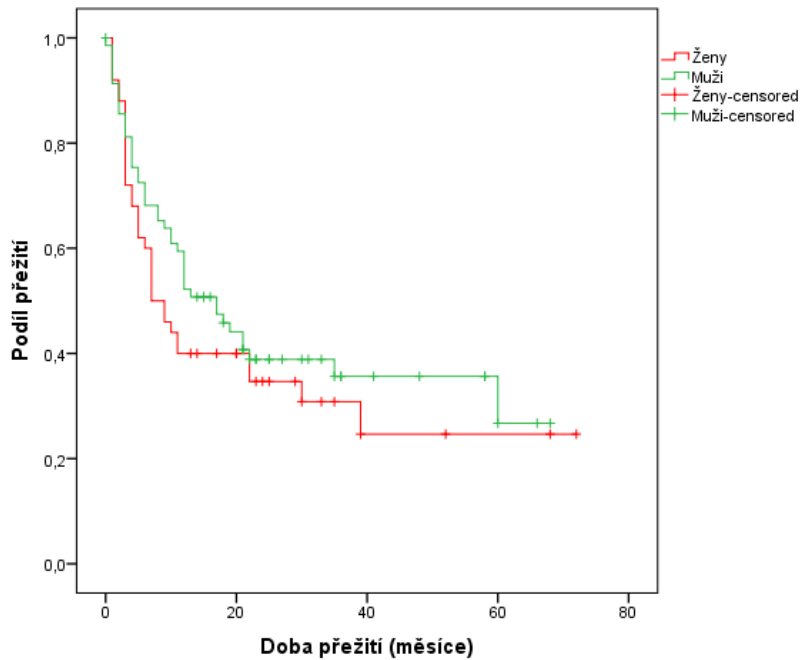
Obrázek 10 je grafické zpracování funkce přežití stále dle Kaplan-Meierovi metody dle histologického původu tumoru.



Obr. 11: Přežití dle věku

Obrázek 11 znázorňuje funkci přežití u pacientů pod 50 let a nad 50 let. Pacienti nad 50 let přežívají kratší dobu než mladší pacienti, pokles křivky je u starších pacientů tedy

strmější. Průměrná doba přežití u pacientů do 50 let je 43 měsíců (medián=39 měsíců), u pacientů nad 50 let je průměrná doba jen 21 měsíců (medián= 9 měsíců).



Obr. 12: Přežití dle pohlaví

Vykreslení funkce přežití závislé na pohlaví zobrazuje obrázek 12. Jednotlivé funkce nejsou od sebe příliš vzdálené, není tedy významný rozdíl v době přežití u žen a u mužů. U žen je průměrná doba přežití 25,4 měsíce, medián je 7 měsíců. Muži průměrně přežívali necelých 30 měsíců, v mediánu 17 měsíců.

4.3. Porovnání výsledků

Tab. 12: Porovnání vybraných výsledků

Přežití		Mé výsledky	Výsledky dle literatury (Stupp, 2009)
Resekce + ozáření+ chemoterapie	Medián	39 měsíců	14,6 měsíců
	6 měsíců	88%	86,3 %
	12 měsíců	78%	61%
	18 měsíců	70%	39%
	24 měsíců	61%	27%
	36 měsíců	52%	16%
	48 měsíců	33%	12%

	Mé výsledky	Výsledky dle literatury (Dušek, 2014)
Glioblastom multiforme – četnost výskytu	71 %	>50 %

	Mé výsledky		Výsledky dle literatury (Novotný, 2012)	
Glioblastom multiforme - přežití	5 let	35,6 %	5 let	5 %
Oligodendrogliom – přežití	0,5 let	53,3 %	5 let	70 %
Astrocytom - přežití	1,5 let	37,6 %	5 let	50 %

5. Diskuze

Zkoumaný soubor obsahuje 116 pacientů s diagnózou primární tumor mozku. Data o pacientech byla sebrána za období 2011 až 2015 z Nemocnice České Budějovice, a.s.

Ve sledovaném souboru bylo 59 % mužů a 41 % žen. Byla zde mírná převaha mužů, což potvrzuje i literatura (Adam, 2010). Medián věku u pacientů byl 60,5 let, což souhlasí s literaturou (Adam, 2010). Další zpracovaný faktor byla lokalizace výskytu tumoru. V mém souboru tumory postihovali nejčastěji frontální a temporální lalok. Frontální lalok mělo postiženo 42 pacientů a temporální 45. Zbýlých 29 případů postihovalo lokalizace jako okcipitální lalok, parietální lalok či corpus calosum atd. Právě lokalizace hraje roli v klasifikaci. Při hodnocení klasifikace dle WHO u více jak poloviny případů bylo onemocnění klasifikováno na grading 4. Pacientům je tumor často diagnostikován už ve stavu inoperabilním a velice rozsáhlým, a to jen z důvodů náhodného nálezu nebo z nedostatku příznaků. V 71 % případech se jednalo o histologicky potvrzený glioblastom multiforme. V porovnání s literaturou, kde je uvedeno 50-60 % je má hodnota mírně vyšší (Kozler, 2007). Druhý nejčastější histologický typ byl astrocytom, který se však do glioblastomu v průběhu let může proměnit. Třetí v četnosti výskytu byl oligodendrogliom a u zbylých případů se jednalo o smíšené typy tumorů. Při porovnání léčebných modalit se ukázala jako nejčastěji používaná kombinace resekce a následné chemoradioterapie, tato metoda prokazuje ve výzkumech obecně nejlepší výsledky. Byla využita v 50 případech. Výše jsem zmiňovala fakt, že často se na tumor přijde pozdě. V těchto případech je pak volba paliativní léčba, která v mém výzkumu zaujímala druhé místo četností v typech léčby. Jednalo se o 31 % případů ze souboru. Dalších 19 pacientů bylo léčeno operačně s následným ozářením. Samotné ozářením podstoupilo 5 pacientů. Vzhledem k aktuálnímu stavu pacienta nebyla indikována onkologická léčba u 6 pacientů, podstoupily pouze resekci. Při podrobném zpracování paliativní léčby vyšlo samotné ozářením jako nejčastěji využívaná modalita léčby, další bylo ozářením v kombinaci s operací. Ozářeno bylo ale všech 36 pacientů ze skupiny paliativní léčby. Dávka zde byla nižší než u kurativního ozářením o polovinu. Paliativní ozářením bylo nejčastěji v dávce 33 Gy, nejčastější dávka pro kurativní ozářením bylo 60 Gy.

Obrázek 8 nám zobrazuje úmrtí pacientů, kteří byli diagnostikováni v daném roce. Z roku 2015 přežil čtyřnásobek lidí než z roku 2011. Je to způsobeno právě dobou přežití. Doba od roku 2011 k dvanáctému měsíci 2016 je delší než od roku 2015 a je tedy logické, že i více pacientů podlehl nemoci. Hodnoty žijících pacientů by byly srovnatelné pouze při porovnání dat ze starších období. Právě z tohoto důvodu mohou být některá data odlišná od literatury.

Analytické zpracování doby přežití jsem provedla z více hledisek. Analýzu dat jsem prováděla v programu IBM SPSS Statistic, kde lze nastavit tzv. cenzurovaná data. Díky této možnosti program zahrne do výpočtů i případy, kdy nedošlo k sledované události, v mém případě ke smrti a nemělo by dojít ke zkreslení výsledků. První hledisko analýzy bylo přežití dle třech typů léčby. Jednalo se o paliativní léčbu, kombinace resekce a ozáření a kombinace resekce, ozáření a chemoterapie. Někteří pacienti byly vyřazeni kvůli jinému typu léčby, proběhla tedy analýza 105 případů. Potvrdila se efektivita kombinace léčby resekce, ozáření a chemoterapie. Pacienti léčení touto metodou přežili dva roky v 61 % případů. 32,8 % případů přežilo čtyři roky. Průměrná doba přežití s tímto typem léčby je 38,6 měsíců (více jak 3 roky) a medián zde byl 39 měsíců. U kombinace resekce a ozáření přežilo rok a půl 46,8 % případů, další zpracování program neprovedl z důvodu cenzurovaných dat, nedošlo tedy k poklesu funkce. Průměrná doba u této kombinace byla 38 měsíců a medián přežití byl už jen 17 měsíců. Posledním zkoumaným typem byla paliativní léčba, která zahrnovala různé kombinace operace a radioterapie, avšak se záměrem pouhé paliace. Zde dva roky přežilo 38,9 % případů, tři roky už ale pouhých 4,2 % případů. Je zde velký pokles právě z důvodu, že zde léčba nemá prodloužit pacientovi život, ale pouze odstranit potíže. Průměrná doba přežití byla 6,3 měsíců, medián přežití je jen 4 měsíce. Průměrná doba přežití u všech typů dohromady byla 29 měsíců od diagnózy tumoru, medián je nižší, je roven 12 měsícům přežití. Obrázek 8 zobrazuje průběh funkcí dle typu léčby. Je to grafické znázornění tabulky přežití. Druhé hledisko na analýzu přežití byla histologie nádoru. Opět jsem vybrala nejčastější tři typy; oligodendrogliom, astrocytom a glioblastom multiforme.

Pacientů s oligodendrogliomem přežilo půl roku 53,3 % a následně už nedošlo opět ke změnám funkce díky cenzorovaným datům. Samotný průběh funkce však naznačuje neagresivitu tumoru podobně jako je uváděno v literatuře. Agresivita už je viditelná u astrocytomu, kdy za rok přežije 47,1 % případů. Rychlý pokles křivky se ale ustálí opět díky cenzorovaným datům. U glioblastomu je mírnější pokles křivky na obrázku 8, avšak pokles křivky se zde neustálí. Dva roky přežije 75 % pacientů s glioblastomem a pět let 35,6 % pacientů. A právě hodnota přežití 5-ti let je u glioblastomu nejnižší ze tří typů histologie, což je znatelné na obrázku 9. Třetí hledisko k porovnání Kaplan-Meirově analýze byl věk. Pacienti byli rozřazeni do skupiny do 50 let a nad 50 let včetně. Literatura uvádí, že prognóza u mladších pacientů je výrazně lepší (Kozler, 2007). To potvrdila i má analýza přežití dle věku. Pokles křivky u pacientu ≥ 50 let je strmější a také 5-ti leté přežití je viditelně nižší (dle obrázku 10). Medián u pacientů < 50 let vyšel 39 měsíců, u skupiny ≥ 50 let je medián roven 9 měsícům přežití. Poslední hledisko bylo pohlaví. Zde k velkým odlišnostem nedošlo. Medián přežití u mužů je sice více jak dvojnásobný než u žen (muži= 17 měsíců, ženy=7 měsíců), ale 5-ti leté přežití dle obrázku 11 není příliš odlišné. Dá se tedy říci, že pohlaví na dobu přežití nemá vliv.

Porovnání výsledků dle literatury jsem provedla jen u některých výsledků. Zbylá data nebyla srovnatelná nejčastěji z důvodu odlišného zpracování v literatuře. U kombinace léčby resekce a chemoradioterapie je v mých výsledcích delší doba přežití. Medián přežití v mých výsledcích je 39 měsíců, dle literatury 14,6 měsíců. První půl rok přežití je srovnatelný, větší rozdíl je znatelný po roce od diagnózy. O polovinu se výsledky liší již po 2 letech. Výskyt glioblastomu v mém souboru byl 71 %. Literatura uvádí výskyt více jak 50 % glioblastomu z primárních nádorů mozku. Porovnání přežití dle histologického původu nádoru je odlišné. U 5-ti letého přežití s glioblastomem mé hodnoty jsou 35,6 % případů, literatura uvádí pouhých 5 % případů. U oligodendroliomu 5-ti leté přežití v literatuře je v 70 % případů. Z provedené analýzy mého souboru nelze určit 5-ti leté přežití, nicméně půlroční přežití je v 53,3 % případů. I u astrocytomu analýza nezhodnotila 5-ti leté přežití, ale maximálně 1,5-ti roční a to v 37,6 % případů. V literatuře je uvedeno 50 % případů.

6. Závěr

V této práci jsem shrnula základní a potřebné informace k pochopení dané problematiky. Jsou zde popsány základy anatomie, histologie, etiologie s epidemiologií, příznaky, prognóza, diagnostika onemocnění a možnosti léčby.

Cíle stanovené pro tuto práci zahrnovali zpracování a vyhodnocení doby přežití a porovnání výsledků s literaturou. Soubor dat za období 2011 až 2015 obsahoval 116 pacientů. Získaná data z Onkologického oddělení jsem zpracovala do tabulek a dále vyhodnotila pomocí Kaplan-Meierovy analýzy přežití ve statistickém programu. Tato metoda patří mezi neparametrický odhad pravděpodobnosti. Porovnávala jsem výsledky s literaturou z několika hledisek. Medián přežití u kombinace resekce a chemoradioterapie z mých dat byl 39 měsíců, medián k porovnání byl 14,6 měsíců. Při porovnání z hlediska histologického původu byly výsledky také nesrovnatelné. Stanovená hypotéza práce o srovnatelnosti získaných výsledků s literaturou byla zamítnuta. Závěr mohl být ovlivněn samotným složením souboru pacientů, kteří přišli na onkologické oddělení na zahájení léčby.

Vypracované výsledky mohou posloužit pro statistický přehled pro onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. Hodnotí vliv léčby na přežití pacienta. Práci může využít i laická veřejnost či studenti. Poslouží pro zvýšení informovanosti a další zpracování.

7. Seznam literatury a zdrojů

ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK, 2010. Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-648-9.

ADAM, Zdeněk, Jiří VANÍČEK a Jiří VORLÍČEK, 2004. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 80-247-0896-5.

ADAM, Zdeněk a Jiří VORLÍČEK, ed., Yvona POSPÍŠILOVÁ, ed., 2004. Paliativní medicína. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 80-247-0279-7.

BAJČIOVÁ, Viera, Jiří TOMÁŠEK a Jaroslav ŠTĚRBA, 2011. Nádory adolescentů a mladých dospělých. 1. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3554-2.

Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11, 2017. In: GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012 [online]. Lyon, France: © IARC 2017 [cit. 2017-02-18]. Dostupné z: http://globocan.iarc.fr/old/bar_site.asp?selection=2230&title=Brain%2C+nervous+system&sex=0&statistic=0&populations=4&window=1&grid=1&orientation=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=Execute

ČIHÁK, Radomír a Rastislav DRUGA, ed., Miloš GRIM, ed., 2004. Anatomie. 2., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 80-247-1132-X.

DOLEŽALOVÁ, Hana, Petr POSPÍŠIL, Pavel ŠLAMPA et al., 2013. Stereotaktická radioterapie a radiochirurgie primárních tumorů mozku. *Onkologie*. 7(6), 281-285.

Doporučené postupy Neuroonkologické sekce České onkologické společnosti ČLS JEP: stanovisko Pracovní skupiny pro doporučené postupy Neuroonkologické sekce České onkologické společnosti ČLS JEP, 2014. 1. vyd. Praha: Ambit Media. ISBN 978-80-905474-4-5.

DUŠEK, Ladislav, Jan MUŽÍK, Miroslav KUBÁSEK, Jana KOPTÍKOVÁ, Jan ŽALOUDEK a Rostislav VYZULA, 2014. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita [cit. 2016-11-23]. ISSN 1802 – 8861. Dostupné z: <http://www.svod.cz/>

DYLEVSKÝ, Ivan, 2000. Somatologie. Vyd. 2. (přepřac. a dopl.). Olomouc: Epava. ISBN 80-862-9705-5.

FADRUS, Pavel, Pavel ŠLAMPA, Radek LAKOMÝ a Martin SMRČKA, 2015. Komplexní terapie gliomů mozku. *Onkologie*. **9**(5), 214-217.

FINK, James, Mark MUZI, Melinda PECK a Kenneth KROHN, 2015. Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. **56**(10), 1554-1561. DOI: 10.2967/jnumed.113.131516. ISSN 0161-5505. Dostupné také z: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.113.131516>

KALA, Miroslav, 1999. Maligní nádory mozku dospělého věku. 1. vyd. Praha: Galén. *Trendy soudobé neurologie a neurochirurgie*. ISBN 80-858-2484-1.

KLENER, Pavel, 2002. *Klinická onkologie*. Praha: Galén. ISBN 80-726-2151-3.

KOZLER, Petr, 2007. *Intrakraniální nádory*. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-452-2.

KRŮPA, Petr, Svatopluk ŘEHÁK, Daniel DIAZ-GARCIA a Stanislav FILIP, 2014. NANOTECHNOLOGY – NEW TRENDS IN THE TREATMENT OF BRAIN TUMOURS. *Acta Medica (Hradec Kralove, Czech Republic)*. **57**(4), 142-150. DOI: 10.14712/18059694.2015.79. ISSN 1211-4286. Dostupné také z: <http://actamedica.lfhk.cuni.cz/57/4/0142/>

LAKOMÝ, Radek, Petr BURKOŇ, Daniela BURKOŇOVÁ a Radim JANČÁLEK, 2010. Nové možnosti léčby glioblastoma multiforme. *Klinická onkologie*. **23**(6), 381-387.

LOUIS, David, Arie PERRY, Guido REIFENBERGER et al., 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. **2016**(1316), 803-20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-016-1545-1>

NEUMAN, Eduard, Marek SOVA, Miloš DUBA, Václav VYBÍHAL, Marián SANDECKÝ, Pavel FADRUS a Martin SMRČKA, 2015. Zobrazovací metody a elektrofyzologie při chirurgické léčbě nádorů mozku. *Onkologie*. **9**(5), 226-231.

NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK, 2012. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. 1. vyd. Praha: Mladá fronta. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2663-5.

NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Luboš PETRUŽELKA, 2005. Klinická a radiační onkologie pro praxi. Praha: Triton. ISBN 80-725-4736-4.

Novotvary ČR [online], 2014. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky [cit. 2017-01-20]. ISBN 1210-857X. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/node/7686>

O'BRIEN, Barbara a Rivka COLEN, 2014. Post-Treatment Imaging Changes in Primary Brain Tumors. *Current Oncology Reports*. **16**(8), -. DOI: 10.1007/s11912-014-0397-x. ISSN 1523-3790. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s11912-014-0397-x>

PARVEZ, Kashif, Aatif PARVEZ a Gelareh ZADEH, 2014. The Diagnosis and Treatment of Pseudoprogression, Radiation Necrosis and Brain Tumor Recurrence. *International Journal of Molecular Sciences*. **15**(7), 11832-11846. DOI: 10.3390/ijms150711832. ISSN 1422-0067. Dostupné také z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/15/7/11832/>

Proton Therapy Center [online], b.r. [cit. 2016-12-10]. Dostupné z: <http://www.ptc.cz>

RAHMAN, Zebunnessa, C.H. WONG, Mark DEXTER et al., 2015. Epilepsy in patients with primary brain tumors: The impact on mood, cognition, and HRQOL. *Epilepsy*. **48**, 88-95. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.03.016. ISSN 15255050. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505015001213>

RŮČKA, Josef, 2011. Nechirurgická terapie maligních nádorů. *Onkologie*. **5**(2), 75-76.

SEIDL, Zdeněk, 2012. Radiologie pro studium i praxi. Vyd. 1. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4108-6.

SPOLEČNOST RADIAČNÍ ONKOLOGIE, BIOLOGIE A FYZIKY, 2015-2016. <Http://www.srobf.cz/cz/Home/> [online]. SROBF [cit. 2016-12-10]. ISSN 1801-7487. Dostupné z: <http://www.srobf.cz/cz/Home/>

STUPP, Roger, Monika HEGI, Warren MASON et al., 2009. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*. **10**(5), 459-466. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7. ISSN 14702045. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204509700257>

STUPP, Roger, Warren MASON, Martin VAN DEN BENT et al., 2005. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. **352**(10), 987-996. DOI: 10.1056/NEJMoa043330. ISSN 0028-4793. Dostupné také z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043330>

ŠIMONOVÁ, Gabriela a Roman LIŠČÁK, 2011. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie gama nožem. *Onkologie*. **5**(2), 77-82.

ŠLAMPA, Pavel, 2004. *Radiační onkologie v praxi*. 1. Brno: MOÚ. ISBN 80-86793-02-8.

ŠLAMPA, Pavel, 2013. *Gliomy: současná diagnostika a léčba*. 1. vyd. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-321-3.

ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, 2007. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-469-0.

Velký lékařský slovník [online], 1998. Praha: Maxdorf, s.r.o. [cit. 2016-11-19]. Dostupné z: <http://lekarske.slovniky.cz>

ZYCHÁČKOVÁ, Kateřina, Markéta POSPÍŠKOVÁ, Milan KOHOUTEK, Michal FILIP, Alena JAKŠIČOVÁ a Michal ZYCHÁČEK, 2013. Přínos versus toxicita temozolomidu u pacientů s glioblastomem. *Onkologie*. **7**(1), 52-54.

8. Seznam příloh a obrázků

Obr. 1: Pohlaví v %.....	28
Obr. 2: Věk v době zahájení léčby.....	29
Obr. 3: Lokalizace tumoru	29
Obr. 4: Histologie tumoru	30
Obr. 5: WHO grading tumoru.....	30
Obr. 6: Typ léčby	31
Obr. 7: Typ léčby u paliace.....	32
Obr. 8: Poměr žijících a mrtvých pacientů	33
Obr. 9: Přežití dle léčby	36
Obr. 10: Přežití dle histologie	38
Obr. 11: Přežití dle věku	38
Obr. 12: Přežití dle pohlaví.....	39
Tab. 1: Klasifikace nádorů, WHO 2007	18
Tab. 2: Karnofského škála, hodnocení celkového stavu pacienta	18
Tab. 3: Obecné principy léčby primárních nádorů CNS	19
Tab. 4: Kritické orgány a toleranční dávky	25
Tab. 5 : Počty pacientů v daném roce	28
Tab. 6: Dávky	32
Tab. 7: Souhrnné zpracování analýzy dle léčby	33
Tab. 8: Tabulka přežití dle léčby	34
Tab. 9: Průměr přežití dle léčby.....	35
Tab. 10: Medián přežití dle léčby	35
Tab. 11: Tabulka přežití dle histologie	37
Tab. 12: Porovnání vybraných výsledků	40

- Příloha 1: Časový vývoj hrubé incidence a mortality
- Příloha 2: Věková struktura pacientů
- Příloha 3: Regionální přehled - Incidence
- Příloha 4: Regionální přehled - Mortalita
- Příloha 5: Graf incidence a mortality v evropských zemích dle počtu případů
- Příloha 6: Graf incidence a mortality v evropských zemích na 100 tisíc obyvatel
- Příloha 7: Grafické schéma terapie LGG
- Příloha 8: Grafické schéma terapie HGG
- Příloha 9: Zobrazení ozařovacích polí s DRR
- Příloha 10: Sagitální řez hlavy; naplánované pole a objemy

9. Seznam zkratk

Obr. – obrázek

Tab. – tabulka

tzn. – to znamená

atd. – a tak dále

měs. - měsíce

MRI– magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)

CT – výpočetní tomografie (computed tomography)

DSA -Digitální subtrakční angiografie

FLAIR – sekvence s potlačením tekutiny (fluid-attenuated inversion recovery)

PET - pozitronová emisní tomografie

LGG – gliomy s nízkou malignitou (low-grade glioma)

HGG – vysoce maligní nádory (high-grade glioma)

KPS – Karnofského skóre (Karnofsky performance status)

CNS – centrální nervová soustava

Gy – gray; jednotka absorbované dávky záření v soustavě SI

DRR – digitálně rekonstruované snímky (digital reconstructed radiographs)

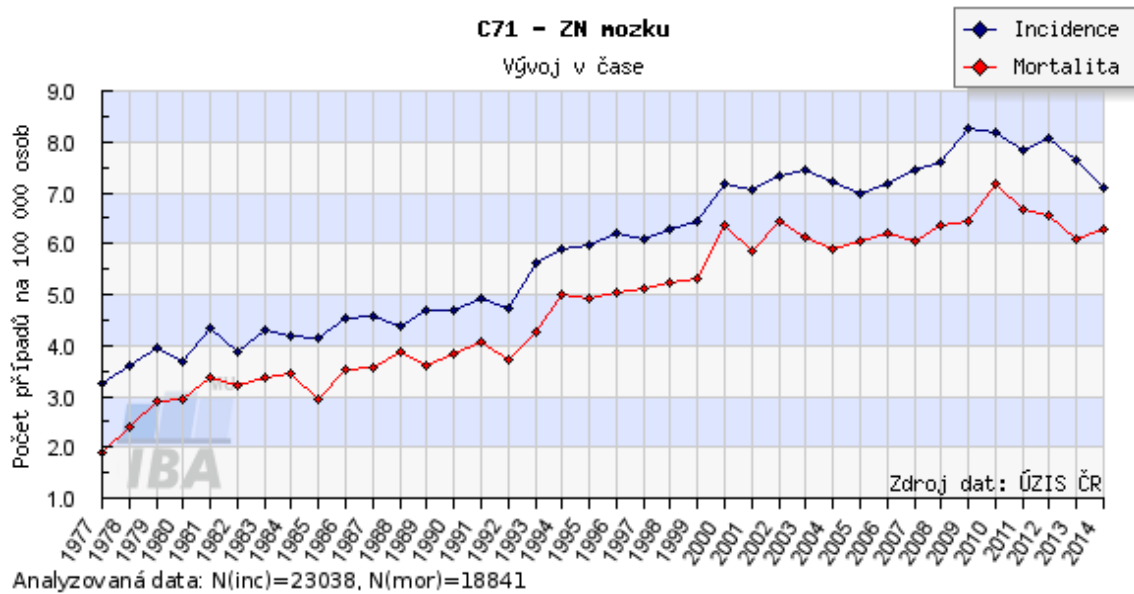
MLC - vícelamelový kolimátor (multileaf collimator)

VEFG - vaskulární endoteliální růstový faktor

EEG - elektroencefalografie

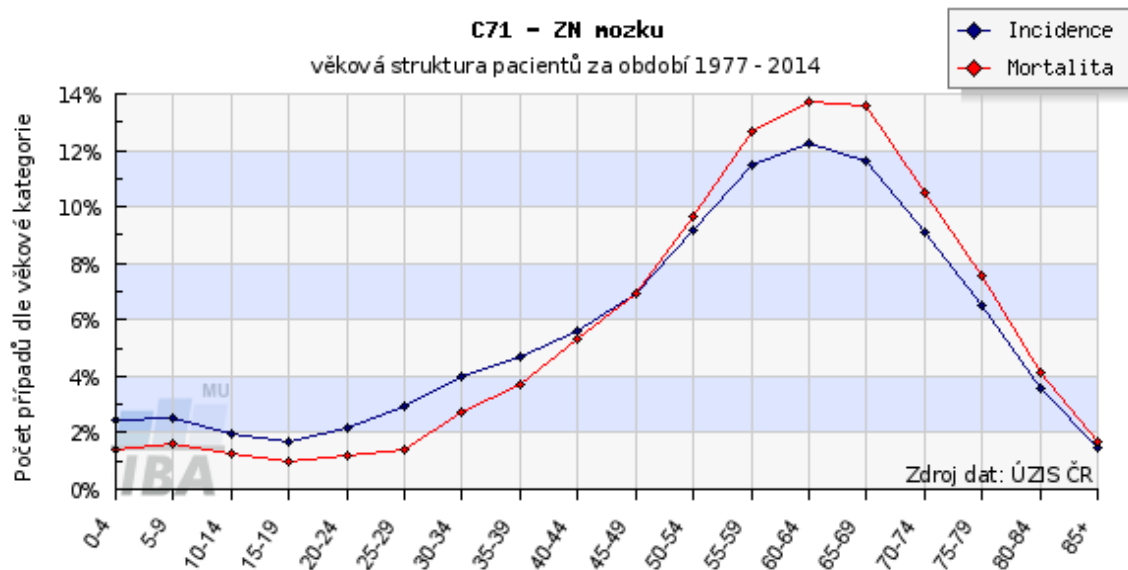
Přílohy

Příloha 1: Časový vývoj hrubé incidence a mortality



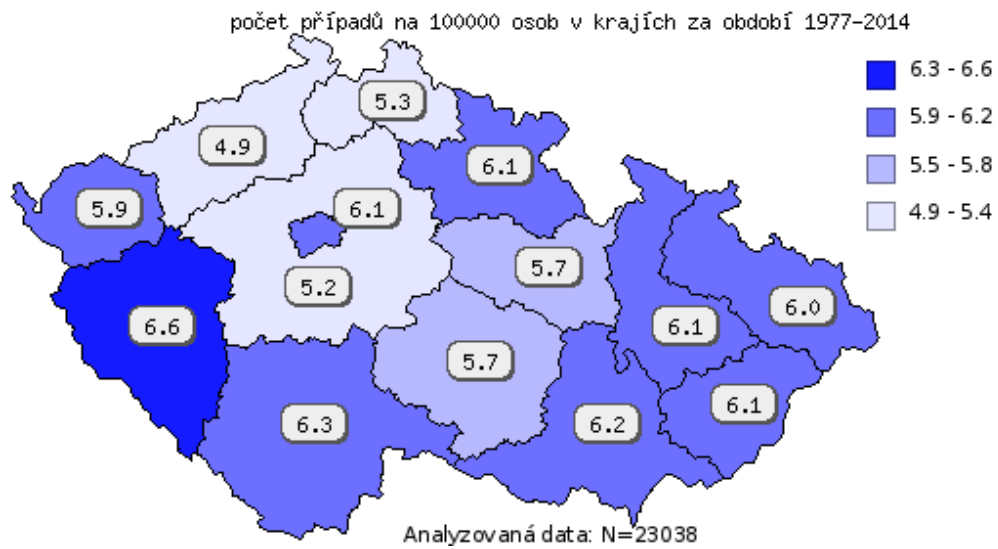
(Dušek, 2014)

Příloha 2: Věková struktura pacientů



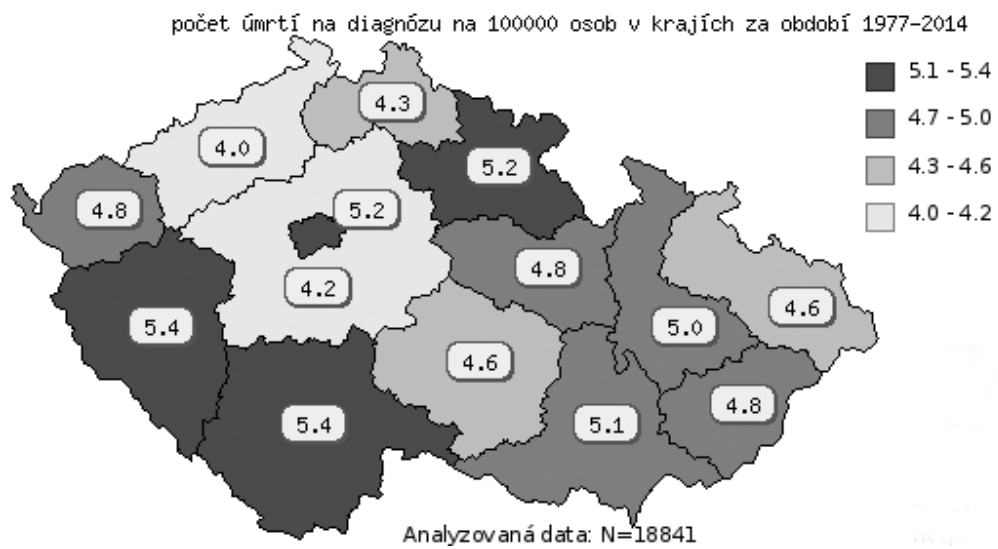
(Dušek, 2014)

Příloha 3: Regionální přehled - Incidence



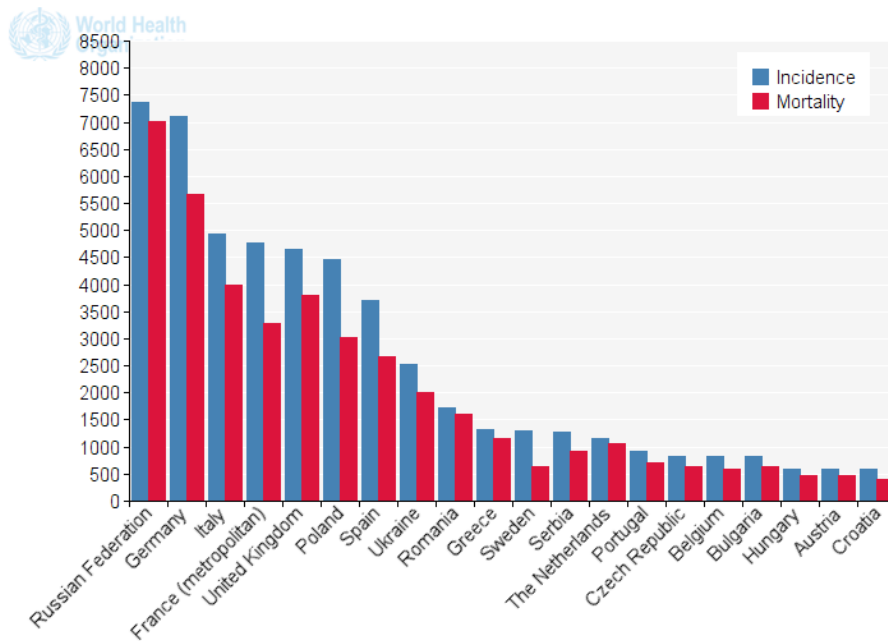
(Dušek, 2014)

Příloha 4: Regionální přehled - Mortalita



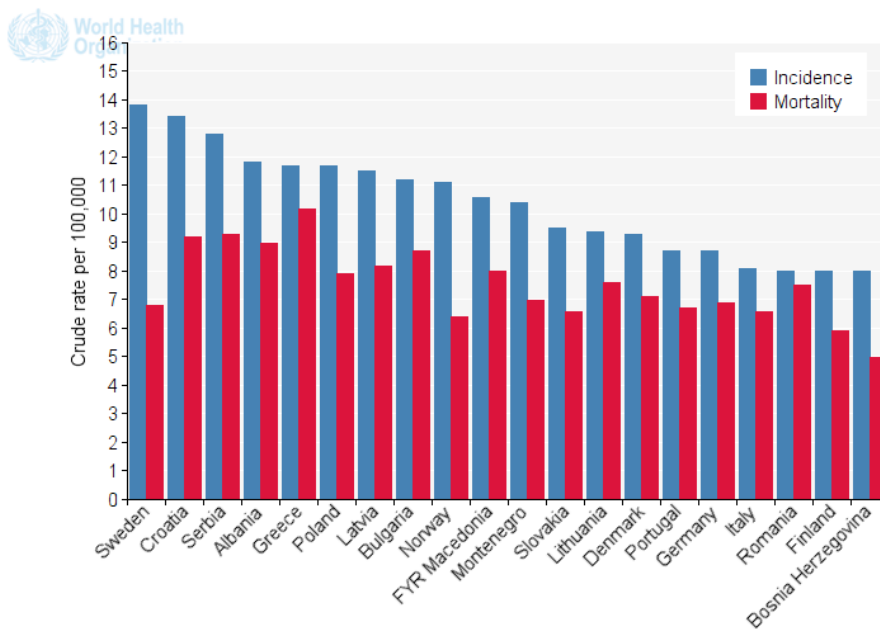
(Dušek, 2014)

Příloha 5: Graf incidence a mortality v evropských zemích dle počtu případů



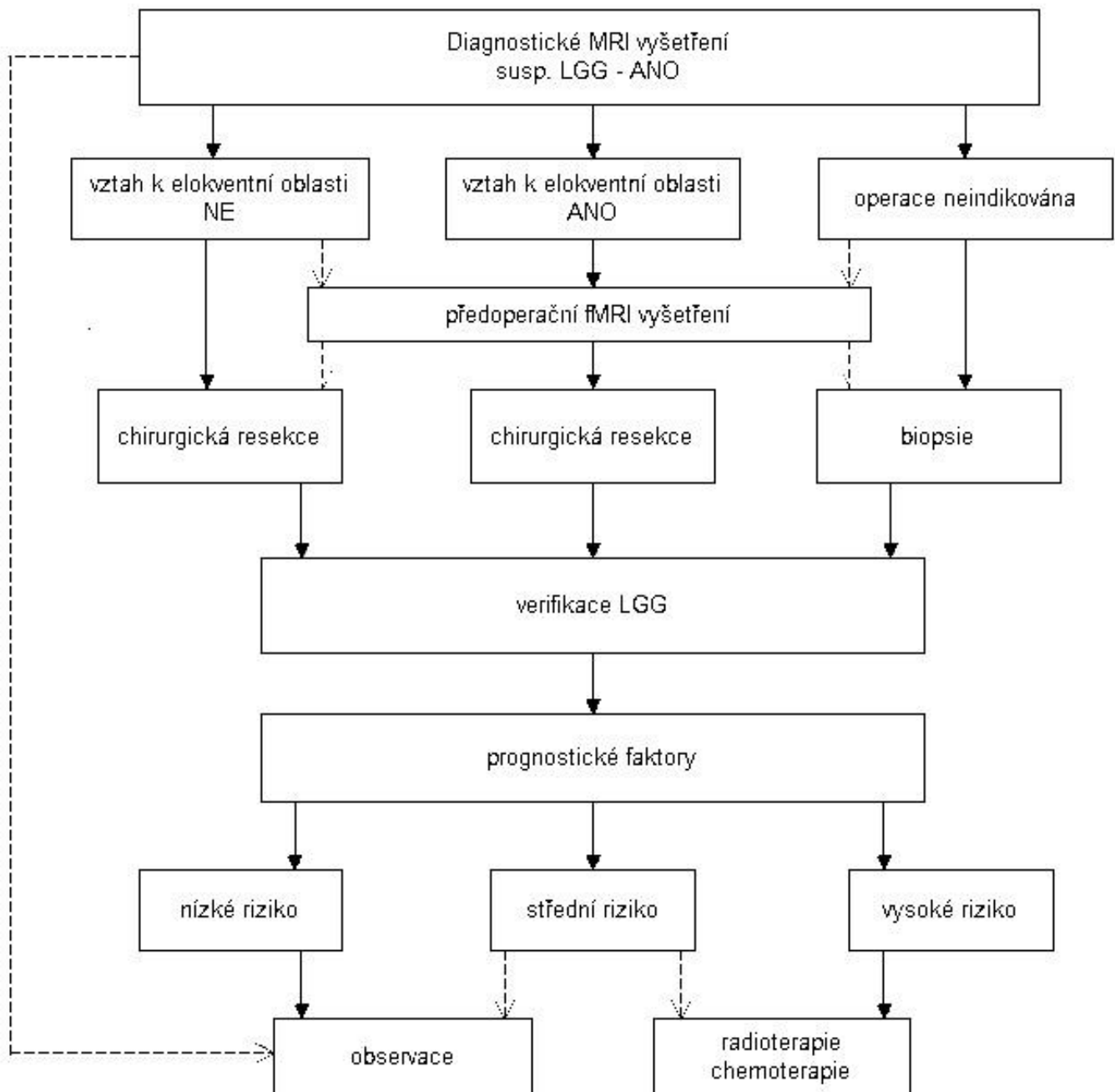
(Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11, 2017)

Příloha 6: Graf incidence a mortality v evropských zemích na 100 tisíc obyvatel



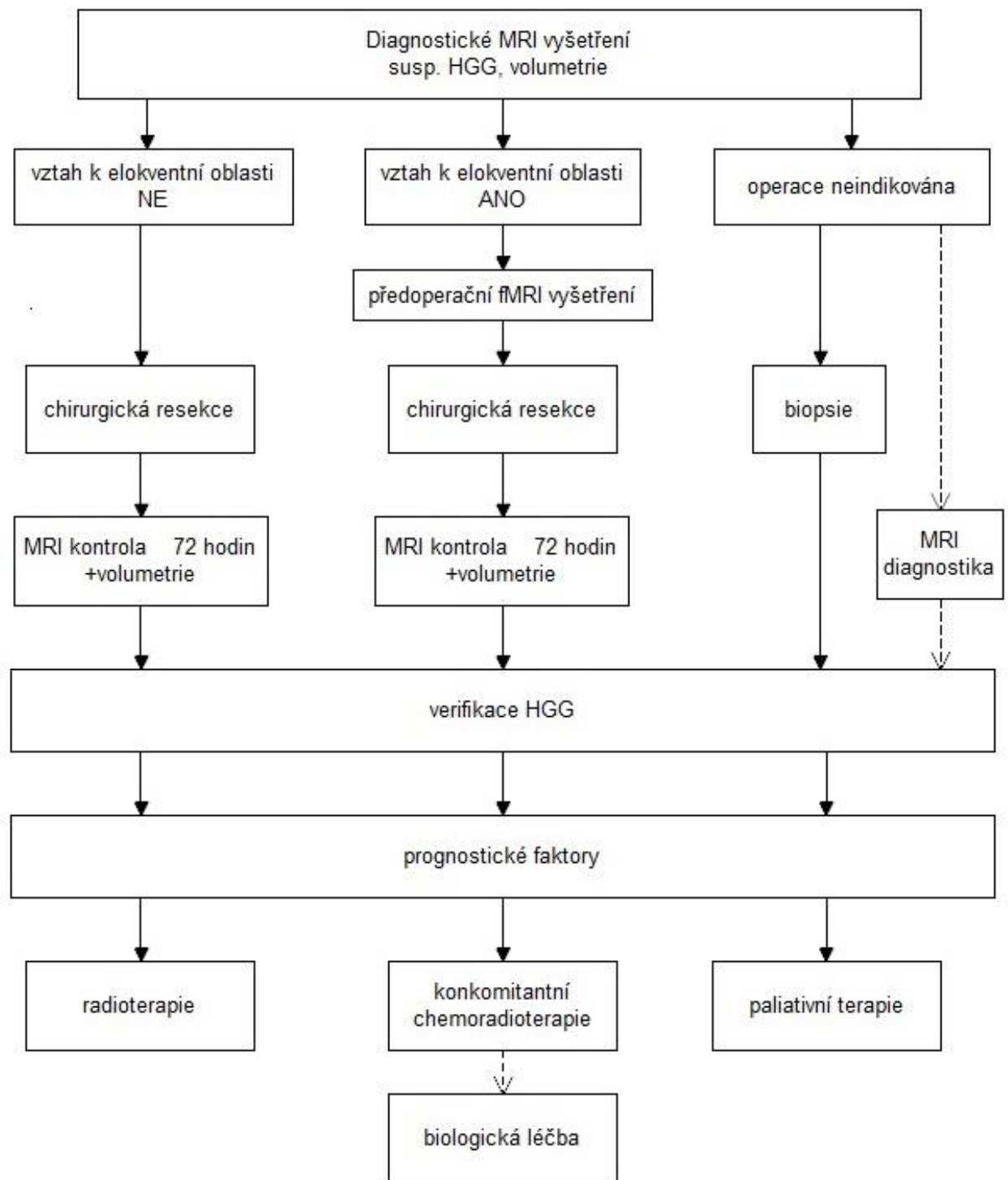
(Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11, 2017)

Příloha 7.: Grafické schéma terapie LGG



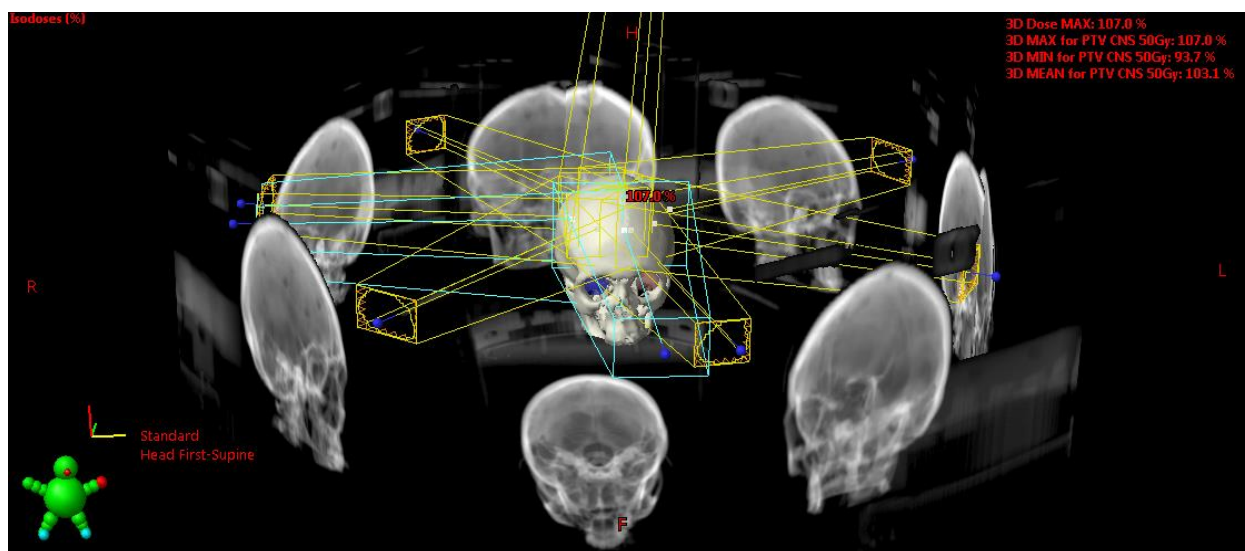
(Doporučené postupy Neuroonkologické sekce České onkologické společnosti ČLS JEP, 2014)

Příloha 8: Grafické schéma terapie HGG



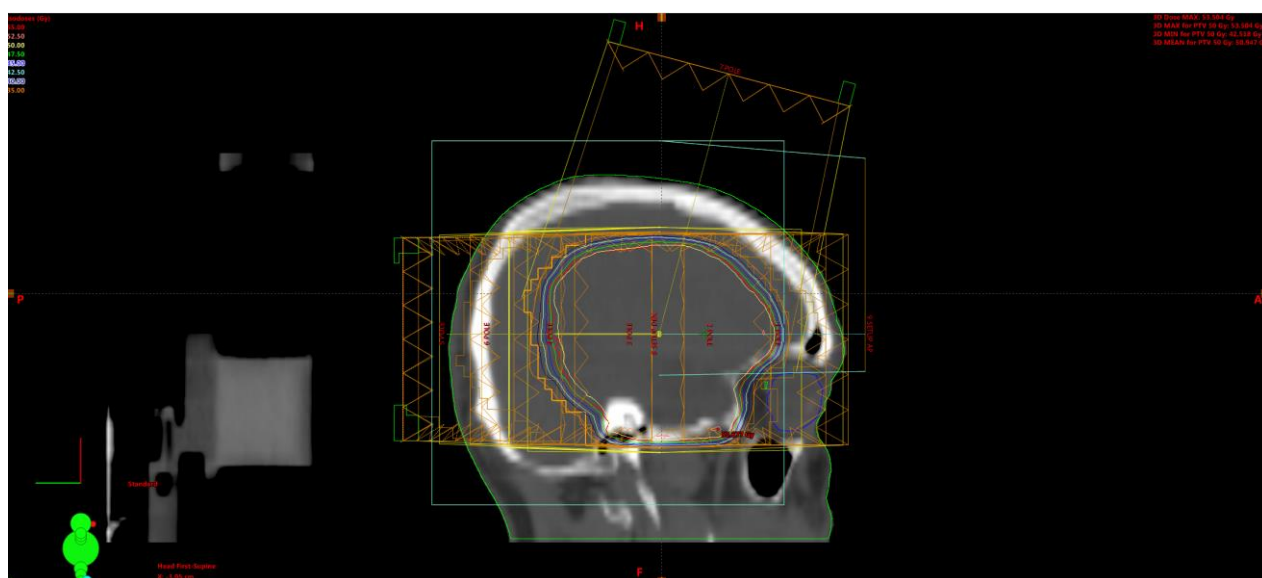
(Doporučené postupy Neuroonkologické sekce České onkologické společnosti ČLS JEP, 2014)

Příloha 9: Zobrazení ozařovacích polí s DRR



(Nemocnice České Budějovice, a.s., Onkologické oddělení)

Příloha 10: Sagitální řez hlavy; naplánované pole a objemy



(Nemocnice České Budějovice, a.s., Onkologické oddělení)