

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Marie Ivanovská

Zhoubné nádory CNS a jejich terapie

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2014

ANOTACE

Název práce v ČJ:

Zhoubné nádory CNS a jejich terapie

Název práce v AJ:

Malignant tumors CNS and their therapy

Datum zadání: 2013-09-20

Datum odevzdání: 2014-05-09

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Ivanovská Marie

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Oponent práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D.

Abstrakt v ČJ:

Cílem této bakalářské práce je předložit poznatky o zhoubných nádorech centrálního nervového systému a jejich terapii. Vychází z analýzy odborných článků a publikací vydaných v českém jazyce. Popisuje obecnou charakteristiku nádorů, jejich příčiny, výskyt, symptomy a metody diagnostiky. Zabývá se všeobecně možnými léčebnými postupy, jednotlivými typy nádorů a specifiky jejich léčby.

Abstrakt v AJ:

The aim of my bachelor thesis is a summary of knowledge of malignant tumors involved in the central nervous system and their therapy. This work is based on the analysis of Czech publication and generally describes characteristics of tumors, their

causes, occurrence, symptoms and possible methods of diagnosis. It is focused on possible medical strategies, different types of tumors and the specifics of their therapy.

Klíčová slova v ČJ:

nádor, centrální nervový systém, radioterapie, radiochirurgie, chemoterapie

Klíčová slova v AJ:

tumor, central nervous system, radiotherapy, radiosurgery, chemotherapy

Rozsah: 38 stran, 4 strany přílohy

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje

Olomouc 9. 5. 2014

.....
Marie Ivanovská

Děkuji MUDr. Yvoně Klementové za odborné vedení bakalářské práce

Obsah

ÚVOD	8
PŘEHLED DOHLEDANÝCH POZNATKŮ	10
1. CHARAKTERISTIKA	10
1.1. Epidemiologie.....	10
1.2. Základní rozdělení nádorů CNS.....	11
1.3. Etiologie.....	12
1.4. Klinický obraz.....	12
1.5. Diagnostika.....	13
2. TERAPIE	14
2.1. Chirurgická léčba.....	14
2.2. Radioterapie.....	15
2.2.1. Zevní radioterapie.....	15
2.2.1.1. Ozáření celé mozkovny.....	16
2.2.1.2. Ozáření kraniospinální osy.....	17
2.2.2. Stereotaktické ozáření.....	18
2.2.2.1. Stereotaktická radiochirurgie.....	18
2.2.2.2. Stereotaktická radioterapie.....	19
2.2.3. Brachyradioterapie.....	19
2.2.4. Neutronová záchyťová terapie.....	20
2.2.5. Protonová terapie.....	20
2.2.6. Nežádoucí účinky radioterapie.....	21
2.3. Chemoterapie.....	22
2.4. Podpůrná léčba u mozkových tumorů.....	23
3. NÁDORY CNS	23
3.1. Anaplastický astrocytom, glioblastoma multiforme.....	23
3.2. Oligodendrogliom.....	25
3.3. Ependymom.....	25
3.4. Nádory choroidálního plexu.....	26

3.5. Pinealoblastom.....	27
3.6. Meduloblastom.....	27
3.7. Anaplastický meningeom.....	28
3.8. Maligní lymfom.....	29
3.9. Germinom.....	30
3.10. Mozkové metastázy.....	31
ZÁVĚR.....	33
LITERATURA A PRAMENY.....	34
SEZNAM ZKRATEK.....	37

Úvod

Všeobecně je nádorové onemocnění velmi aktuální a diskutované téma. Tato bakalářská práce se zabývá nádory CNS, kterými ročně onemocní asi 700 občanů České republiky. Nádory mozku a míchy mohou postihovat všechny věkové skupiny, nejvíce však děti a mladistvé do 16 let, další maximum výskytu je až kolem šedesátého roku věku.

Tato skupina nádorů je dobře diagnostikovatelná díky moderním zobrazovacím metodám, především magnetické rezonanci a výpočetní tomografii. Léčebná strategie spočívá především v operačním zákroku s následnou radioterapií, event. chemoterapií.

Základní vstupní literaturou k seznámení s danou problematikou byly následující odborné knihy:

PETRUŽELKA L. - KONOPÁSEK B. Klinická onkologie. Praha: Karolinum, 2003. 274 s. ISBN 80-246-0395-0

KALA, M. Trendy soudobé neurologie a neurochirurgie. Svazek 2. Maligní nádory mozku dospělého věku. 1. vyd. Praha: Galén, 1998. 111 s. ISBN 80-85824-84-1

ŠLAMPA, P. a kol. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2007, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0

Po prostudování vstupní literatury byl zvolen hlavní cíl přehledové bakalářské práce, a to odpovědět na otázku: „Jaké byly publikovány poznatky o nádorovém onemocnění CNS a jeho léčbě v českém jazyce?“

Dílčí cíle pro vytvoření bakalářské práce jsou:

1. Předložit publikované poznatky o obecné charakteristice nádorů CNS
2. Předložit přehled o léčebných modalitách nádorů CNS
3. Předložit poznatky o jednotlivých typech nádorů CNS a jejich léčbě

Pro zpracování bakalářské práce byla použita následující vyhledávací strategie.

K vyhledání recenzovaných článků byla zvolena klíčová slova: nádor, centrální nervový systém, radioterapie, radiochirurgie, chemoterapie a jejich kombinace. Vyhledávání proběhlo v českém jazyce v databázích MEDVIK a BMČ. Nalezeno bylo 131 článků a pro potřeby vytvoření této práce bylo použito článků 16. Ostatní články neodpovídaly zvolenému tématu.

Přehled dohledaných poznatků

1. Charakteristika

Primární nádorové onemocnění centrálního nervového systému (CNS) tvoří nehomogenní skupinu neoplazií ektodermálního a mezodermálního původu. Jsou zde zahrnuty především nádory intrakraniální, vzácně nádory intraspinální. Vycházejí ze tkání mozku, respektive neuroglie a ependymu, kraniálních nervů, spinálních nervů, mening, pituitárních, pineálních a vaskulárních tkání. Úplná morfoloická klasifikace zahrnuje více než 100 nádorových typů. Svým charakterem mohou být pomalu rostoucí, nebo naopak velmi agresivní, kdy bez adekvátní léčby mohou způsobit smrt i do několika měsíců. (12)

Kromě těchto primárních pravých nádorů se v CNS mohou vyskytovat i dvě další skupiny, a to nádory sekundární a nepravé.

Sekundární nádory CNS představují novotvary způsobené metastatickým rozsevem z maligních tumorů jiných orgánů do nervového systému (zejména z nádorů plic, ledviny, mammy a dalších).

Nepravé nádory, tzv. pseudotumory, jsou expanzivní procesy, které makroskopicky připomínají pravé nádory, ale často se až na základě mikroskopického rozboru upřesní jejich různá etiologie. Jejich příčina může být zánětlivá (abces, mykotický granulom, tuberkulom), ukládání patologického materiálu (amyloidom, kalcifikace) nebo různé progresivní změny (hyperplazie adenohipofýzy) a jiné nezhooubné útvary (cysty, ischémie, demyelinizace, postradiační nekróza). (4)

1.1. Epidemiologie

Maligní nádory mozku představují asi 2 % všech zhoubných nádorů. Incidence primárních nádorů v České republice v roce 2009 dosahovala 5,45/100 000 obyvatel, úmrtnost 3,8/100 000 obyvatel. V dlouhodobém vývoji mají oba ukazatele tendenci k mírnému vzestupu. Incidence je asi o 20 % vyšší u mužů než u žen, podobný poměr je patrný také u parametru mortality. (12)

Největší podíl nádorů CNS tvoří v dospělém věku astrocytární nádory různého gradingu (více než 30 %) a meningiomy (asi 30 %). Podíly ostatních typů nádorů se pohybují pod hranicí 10 %. Významnou část nádorů CNS tvoří také mozkové metastázy. (12)

Podle věku je nejčastější incidence v dětském věku do 16 let (10–20 % všech nádorů mozku) a dále potom až po 6. dekadě. Nejnižší výskyt nádorů CNS je v rozmezí od 15 do 24 let věku.

Jsou známy určité přednostní lokalizace, například většina nádorů dětského věku vzniká v zadní jámě lební v úzkém vztahu k mozkovému kmeni. U nemocných středního a vyššího věku je většina nádorů astrocytární řady lokalizována v mozkových hemisférách. (4)

1.2. Základní rozdělení nádorů CNS

Rozdělení jednotlivých nádorů podle místa jejich vzniku, popřípadě podle jejich propagace během růstu má svůj diagnostický, operační a klasifikační význam.

Extraaxiální mozkové nádory jsou nádory pocházející z tkání, které zevně od pia mater obklopují CNS (kost, tvrdá plena, pavučnice), nebo z útvarů jednoznačně anatomicky oddělených od mozkového parenchymu CNS (hypofýza, obaly hlavových nervů aj.). Intraaxiální nádory mozku jsou lokalizovány uvnitř nervové tkáně pod pia mater.

Dále dělíme mozkové nádory podle anatomické lokalizace na supratentoriální (80-85%), infratentoriální (15–20 %) a nádory v mozkovém kmeni (2–5 %). (4)

WHO histologická klasifikace nádorů CNS spočívá ve stanovení základního histologického typu nádoru a stupně jeho diferenciaci. Rozděluje nádory do čtyř kategorií, a to na benigní, semibenigní, semimaligní až po vysoce maligní. Toto rozdělení koresponduje s histologickým gradingem (G1 – dobře diferencovaný, G2 – mírně dediferencovaný, G3 – špatně diferencovaný, G4 – nediferencovaný). (1)

1.3. Etiologie

Je známo málo údajů o vztahu zevních příčin a primárních nádorů CNS. Na etiologii nádorů se podílejí jak faktory genetické, tak řada zevních příčin. Nejčastěji se připouští expozice některými chemickými látkami (vinylchlorid, etylnitrozomocovina, polychlorované bifenyly aj.), radioaktivní záření, onkogenní viry, úrazy hlavy (u meningeomů, astrocytomů) a stavy spojené s imunosupresí. Za jednu z možných příčin mozkových nádorů, zvláště u nemocných dětského věku, se předpokládá porucha embryonálního vývoje jedince. (20)

V některých rodinách se objevuje rodinný výskyt maligních gliomů. V těchto případech se udává existence predisponující genetické výbavy, která umožní vnějším faktorům spustit mechanismus zhoubného bujení. (1)

1.4. Klinický obraz

Klinické projevy mozkových nádorů se odvíjí zejména od jejich lokalizace. Celkové příznaky jsou způsobeny zejména nitrolební hypertenzí. Nitrolební hypertenze je způsobena přírůstkem intrakraniálního objemu nádorovou tkání spojenou se sekundárním mozkovým edémem, poruchou cirkulace likvoru (hydrocefalus) nebo poruchou cirkulace krve. Zvýšený nitrolební tlak se nejčastěji projevuje bolestmi hlavy, nevolností a zvracením, městnáním na očním pozadí, poruchami psychiky (změna povahy a změna chování, ztráta racionální kontroly chování) a také poruchami vědomí.

Ložiskové příznaky jsou klinickým obrazem různých symptomů a syndromů odpovídajících lokalizaci nádoru. Při supratentoriální lokalizaci je nejčastějším symptomem senzo-motorický deficit, poruchy řeči a kognitivních funkcí. K těmto příznakům se řadí i sekundární parciální nebo generalizované epileptické záchvaty, které jsou častým příznakem (80 %) u gliomů s nízkým stupněm malignity. U infratentoriálních nádorů převažují příznaky v rámci mozečkové a kmenové symptomatologie s parézami hlavových nervů. (2)

1.5. Diagnostika

Vyšetřování nádorů v nitrolebním prostoru je relativně snadné, ve většině případů neinvazivní a dostupné pro všechny pacienty. (10)

Nativní snímky lebky mají stále svůj diagnostický význam. Mohou poskytnout informace především o kostních změnách a případné kostní destrukci provázející některé intrakraniální nádory. (4)

Výpočetní tomografie (CT) v současné době patří mezi základní metody a bývá prakticky vždy prvním diagnostickým krokem. Tato metoda umožní nádor lokalizovat, určí jeho velikost, strukturu a pomůže získat i cenné informace o vztahu nádoru k okolním strukturám. Pro lepší zobrazení lze aplikovat kontrastní látku, která nám umožní na základě změn denzity přesněji určit hranice a rozsah patologického ložiska. Odhalí zhruba 90–95 % nádorů, ale méně úspěšná je v diagnostice nádorů střední čáry, zadní jámy nebo infiltrujících izodenzních astrocytomů. (2, 10)

Magnetická rezonance (MR) je neinvazivní metoda, která má v současné době největší přínos v diagnostice nádorů CNS. V porovnání s CT je podrobnější v rozlišení bílé a šedé hmoty mozkové, nervových a cévních struktur. Nezanedbatelnou výhodou MR je i absence radiační zátěže pro pacienta. MR je nejlepší metodou v posouzení nádorů selární oblasti, mozkového kmene nebo nádorů VIII nervu. Vyšetření se doplňuje podáním paramagnetické kontrastní látky, která má méně vedlejších účinků než jodové kontrastní látky používané u vyšetření CT. Velkou výhodou MR je schopnost zobrazit cévy v nádoru a okolí i nativně bez podání kontrastní látky. (2,10)

Stereotaktická biopsie slouží k získání vzorku tkáně z podezřelé oblasti. S přesností 1 mm umožní odběr tumorózní tkáně k určení histologické skladby nádoru. Stereotaktická biopsie bývá indikována ke zjištění etiologie patologické léze, pokud není jasná. Tato metoda je indikována u nádorů, které nebudou operovány, ale léčeny radioterapií a chemoterapií. Taktéž se využívá v konečné předoperační diagnostice. (1, 10)

Angiografie je přínosná pro zobrazení výživných tepen nádorů baze lební ze zevní a vnitřní karotidy a je často spojena s předoperační embolizací u velkých nádorů. (10)

Pozitronová emisní tomografie (PET) je metodou nukleární medicíny a je přínosná u diagnostiky recidiv nádorů. Je schopná odlišit recidivu nádoru od radiační

nekrózy. Toto vyšetření se provádí pomocí aplikace radiofarmaka ^{18}F -FLT (fluorodeoxythymidin). (1, 10) [obr. 1]

K ostatním diagnostickým metodám patří také vyšetření očního pozadí, cytologické vyšetření mozkomíšního moku a elektroencefalografie. (2)

2. Terapie

Strategie léčby závisí nejen na biologickém charakteru nádoru, jeho velikosti a umístění v mozku, ale také na věku pacienta a jeho celkovém stavu. Mezi základní možnosti léčby nádorů mozku řadíme chirurgickou resekci s následnou radioterapií a chemoterapií. V klinické praxi je vhodné léčebnou strategii nových případů nádorů CNS a jejich recidiv řešit v rámci odborných multidisciplinárních komisí za účasti neurochirurga, radioterapeuta, onkologa, neuroradiologa, neurologa a neuropatologa.

2.1. Chirurgická léčba

Základní léčebnou metodou u nádorů CNS je chirurgická léčba. Jejím záměrem je získat definitivní histologickou diagnózu (stereotaktickou biopsií), dále redukcí tumorózní tkáně dosáhnout snížení nitrolebního tlaku, zlepšit účinnost dalších léčebných metod (radioterapie, chemoterapie) a v optimálním případě dosáhnout kompletní resekce tumoru. (1)

Základním cílem neurochirurgických postupů je maximální možná resekce nádoru bez poškození funkčně důležitých oblastí mozku. Možnost radikální resekce je limitována velikostí nádoru, jeho lokalizací a prorůstáním do okolí. Kompletně resekovány bývají obvykle jen povrchově uložené, relativně malé a dobře ohraničené nádory. U centrálně uložených tumorů to obvykle nebývá možné, proto je v těchto případech indikována alespoň částečná resekce, neboť se tím zmenší objem tumorózní tkáně alepší se tak podmínky pro další léčebné kroky. Protože radioterapie a chemoterapie mohou ze začátku způsobovat edém a tím zhoršovat nitrolební hypertenzi. (14, 1)

Při neurochirurgickém výkonu je ve většině případů operačním přístupem kraniotomie, která je plánována s využitím neuronavigace. Neuronavigace umožní naplánovat přístup do dutiny lební, optimální přehled v operačním poli a kontrolu nad průběhem resekce. Při odstraňování nádoru se využívají endoskopické metody, ultrazvukový aspirátor (CUSA – Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator), který s využitím ultrazvuku drtí a aspiruje nádorovou tkáň. Při operování v oblasti řečových center lze využít techniky s probouzením pacienta během operace a sledováním jeho řeči (tzv. awake craniotomy). Mezi zobrazovací metody během operace řadíme peroperační funkční MR (fMR), dále fluorescenční metody s předoperačním perorálním podáním 5-aminolevulové kyseliny (5-ALA), kdy její metabolity jsou zviditelněny při operaci pomocí speciálního mikroskopu. (2, 17)

Po operaci se obvykle provádí kontrolní MR či CT s vyhodnocením radikality resekce. (2)

2.2. Radioterapie

Radioterapie hraje v komplexní léčbě nádorů CNS klíčovou roli. Ve skupině primárních nádorových lézí se uplatňuje adjuvantní radioterapie zejména u gliomů, embryonálních nádorů a maligních meningiomů. Kurativní ozařování přináší léčebný účinek i u vzácněji se vyskytujících mozkových lymfomů a germinomů. Paliativní radioterapie má v léčbě intrakraniálních nádorů nezastupitelné místo, především u inoperabilních nádorů a metastatickém postižení mozku. (4)

2.2.1. Zevní radioterapie

Standardní léčba zevní radioterapií se uskutečňuje na lineárních urychlovačích. Při adjuvantní léčbě je radioterapie aplikována denní dávkou 1,8–2 Gy 5 krát týdně v celkovém počtu 30–34 frakcích. U paliativní terapie se často používá vyšší jednotlivá dávka na frakci a nižší celková dávka. Nejčastějšími technikami radioterapie mozkových nádorů jsou kombinace 2–4 polí, jejichž tvar je upraven individuálními bloky nebo vícelamelovým kolimátorem.

Před zahájením léčby zářením je nutné pečlivé vyšetření nádoru, zjištění jeho rozsahu a histologie. To platí také pro nádory recidivující, které se musí odlišit od možných radiačních poškození. U nádorů středových struktur (např. nádory kmene) se histologická verifikace nevyžaduje striktně, protože i biopsie by mohla změnit celkový stav nemocného. Povahu řady nádorů lze určit i z vyšetření zobrazovacími metodami. (21)

Před zahájením plánování radioterapie je nezbytné provedení MR vyšetření, s jejíž pomocí se nejpřesněji stanoví anatomická lokalizace nádorového ložiska. U nemocných, kteří podstoupili chirurgický výkon, se při plánování radioterapie vychází z předoperační MR.

Plánování radioterapie je zahájeno tím, že se pacientovi v ozařovací poloze vleže na zádech zhotoví fixační ozařovací pomůcka (umělohmotná maska s podhlavníkem). Fixace pacienta je důležitou podmínkou správného provedení léčby zářením. Musí zajistit přesnou, stabilní a vždy dobře reprodukovatelnou polohu.

V ozařovací poloze s fixační pomůckou je provedeno plánovací CT vyšetření, kterým se získá obraz neurokrania ve třech rovinách a to v rovině transverzální, koronární a sagitální. Tyto obrazy jsou přeneseny do počítačového plánovacího systému, v němž dojde k fúzi s již dříve provedeným záznamem z MR. Tímto způsobem získaný obraz slouží jako materiál k 3D konformnímu plánování.

Úkolem ozařovacího plánu je namodelovat svazek (resp. svazky) záření tak, aby PTV (Planning Target Volume) byl homogenně ozářen a aby kritické orgány byly co nejméně zasaženy, nejvýše však do předepsané maximální toleranční dávky. Doporučení mezinárodní komise pro radiologické míry a jednotky je pro minimální a maximální dávku v PTV 95–107 % z dávky, kterou předepsal lékař. Ozařovací plán je charakterizován dávkově-objemovým grafem (DVH - Dose Volume Histogram), kdy je zřejmé, jakou dávkou je ozářeno konkrétní procento každé sledované struktury. (18)

2.2.1.1. Ozáření celé mozkovny

Ozáření celé mozkovny (WBRT) představuje ozáření na lineárním urychlovači nebo kobaltovém ozařovači, pacienti jsou fixováni termoplastickou maskou a zaměření probíhá pomocí CT simulátoru. Ozáření se nejčastěji provádí technikou dvou

laterolaterálních polí. V současnosti se tato metoda indikuje při mnohočetném metastatickém rozsevu v mozku, profylakticky u malobuněčného karcinomu plic, nebo kurativně u primárního lymfomu CNS.

Ozáření se uskutečňuje metodou 2 protilehlých polí. Zpravidla se ozařuje dávkou 30 Gy v 10 frakcích. Nemocným s předpokladem dlouhodobějšího přežití (více než jeden rok na základě prognostických faktorů) by měla být snížena dávka na frakci (šetřící efekt frakcionace pro zdravou mozkovou tkáň) a užívat tedy 2 Gy na frakci, tzn. 40 Gy ve 20 frakcích. Naopak u pacientů s kratším předpokládaným přežitím (méně než půl roku) užíváme akcelerované frakcionace (20 Gy v 5 frakcích). Přínosem WBRT je prodloužení mediánu přežití a zmírnění symptomů. Medián přežití po samostatné WBRT je u mozkových metastáz 3–6 měsíců. (15)

2.2.1.2. Ozáření kraniospinální osy

Tato metoda zevní radioterapie se provádí zpravidla u nemocných dětského věku. Indikací jsou metastázy v likvorových cestách, nebo nádory, které mají vysoké riziko takového šíření. Mezi nejčastější diagnózy patří meduloblastom, ependymom a zárodečný germinom.

Standardem je dávka 30–36 Gy na celou kraniospinální osu, potom doozaření lůžka tumoru do dávky 54–60 Gy. V současné době je u dětí tendence ke snižování dávky na oblast celé kraniospinální osy z důvodu snížení rizika pozdních poradiačních změn. Mozkovna a kranální část krční míchy (úroveň obratlů C₂₋₄) je ozařována dvěma laterolaterálními poli, spinální osa se ozařuje přímými poli. V průběhu celé doby ozařování je vhodné, v závislosti na předepsané dávce, alespoň dvakrát změnit velikost polí v kraniokaudálním rozměru při zachování vypočítané separace polí. Tím se sníží riziko předávkování (překrývající se sousední pole) či poddávkování zářením (velká vzdálenost mezi sousedními poli) v oblasti míchy.

2.2.2. Stereotaktické ozáření

Rychlý vývoj zobrazovacích metod a ozařovací techniky vedl k rozvoji stereotaktických metod ozařování. Cílem stereotaxe je přesná prostorová lokalizace stanoveného objemu pomocí přesně definovaného trojrozměrného (3D) koordinačního systému a příslušné zobrazovací metody (MR, CT, PET) bez další přímé vizuální kontroly. Cílené ozáření mozkových patologických lézí je ve srovnání s neurochirurgickými resekčními výkony méně invazivní a umožňuje řešit i nádory, které jsou uloženy v chirurgicky obtížně přístupných lokalizacích. Mezi další výhody se řadí také možnost ambulantní terapie, snížené riziko akutní mortality a nízký výskyt pozdních poradiačních komplikací. (4, 19)

Pro stereotaktickou radiochirurgii je charakteristická aplikace jedné vysoké dávky záření a pro stereotaktickou radioterapii naopak frakcionační režimy. Obě metody se realizují především na gama nožích (izotopické ozařovače), stereotaktických lineárních urychlovačích, kybernetických nožích (cyber knife) a event. tomoterapií.

Díky vysoké přesnosti je možné aplikovat vysoké dávky záření do přesně předepsaných cílových objemů s prudkým poklesem dávky do okolí. Současně se nejvíce stereotaktické metody využívají v léčbě meningiomů, nádorů hypofýzy, neurinomů akustiku, mozkových metastáz, event. recidiv nebo reziduí (gliomů, ependymomů, kraniofaryngomů, meduloblastomů a maligních procesů na bázi lební). Dlouhodobá lokální kontrola nad nádorovým růstem je pro nezhoubné léze okolo 90 až 95 %, pro mozkové metastázy okolo 70 %, pozdní komplikace se pohybují v rozmezí 5–10 %. (19)

2.2.2.1. Stereotaktická radiochirurgie

Leksellův gama nůž je izotopický ozařovač. Zdroje zpravidla tvoří 201 válcových pelet ^{60}Co o průměru a délce 1 mm, umístěných v kónické centrální jednotce. Záření emitované každým zdrojem je usměrňováno pomocí kolimačních systémů o průměrech 4, 8 a 16 mm. Kolimační systémy je možné vzájemně kombinovat nebo naopak určité zdroje zastínit, aby došlo k optimální prostorové

dávkové distribuci a k šetření kritických struktur. U Leksellova gama nože je používán stereotaktický rám, připevněný k hlavě pacienta pomocí čtyř šroubů, které se opřou o lebeční kost. Nově je gama nůž vybaven o systém, který umožňuje frakcionované ozáření pomocí neinvazivní fixace zubním otiskem. Poločas rozpadu radionuklidu ^{60}Co je 5,26 let. Proto je tyto zdroje nutné po 7–10 letech regenerovat. (6, 19)

Srovnáme-li tuto metodu se zevní frakcionovanou radioterapií, jsou při stereotaktické radiochirurgii cílové objemy zpravidla menší, ionizující záření je aplikováno v jedné frakci a referenční izodóza téměř ideálně zaujímá nepravidelný objem ozařované léze. Radiobiologické předpoklady tolerance zdravé okolní tkáně limitují ozáření relativně vysokou dávkou ionizujícího záření velikost ozařovaného ložiska do maximálního průměru 30 mm.

2.2.2.2. Stereotaktická radioterapie

U lineárního urychlovače je jen jeden zdroj brzdného záření x, který kyvem ramene lineárního urychlovače a rotací ozařovacího stolu mění vstup léčebného svazku záření do hlavy pacienta. Další, dnes již standardní technikou a vybavením, je mikrokolimátor s malou velikostí lamel určený pro stereotaktické techniky. Mezi nové metody ozáření patří využití svazků s modulovanou intenzitou (IMRT) v kombinaci se stereotaktickou technikou, nebo využívající i techniku kyvu (Rapid Arc nebo VMAT). Dále můžeme pro stereotaktickou radiochirurgii využít i robotický systém Cyber Knife nebo metodu tomoterapie.

Stereotaktický systém pro lineární urychlovač umožňuje invazivní i neinvazivní fixaci rámu k hlavě pacienta. Invazivně pomocí čtyř šroubů, neinvazivní fixace je realizována pomocí speciální fixační masky. Přesnost neinvazivních fixačních systémů je vždy o něco menší (2–3 mm) než u systémů invazivních (1 mm). (19)

2.2.3. Brachyradioterapie

Stereotaktická intersticiální brachyradioterapie je jednou z možností cíleného ozáření reziduálních nádorů a recidiv maligních gliomů v mozku. Zdroje jsou

speciálními aplikátory zaváděny přímo do nádoru. Plánování radioterapie se provádí pomocí trojrozměrného plánovacího systému s využitím CT a MR obrazů.

Tato léčebná modalita se moc nevyužívá vzhledem ke své invazivnosti a rizikům s ní spojené. Mezi tato rizika patří infekce, krvácení a rozsev nádoru do dalších oblastí mozku. Celková dávka 30–50 Gy je rozložena do 3 až 4 dnů a aplikací 2x denně. Během aplikace se preventivně podávají antibiotika a antiepileptika. [obr. 2]

2.2.4. Neutronová záchytová terapie

Je forma radioterapie glioblastoma multiforme, která je intenzivně klinicky zkoušena. Nemocnému je aplikována infuze borové sloučeniny (borondodekaborát sodný). Nádorové buňky totiž vychytávají ve zvýšené koncentraci bor. Maximální hladiny boru je v nádorových buňkách dosaženo asi po 12 hodinách od infuze. Po ozáření těchto buněk experimentálními neutrony dochází k selektivní a vysoce efektivní destrukci nádorových buněk, které v okamžiku ozáření obsahují bor, respektive jeho izotop ^{10}B . Při ozáření nádoru se tak využívá zejména rozdílné koncentrace boru v tumorózní tkáni a minimálních hodnot ve tkáni zdravé, tím se dosahuje selektivního ozáření tumoru a jeho okolí s maximálním šetřením zdravých struktur.

V České republice byli první pacienti tímto způsobem ozáření v letech 2001 – 2002 na jaderném reaktoru v Praze-Řeži v rámci klinické studie. V současnosti nelze tuto léčebnou modalitu považovat za standardní způsob terapie. (20)

2.2.5. Protonová terapie

Protonová terapie spočívá v použití kladně nabitých elementárních částic jádra atomu vodíku. Protony jsou v cyklotronu urychleny na rychlost rovnající se přibližně polovině rychlosti světla. Tím je dána také jejich energie, jež dosahuje hodnoty až 230 MeV a umožňuje tak zničit novotvary až do hloubky 30 cm. Protony jsou poté usměrněny silným magnetickým polem do velmi úzkého paprsku a s vysokou

přesností přeneseny do místa nádoru. Při zbrzdění v nádorové tkáni dojde k uvolnění energie, k ionizaci a poškození DNA. Buňka se přestává dělit nebo přímo umírá.

Hlavní předností protonového svazku je skutečnost, že největší část své energie předá v oblasti Braggova peaku, tj. přímo v nádoru, kde dojde k maximálnímu účinku. V porovnání s dosavadními technikami šetří zdravé tkáně před nádorem a nepoškozuje tkáně uložené za nádorem. Zevní radioterapie se vyznačuje plynulou ztrátou energie ve své dráze a do oblasti tumoru se dostane jen část této energie, což samozřejmě způsobuje i poškození okolních zdravých struktur. Naproti tomu svazek protonů ztrácí energii ve zdravých tkáních před nádorem jen minimálně a v závislosti na hloubce pod povrchem se do oblasti centra nádoru dostane až 70–80 % energie svazku. Za nádorem klesá energie svazku až k nulovým hodnotám.

Protonová terapie je však mnohem dražší než ostatní metody radiační léčby. V současnosti tuto léčebnou metodu poskytuje v České republice protonové centrum v Praze. (16) [obr. 3]

2.2.6. Nežádoucí účinky radioterapie

Mozková tkáň patří mezi orgány relativně rezistentní na ionizující záření. Při ozáření celého mozku je toleranční dávka 50 Gy a v případě ozáření části mozku 60 – 70 Gy. Mícha má toleranční dávku 45 Gy. (20)

Radiační terapie je důležitou modalitou při léčbě primárních a metastatických nádorů CNS, ale mozek i mícha mohou být ionizačním zářením zasaženy také při léčbě tumorů krku, hlavy, nádorů plic, prsů, lymfomů nebo jiných orgánů v blízkosti. (22)

Při ozáření mozkové tkáně může docházet k rozvoji edému a s ním spojených příznaků: bolesti hlavy, nauzea, zvracení a zhoršení předchozí symptomatiky. Subakutně, za 6–12 týdnů po ukončení ozáření, se může objevit syndrom radiační somnolence, který se vyskytuje po profylaktickém ozáření mozku. Vzniklé obtíže ustupují spontánně v průběhu týdnů až měsíců. Nekróza bílé hmoty mozkové se vzbuzuje podezření na recidivu mozkového nádoru. Pozdní změny mohou postihovat funkci hlavových nervů, nejčastěji čichového a zrakového, kognitivní funkce a neuroendokrinní systém. Může se rozvinout i demence.

Při ozáření míchy se může objevit akutní dočasná myelopatie nazývaná Lhermitteův syndrom. Pacienti mají pocit projetí elektrického proudu či parestázie vyzařující z krku do horních končetin. Tento syndrom vyvolává předklon, chůze po tvrdém povrchu a další fyzické aktivity. Příznaky odeznějí spontánně. Závažnou komplikací je tzv. progresivní radiační myelopatie, která vzniká při překročení toleranční dávky na míchu, a u 5 % pacientů i při dosažení toleranční dávky. Jedná se o progresivní demyelinizaci s nekrózou, která se projevuje transverzální lézí míšni s celou její symptomatologií. Tento syndrom se objevuje v době s mediánem 12 měsíců od ukončení léčby, tedy u nemocných se zvládnutým onemocněním. U periferních nervů může při ozáření vysokými dávkami docházet k neuropatii či plexopatii. (22)

2.3. Chemoterapie

Cytostatická léčba je další léčebnou modalitou léčby mozkových nádorů. Problémem tohoto druhu léčby je existence hematoencefalické bariéry v endotelu mozkových kapilár (HEB), díky níž do mozkové tkáně pronikají z cév jen lipofilní látky, a nízká rychlost prostupu těchto látek neumožňuje dosáhnout uspokojivou koncentraci cytostatika v mozkovém nádoru.

U některých histologických typů nádorů patří chemoterapie k základním léčebným metodám a může mít kurativní účinek (hematologické malignity, terminální a embryonální nádory). U nádorů hraje primární roli chirurgická léčba s radioterapií a cytostatika mají funkci doplňkovou. V těchto případech je léčebný záměr chemoterapie spíše paliativní.

K nejlépe pronikajícím cytostatikům patří temozolomid, karmustin, lomustin, prokarbazin, vinkristin, irinotecan a metrotexát ve vysokých dávkách. Chemoterapie může být použita jako monoterapie, nebo v rámci kombinace více cytostatik.

Podle způsobu aplikace lze rozdělit léčbu na intratekální a nitrožilní. Aplikace intratekální je indikována při procesech postihujících likvorové cesty.

2.4. Podpůrná léčba u mozkových tumorů

Epileptické záchvaty se vyskytují asi u jedné čtvrtiny nemocných se zhoubnými nádory mozku. U postižených pacientů je nutná léčba antiepileptiky. Na druhou stranu však preventivní podávání této medikace u všech pacientů je neopodstatněné a zbytečné.

Při léčbě nitrolební hypertenze se krátkodobě uplatňuje podání kortikoidu ve vysokých dávkách. Obvykle se podává prednison perorálně nebo intravenózně. Podobný účinek má i rychlé podání infúze nemetabolizovaného cukru manitolu. Pro dlouhodobou léčbu je však vhodné podávání glycerolu perorálně spolu s kortikosteroidy v nižších dávkách.

Hydrocefalus je způsoben poruchou komunikace mezi likvorovými cestami. Pokud se jedná o infiltraci mening nádorovými buňkami citlivými na cytostatika a záření, dochází po chemoterapii a radioterapii k ústupu hydrocefalu. V ostatních případech je indikována neurochirurgická léčba, zavedení ventrikulo-peritoneálního shuntu.

Bolesti hlavy jsou nejčastěji způsobeny otokem mozku nebo infiltrací mening spojené se zánětlivou reakcí. V obou případech je podávání analgetik málo účinné. Důležitá je léčba těchto komplikací. (1)

3. Nádory CNS

3.1. Anaplastický astrocytom, glioblastoma multiforme

Gliomy s vysokým stupněm malignity tvoří nejčastější skupinu primárních mozkových nádorů v dospělosti a jejich incidence stoupá s věkem.

Průměrný věk výskytu anaplastického astrocytomu (G3) je kolem 41. roku života. Mohou být lokalizovány kdekoliv v CNS, ale nejčastěji rostou ve frontálním a temporálním laloku mozkových hemisfér. Prvním příznakem bývá obvykle epileptický

záchvat. Mohou mu předcházet drobné poruchy řeči, citlivosti, vizu nebo motoriky. Mají přirozenou tendenci k maligní progresi do glioblastomu. (6)

Multiformní glioblastom je nej malignější astrocytární tumor. Představuje přibližně 75 % všech high-grade gliomů. Postihuje dospělé osoby ve věkovém rozmezí mezi 45–75 lety. Více než 80 % nemocných je starších 50 let. Glioblastom se může rozvinout sekundárně z difúzního nebo anaplastického astrocytomu, častěji však vzniká primárně bez známek předchozího, více diferencovaného nádoru. Histopatologicky je charakterizován velmi rychlým růstem, značnou mitotickou aktivitou, jadernými atypii, cévními proliferacemi s arteriovenózními zkraty, trombózami a krvácením s centrální nekrózou uvnitř nádoru. Je lokalizován supratentoriálně v hemisférách. Často bývá prvním klinickým příznakem epileptický záchvat. Následně pak organický psychosyndrom a obvykle rychlý rozvoj syndromu nitrolební hypertenze. Průměrná délka trvání celé nemoci je méně než jeden rok a bez ohledu na způsob léčby přežije tři roky od zjištění diagnózy jen 1,8 % nemocných. (6,9) [obr. 4]

Standardní léčebnou metodou high-grade astrocytomů je chirurgický zákrok následovaný radioterapií a chemoterapií. (7)

Chirurgická resekce není téměř nikdy kurativní, protože tyto zhoubné nádory mají značný difúzní, infiltrativní růst a recidivují. Naproti tomu resekce významně prodlužuje přežívání nemocných, proto je indikována, s ohledem na okolní struktury, vždy, kdy je možná. V případě neoperovatelného nádoru je prognóza pacienta velice vážná. (20)

Radioterapie obvykle vždy následuje po makroskopicky úplné i neúplné exstirpaci nádoru, pokud to celkový stav nemocného dovolí. Bez provedení pooperačního ozařování se uvádí medián přežívání tři a půl měsíce, po aplikaci záření 9 měsíců. Plánovací cílový objem (PTV) zahrnuje po operaci lůžko tumoru podle předoperačního CT nebo MR vyšetření s bezpečnostním lemem 2-3cm o celkové dávce 50–60 Gy. U inoperabilního tumoru je PTV 1 tvořen objemem tumoru s oblastí edému a bezpečnostním lemem 2 – 3cm o dávce 46–50 Gy, PTV 2 objemem tumoru (rezidua) s lemem 1–2 cm o dávce 10–20 Gy, celková dávka je u neresekovaného nádoru 60–64 Gy. Ozařování probíhá standardní frakcionací 5krát 1,8–2 Gy/týden. (20)

Chemoterapie v podobě temozolomidu je podána pacientům v celkově dobrém stavu jak v kombinaci a radioterapií, tak adjuvantně po skončení radioterapie.(7) [obr. 4]

3.2. Oligodendrogliom

Typicky je lokalizován supratentoriálně v hemisférách, v 50–65 % postihuje frontální lalok. Představuje 4,2 % primárních nádorů mozku. Vyskytuje se v dospělosti s maximem mezi 40. a 50. rokem věku. Typickým znakem jsou kalcifikace, které jsou přítomny na nativním snímku až v 60 % a na CT vyšetření až v 90 %. Mezi nejčastější příznaky patří epileptické záchvaty a bolesti hlavy. Léčba je obdobná jako u astrocytomů.(4, 6)

3.3. Ependymom

Ependymomy jsou nádory vyrůstající z ependymálních buněk, které tvoří stěny mozkových komor a míšního kanálu. Vyskytují se především u dětí a mladých jedinců. Představují přibližně 5 % všech gliomů a 9 % mozkových nádorů dětského věku. Nejčastěji rostou v zadní jámě lební a v míše. U dospělých jedinců se objevují primárně ve spinální oblasti, zatímco u dětských pacientů je 90 % ependymomů lokalizováno intrakraniálně. Ependymomy se mohou vyvíjet ve kterémkoliv věku v rozpětí od jednoho měsíce života po osmdesát let. Nejčastěji se vyskytují u dětí od dvou měsíců do 16 let, s průměrným věkem 6,4 roky. Druhým nejčastějším věkovým obdobím je rozpětí od 30 do 40 let. Prognóza onemocnění je podstatně horší u dětí než u dospělých. (3, 4, 6, 12)

Ependymom je označován jako primitivní neuroektodermální tumor (PNET). Metastázy se šíří hlavně prostřednictvím likvorových cest, hematogenní rozsev je vzácný. Primární léčebnou metodou je chirurgický zákrok, pooperační ozařování zlepšuje prognózu nemoci. Pro radioterapii se uvádí minimální dávka 45 Gy, většinou doporučuje dávka 50–55 Gy. Při reziduálním nálezu je možno zvýšit dávku záření až

do výše 60 Gy. Ozáření kraniospinální osy je indikováno vždy při pozitivním cytologickém nálezu v mozkomíšním moku a při MR nálezu vyšetření páteřního kanálu. Na oblast celé mozkovny a páteřního kanálu do kaudální hranice ozařovaného pole těl obratlů S₂₋₃ se doporučuje aplikace dávky 30–36 Gy. (20)

Pooperační radioterapie se doporučuje i u spinální formy ependymomu. U vysoce maligních forem v oblasti krční a hrudní páteře se doporučuje individuálně zvážit profylaktické ozáření celé kraniospinální osy (30–36 Gy) a dozáření lůžka tumoru v rozsahu dvou obratlů nad a pod hranicemi nádoru do celkové dávky 45 Gy. (20)

Za prognostické faktory jsou považovány věk, umístění nádoru, rozsah resekce a histologický grading. Supratentoriální a míšní lokalizace tumoru mají lepší prognózu než léze infratentoriální a mozkové. Celkové přežívání dětí v 5 letech od určení diagnózy kolísá v rozmezí 40–60 %, což je o něco horší než u dospělých, kde je spolehlivě nad 60 %. To je dáno především výraznou převahou spinálních ependymomů u dospělých, které mají lepší prognózu, zvláště jsou-li kompletně odstraněny. (3, 4)

Výsledky léčby chemoterapií nejsou přesvědčivé, nicméně léčebné protokoly v případě recidiv standardně chemoterapii doporučují. (8)

3.4. Nádory choroidálního plexu

Nádory choroidálního plexu tvoří pouze 0,5–0,6 % všech mozkových nádorů bez rozdílu věku, ale mezi dětskými nádory představuje 1,8–2,9 %. Téměř polovina, tj. 45 % případů je diagnostikována v 1. roce života, kde tvoří 12–14 % všech malignit. 74 % případů se vyskytuje v první dekádě života. Rozložení mezi pohlavími je rovnoměrné. Karcinomy představují 29–39 % nádorů plexu.

Tyto nádory pochází z epitelu choroidálního plexu mozkových komor. Až 50 % tumorů je umístěno v postranních komorách, 37 % ve IV. a 9 % ve III. komoře. Karcinomy postihují až v 90 % čtvrtou komoru mozkovou. Mohou metastazovat cestou mozkomíšního moku v rámci celé kraniospinální osy. Existují vzácné případy průkazu metastáz do plic, skeletu a dutiny břišní (cestou ventrikulo-peritoneálního

shuntu). Klinické příznaky jsou spojeny s obstrukcí likvorových cest, to znamená obraz hydrocefalu a syndromu nitrolební hypertenze. U malých dětí se projeví zvětšením hlavičky, šilháním a zvracením. Do pěti let přežije 40 % nemocných.

Léčebná strategie spočívá především v operativě s předpokladem totální resekce, ta je však úspěšná pouze u poloviny karcinomů. Při pozitivním cytologickém nálezu z mozkomíšního moku je indikováno pooperační ozáření kraniospinální osy. Při inoperabilitě nádoru lze individuálně indikovat kurativní radioterapii. (6, 13)

3.5. Pinealoblastom

Jedná se o velice maligní nádor pineální oblasti. Může se vyskytovat v kterémkoliv věku, ale nejčastěji roste v prvních dvou dekadách života, s jasnou převahou u dětí. Prognóza onemocnění je špatná, protože již v době rozpoznání nemoci bývá prokazatelné metastazování likvorovými cestami. Při využití všech léčebných modalit se uvádí přežití v délce jednoho roku v 88 % a v délce pěti let v 58 %. (6)

U pacientů s pinealoblastomy je 10 % riziko subarachnoidálního šíření v celé kraniospinální ose. Pinealoblastom je v nové klasifikaci zařazen také do skupiny PNET tumorů. U mladších pacientů je vyšší riziko spinálního šíření a agresivního lokálního růstu.

Adjuvantní radioterapie (54–60 Gy/5x2,0 Gy/týden) je indikována po subtotálním a totálním odstraněním pinealoblastomu. Rutinní preventivní ozáření kraniospinální osy dávkou 25–35 Gy je sporným bodem. Plně indikované je u pinealoblastomů při kladném cytologickém nálezu z vyšetření mozkomíšního moku nebo v případě nejasného nálezu při MR vyšetření míšního kanálu, v jiných případech se profylaktické ozáření kraniospinální osy zvažuje individuálně. (8, 20)

3.6. Meduloblastom

Meduloblastom je nejčastější zhoubný nádor mozku v dětském věku, tvoří přibližně 15–20 % všech primárních nádorů CNS a 40 % nádorů zadní jámy lební ve

věkové skupině 0–19 let. S mírnou převahou se vyskytuje častěji u chlapců. Incidence je 0,2–0,6 onemocnění na 100 000 dětí. Ročně tak onemocní v České republice meduloblastomem přibližně 10–12 dětí. Medián věku při zjištění choroby je 9 let (0–88 let), s dvěma věkovými vrcholy mezi 2.- 4. a 6.- 8. rokem. Pouze jedna čtvrtina pacientů je v době stanovení diagnózy starší 10 let. U dospělých představuje meduloblastom asi 3 % primárních nádorů CNS. Výskyt onemocnění s věkem klesá a čtyři pětiny případů meduloblastomu u dospělých jsou diagnostikovány do 40 let věku.

Nádor většinou vychází z vermis mozečku a vrůstá do 4. mozkové komory. Meduloblastom nacházející se v mozečkové hemisféře je u dětské populace méně obvyklý, u dospělých však tvoří až 50 % případů. (23)

Mezi příznaky choroby patří ataxie, poruchy chůze a syndrom nitrolebeční hypertenze zapříčiněný obstrukčním hydrocefalem s typicky ranními bolestmi hlavy a zvracením. (6)

Podle nové klasifikace nádorů CNS se meduloblastom označuje jako PNET. Ze všech intrakraniálních nádorů má největší tendenci k metastatickému rozsevu. Metastázy se velmi řídce vyskytují i mimo CNS (hematogenní cestou), nejčastěji ve skeletu, kostní dřeni, mízních uzlinách, játrech a plicích. Zpravidla však až v závěrečné fázi progresu či relapsu choroby. Za nepříznivý faktor pro další vývoj nemoci je považován věk pod pět let. (23)

Základní metodou léčby je chirurgický zákrok s následnou radioterapií a to jak samostatnou, tak v kombinaci s chemoterapií. Asi u čtvrtiny pacientů je v období po operaci ponechán ventrikuloperitoneální shunt ke snížení hydrocefalu. Při ozařování se na oblast zadní jámy lební udává aplikovaná dávka 54–55 Gy a na oblast kraniospinální osy dávka 30–36 Gy. Chemoterapie má význam spíše u dětských pacientů. (20)

3.7. Anaplastický meningeom

Meningeom může být jak benigní, tak i maligní. Maligní anaplastický meningeom je mezodermálního původu a vyrůstá z mozkových plen. Tato zhoubná forma nádoru představuje asi 7 % všech meningiomů. Průměrný věk nemocných se pohybuje nad 50 lety. Charakteristický je rychlý, invazivní růst do mozkové tkáně.

Klinický obraz je nejistý, ale až u 30 % nemocných je příznakem epileptický záchvat. (1, 12)

V diagnostice se uplatňuje především CT a MR vyšetření, u obou modalit se po aplikaci kontrastní látky výrazně sytí. Prokazatelnou exogenní příčinou je radiace, za pravděpodobnou, ale neprokázanou příčinu lze považovat předchozí úraz hlavy. Průměrná délka přežití je méně než dva roky. (6, 20)

Základní léčebnou modalitou je chirurgická resekce. Radioterapie je indikována u nedostatečně odstraněných, nebo inoperabilních nádorů. PTV je určen lůžkem tumoru (nebo jeho objemem) s bezpečnostním lemem 1–1,5 cm. Standardní frakcionací pět krát 1,8–2 Gy za týden se doporučuje aplikovat dávku 50–54 Gy (po operaci) nebo v případě inoperabilního tumoru dávku 56–60 Gy. (20)

3.8. Maligní lymfom

Mozkové lymfomy mohou být primární, které v drtivé většině pocházejí z B – buněk, nebo sekundární, zde se jedná o metastazování v rámci systémového postižení. Primární lymfomy mají podstatně horší prognózu. Výskyt primárního mozkového lymfomu je 1–2% všech mozkových tumorů. Rizikovým faktorem je oslabení obranyschopnosti, ať už jde o nemocné s chorobou AIDS, jedince s vrozenou formou imunodeficitu nebo pacienty s posttransplantační imunosupresivní léčbou. Vyskytuje se však i u jedinců s normálním stavem imunity. Průměrný věk začátku nemoci je 53–57 let, přičemž u imunodeficitních pacientů je věk počátku nižší, a to v průměru 31–35 let. (5, 6)

Symptomy jako: neurologické deficity (např. paréza, plegie), různé poruchy zraku, postupné změny osobnosti a příznaky zvýšeného intrakraniálního tlaku se mohou vyvíjet týdny až měsíce. K dalším příznakům se řadí epileptické záchvaty, bolesti hlavy, zmatenost a letargie. Zhruba 5–20% nemocných má nejdříve oční příznaky – uveitidu. (6, 9)

Úloha chirurgické terapie se omezuje na diagnostickou stereotaktickou biopsii. Operace za účelem resekce se vzhledem k senzitivitě nádoru k ostatním léčebným modalitám neuplatňuje. (12)

Obvyklým standardem léčby je kombinace chemoterapie a radioterapie. Touto léčebnou strategií dosahuje kompletní remise 30–87 % pacientů. Pětileté celkové přežití se pohybuje mezi 30–50 %. (9)

Chemoterapie je základní metodou léčby primárního lymfomu. Jako cytostatikum se používá nejčastěji preparát metotrexát. Tento léčebný prostředek má průměrnou schopnost pronikat přes hematoencefalickou bariéru, proto se podává ve vysokých dávkách. Jeho výhodou je i možnost aplikace intratekální, jež se uplatní při nálezů lymfomových buněk v likvoru. Příznivý efekt mají také kortikosteroidy, a to díky svému antiedematóznímu a onkolytickému působení. (5, 9)

Primární lymfom CNS je nádor velmi citlivý na ozáření. Aktuálním standardem je WBRT. Účinné dávky záření se pohybují v rozmezí 24–36 Gy ve 12–18 frakcích. V případě nádorové pozitivivity mozkomíšního moku má ozáření kraniospinální osy za následek významné zvýšení morbidity pacienta bez prokazatelného zvýšení parametru přežití. Samostatná radioterapie je jen vzácně kurativní. Medián přežití po samotném ozařování je 10–18 měsíců. (9, 12)

3.9. Germinom

Germinální nádory se vyskytují v pineální oblasti (50–60 % případů) a supraselárně (30–35 % případů). Jde o vzácný nádor postihující děti a adolescenty s mediánem výskytu 12–15 let. Podle lokalizace způsobují hydrocefalus, nitrolební hypertenzi, poruchy zraku, typickým příznakem je i pubertas precox. Histologicky se germinomy podobají nádorům varlat. Nádory z germinálních buněk mohou produkovat biochemické markery alfa-1-fetoprotein a choriogonadotropin. Sledování hladiny těchto markerů má svůj význam při průběhu léčby i při následném dlouhodobém poléčebném sledování pacienta. (3, 6, 20)

Nemocní s germinálními nádory CNS se ve většině případů neoperují. Chirurgická intervence spočívá pouze v histologické verifikaci nemoci stereotaktickou biopsií. U germinomů je 10 % riziko kraniospinálního šíření. V případě germinomů CNS je zkoušena v klinických studiích i vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací kostní dřeně. Rutinní profylaktické ozáření kraniospinální osy (25–35 Gy) je spornou otázkou. Plně indikované je při kladném cytologickém nálezů z

vyšetření mozkomíšního moku nebo v případě nejasného nálezu při MR vyšetření míšního kanálu. Při supraselárním umístění germinomu se popisuje vyšší riziko spinálního šíření nemoci (30–37 %) než při umístění nádoru v pineální oblasti (6–10 % riziko leptomeningeální diseminace). Indikace adjuvantní radioterapie (46–50 Gy standardní frakcionací) je obdobná jako u pinealocytomů, při určování cílového objemu je vhodné zvážit ozáření celého komorového systému. (20)

3.10. Mozkové metastázy

Díky pokroku v diagnostice a terapii nádorových onemocnění, které vedou k prodloužení přežití pacientů, dochází k nárůstu výskytu metastáz mimo primární lokalitu tumoru. Mozkové metastázy se vyskytují až u 20–40 % dospělých pacientů s maligním onemocněním. U pacientů dětského věku s metastatickými solidními nádory je postižení mozku vzácné. Vyšší tendence k metastatickému rozsevu do mozku je pozorováno u melanomů 75 %, testikulárních nádorů 60 % a karcinomů plic 35 %.

Vzhledem k vyššímu výskytu bronchogenního karcinomu v populaci jsou nejčastěji nalézány mozkové metastázy z plic (až v 50 %), u žen převažují nádory prsu (až 20 %). Dále jsou četné metastázy melanomu, karcinomu ledviny a nádorů gastrointestinálního traktu. Metastatický rozsev se děje nejčastěji cestou hematogenní, méně často přímým prorůstáním, nebo podél míšních kořenů a cestami likvorovými.

Nitrolebeční metastázy jsou desetkrát častější než primární mozkové tumory. Místa častého výskytu tvoří rozhraní bílé a šedé hmoty, kde nejčastěji dochází k zachycení tumorózních mikroembolů, zejména v oblastech jednotlivých povodí mozkových tepen. Asi 60–70 % všech CNS metastáz postihuje mozek, naproti tomu postižení leptomening, kalvy či dury je méně časté. V oblasti páteře jsou nejčastěji postiženy obratle, jejichž komprese může způsobovat kořenové či míšní postižení. V mozku se až 80 % metastáz se nachází supratentoriálně. Infratentoriální lokalizace metastáz je častější u karcinomů prsu, kolorektálních karcinomů a tumorů z oblasti malé pánve. Přibližně u 10 % pacientů je metastatické postižení mozku prvním projevem generalizovaného onemocnění, v tomto případě se nejčastěji jedná o bronchogenní karcinom, karcinom ledviny nebo kolorektální karcinom.(11, 15)

Klinické příznaky mozkových metastáz vznikají v důsledku lokálního poškození mozkové tkáně anebo zvýšeného nitrolebního tlaku. Z počátečních příznaků je nejčastější motorický deficit (68 %), bolest hlavy (53 %), zvracení, kognitivní deficit (31 %), městnavá papila (26 %), ataxie (20 %), epileptické záchvaty (15 %). Mnohočetné mozkové metastázy mohou napodobovat demenci. Celkové příznaky jsou způsobeny hlavně nitrolební hypertenzí. Bolest hlavy se vyskytuje zejména u metastáz infratentoriální lokalizace až u 80–85 % pacientů, při supratentoriální lokalizaci jen u jedné třetiny nemocných. Zvracení se objevuje až u jedné třetiny pacientů a obvykle souběžně s bolestí hlavy. Může být náhlé, bez předchozí nevolnosti, často po ránu. Psychické změny vznikají následkem nitrolební hypertenze nebo dysfunkcí určitých mozkových struktur. Může se jednat o změny osobnosti, pseudoeuforické jednání, apatii, snížení intelektových schopností, změny povahy, pokles pracovní výkonnosti, přecitlivělost. (15)

Medián přežití pacientů s mozkovými metastázami je 4–6 měsíců. Pacienti se solitární metastázou v mozku a s primárním nádorem v remisi se však mohou dožít mnohem déle, pokud je jejich onemocnění řádně léčeno. Solitární metastáza vyžaduje chirurgickou resekci či radiochirurgii. Medián přežití potom může dosahovat až 40 týdnů. Radioterapie má v léčbě mozkových metastáz své nezastupitelné místo. Nemocní s mozkovými metastázami, kteří nejsou léčeni (s příznaky), mají medián přežití asi 1 měsíc, zatímco pacienti s ozářením celého mozku se dožívají 3–6 měsíců. Při WBRT je možno použít různých režimů např. 20 Gy v 5 frakcích, 30 Gy v 10 frakcích, nebo 40 Gy ve 20 frakcích, přičemž výsledky nejsou zásadně rozdílné. Hlavním cílem WBRT je zmírnění nebo odstranění příznaků (bolesti hlavy, motorické ztráty, poruchy mentálních funkcí). Dočasného zlepšení lze dosáhnout u 70–90 % nemocných. (21)

Závěr

Tato přehledová bakalářská práce se zabývá shrnutím dosud publikovaných poznatků o nádorech CNS a metodách jejich léčby.

Prvním cílem práce bylo předložit poznatky o obecné charakteristice těchto nádorů. Nádory CNS jsou skupinou nádorů velmi různorodou. Liší se histologickým původem, stupněm diferenciací, lokalizací v CNS, schopností metastazovat a v neposlední řadě svou rychlostí růstu a agresivitou. Příčina jejich vzniku není zcela jasná, je však známo mnoho faktorů, které se na vzniku tohoto onemocnění mohou podílet. Nádory se projeví zejména bolestmi hlavy, syndromem nitrolební hypertenze, hydrocefalem a časté jsou i epileptické záchvaty. Rozpoznat toto onemocnění je vzhledem k dostupnosti moderních zobrazovacích metod víceméně neproblematické.

Druhým stanoveným cílem bylo uvést možné metody léčby. Jako metoda první volby se uplatňuje chirurgická léčba. Radioterapie je též nedílnou součástí komplexní léčby nádorů CNS. V příslušné podkapitole byly popsány jednotlivé ozařovací techniky zevní radioterapie, metody stereotaxe, částicové terapie i brachyterapie. Chemoterapie se uplatňuje jen u některých typů nádorů CNS.

Třetím, a posledním cílem práce bylo popsat nejčastější zhoubné nádory CNS a jejich adekvátní léčbu. Jednotlivé nádory mají své léčebné postupy, které se mohou v mnohém lišit. Na prognóze nemoci se podílí věk a celkový stav nemocného, umístění nádoru a jeho grading. Obecně je však prognóza zhoubného onemocnění CNS nepříznivá. U dospělých se nejčastěji vyskytují nádory astrocytární řady, u dětí dominuje meduloblastom.

Literatura a prameny

1. ADAM, Zdeněk a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Vyd. 1. Praha: Grada Publishing, 2002. 604 s. ISBN 80-7169-792-3.
2. ADAM, Zdeněk et al. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. 1. vyd. Praha: Galén, 2010. 417 s. ISBN 978-80-7262-648-9.
3. BAJČIOVÁ, Viera a kol. *Nádory adolescentů a mladých dospělých*. 1. vyd. Praha: Grada, 2011. 363 s. ISBN 978-80-247-3554-2.
4. FADRUS, Pavel, et al. Intrakraniální nádory -diagnostika a terapie. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, roč. 12, č. 7-8, s., [cit. 2014-02-19]. Dostupné z: <<http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/07/10.pdf>>. ISSN 1803-5256.
5. KOPAL Aleš, EHLER Edvard, KERÉKES Zoltán, MRKLOVSKÝ Milan. Primární lymfom mozku. *Neurologie pro praxi*. 2010, roč. 11, č. 2, s. 129-132. [cit. 2014-03-05]. Dostupné z: <<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2010/02/14.pdf>>. ISSN 1803-5280.
6. KOZLER, Petr et al. *Intrakraniální nádory*. 1. vyd. Praha: Galén: Karolinum, 2007. 277 s. ISBN 978-80-7262-452-2.
7. LAKOMÝ Radek, BURKOŇ Petr, BURKOŇOVÁ Veronika, JANČÁLEK Radim. Nové možnosti léčby glioblastoma multiforme. *Klinická onkologie*. 2010, roč. 23, č. 6, s. 381-387. [cit. 2014-02-20]. Dostupné z: <<http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/159/3699.pdf>>. ISSN 1802-5307.
8. Masarykův onkologický ústav. *Diagnosticko-léčebné protokoly*. [cit. 2014-03-02]. Dostupné z : <<http://www.mou.cz/diagnosticko-lecebne-protokoly/t2085>>.
9. MÓCIKOVÁ Heidi. Primární lymfom centrální nervové soustavy. *Onkologie*. 2013, roč. 7, č. 3, s. 127-128. [cit. 2014-03-07]. Dostupné z: <<http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2013/03/06.pdf>>. ISSN 1803-5345.
10. NEKULA, Josef. Algoritmus vyšetřování zobrazovacími metodami u nádorů mozku, páteře a páteřního kanálu. *Neurologie pro praxi*. 2003, Roč. 4, č. 5, s. 229-235. [cit. 2014-02-19]. Dostupné z:

- <<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2003/05/03.pdf>>. ISSN 1803-5280.
11. NESTRAŠIL Igor. Neurologické projevy systémových maligních nádorů. *Neurologie pro praxi*. 2005, Roč. 6, č. 1, s. 21-24. [cit. 2014-03-07]. Dostupné z:
<http://www.neurologiapreprax.sk/index.php?page=pdf_view&pdf_id=1795&magazine_id=3>. ISSN 1803-5280.
 12. NOVOTNÝ, Jan a kol. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2012. 531 s. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2663-5.
 13. PAVELKA Zdeněk, ZITTERBART Karel. Nádory plexus choroideus u dětí a adolescentů. *Onkologie*. 2010, roč. 4, č. 5, s. 315-317. [cit. 2014-03-05]. Dostupné z: <<http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/05/08.pdf>>. ISSN 1803-5345.
 14. PETRUŽELKA, Luboš a KONOPÁSEK, Bohuslav. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2003. 274 s., [5] s. obr. příl. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0395-0.
 15. POSPÍŠILOVÁ Markéta, KOHOUTEK Milan, ZÁBOJNÍKOVÁ Michaela. Současný stav a perspektivy léčby mozkových metastáz. *Neurologie pro praxi*. 2011, roč. 12, č. 5, s. 348-351. [cit. 2014-03-07]. Dostupné z: <<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2011/05/12.pdf>>. ISSN 1803-5280.
 16. PROTON THERAPY CENTER. *Protonová léčba*. [cit. 2014-04-01]. Dostupné z: <<http://www.ptc.cz/protonova-lecba/>>.
 17. REGULIM Štefan, LIPINA Radim, HRBÁČ Tomáš. Neurochirurgická léčba mozkových nádorů. *Onkologie*. 2011, roč. 5, č. 2, s. 72-74. [cit. 2014-02-20]. Dostupný z: <<http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/02/03.pdf>>. ISSN 1803-5345.
 18. RŮŽIČKA Josef. Nechirurgická terapie maligních gliomů. *Onkologie*. 2011, roč. 5, č. 2, s. 75-76. [cit. 2014-04-02]. Dostupné z: <<http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/02/04.pdf>>. ISSN 1803-5345.
 19. ŠIMONOVÁ Gabriela, LIŠČÁK Roman. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie gama nožem. *Onkologie*. 2011, roč. 5, č. 2, s. 77-82. [cit. 2014-04-

- 01]. Dostupné z: <<http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/02/05.pdf>>. ISSN 1803-5345.
20. ŠLAMPA, Pavel et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
21. VODVÁŘKA Pavel. Radioterapie a chemoterapie zhoubných nádorů centrálního nervového systému. *Neurologie pro praxi*. 2003, Roč. 4, č. 5, s. 242-248. [cit. 2014-03-18]. Dostupné z: <<http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2003/05/05.pdf>>. ISSN 1803-5280.

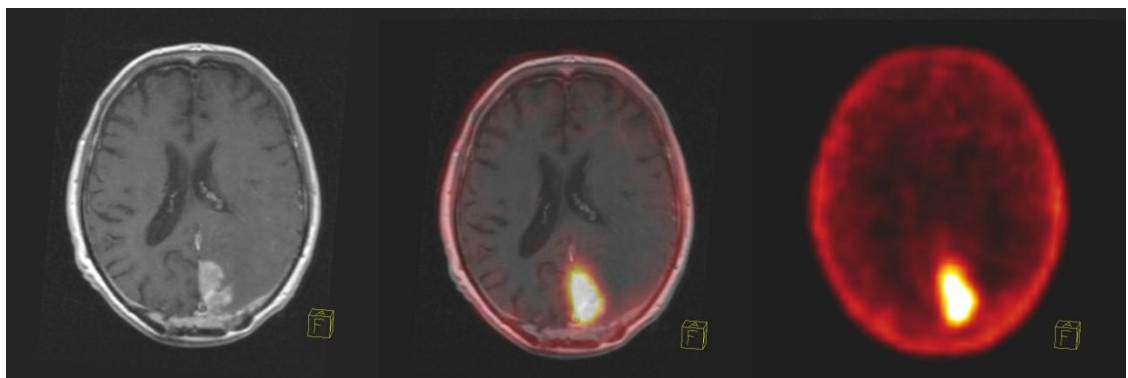
Seznam zkratek

^{18}F -FLT	fluorodeoxythymidin
3D	trojrozměrný
5-ALA	5 - aminolevulová kyselina
^{60}Co	kobalt 60
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome, syndrom získaného imunodeficitu
BMČ	Bibliografica medica Čechoslovaca
cm	centimetr
CNS	centrální nervová soustava
CT	Computed Tomography, výpočetní tomografie
CUSA	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator, ultrazvukový aspirátor
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DVH	Dose Volume Histogram, dávkově-objemový histogram
Gy	Gray
HEB	hematoencefalická bariéra
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy, radioterapie s modulovaným svazkem záření
Mev	megaelektronvolt
mm	milimetr
MR	Magnetic Resonance, magnetická rezonance
PET	pozitronová emisní tomografie
PNET	primitivní neuroektodermální tumor
PTV	Planning Target Volume, plánovací cílový objem
tj.	to je

tzv.	takzvaně
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy, ozáření celé mozkovny
WHO	World Health Organisation, Světová zdravotnická organizace

Přílohy

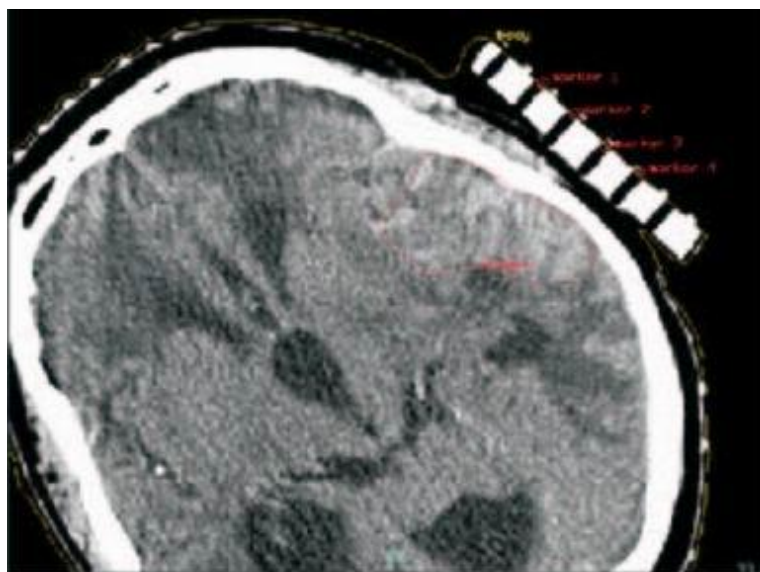
Obr. 1



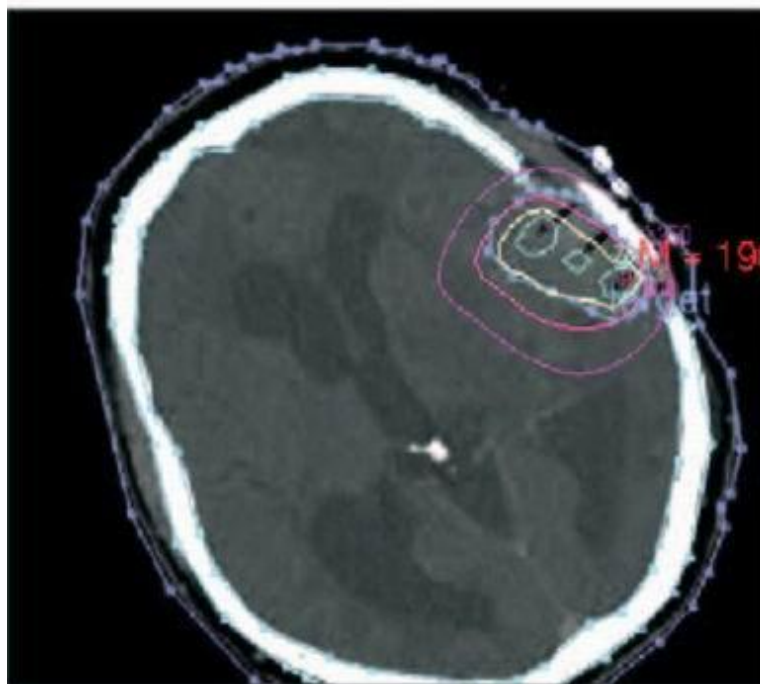
^{18}F -FLT PET – fúze s MR u pacienta s mozkovou metastázou bronchogenního karcinomu

Zdroj:< <http://pfyziollfup.upol.cz/castwiki2/?p=8206>>

Obr. 2



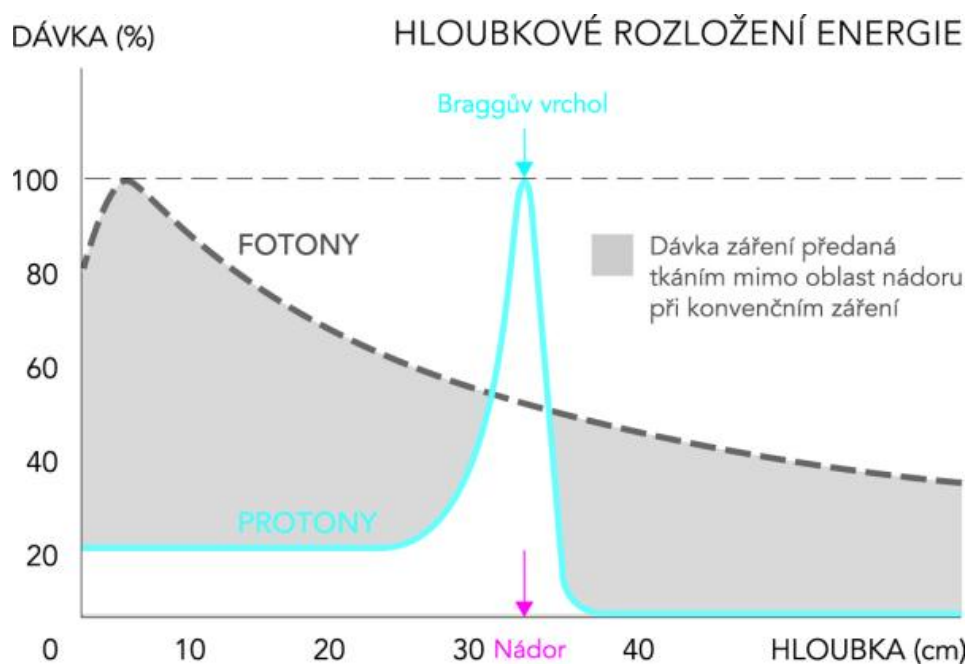
a)



Intersticiální brachyterapie mozku

Zdroj: <<http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/932/>>

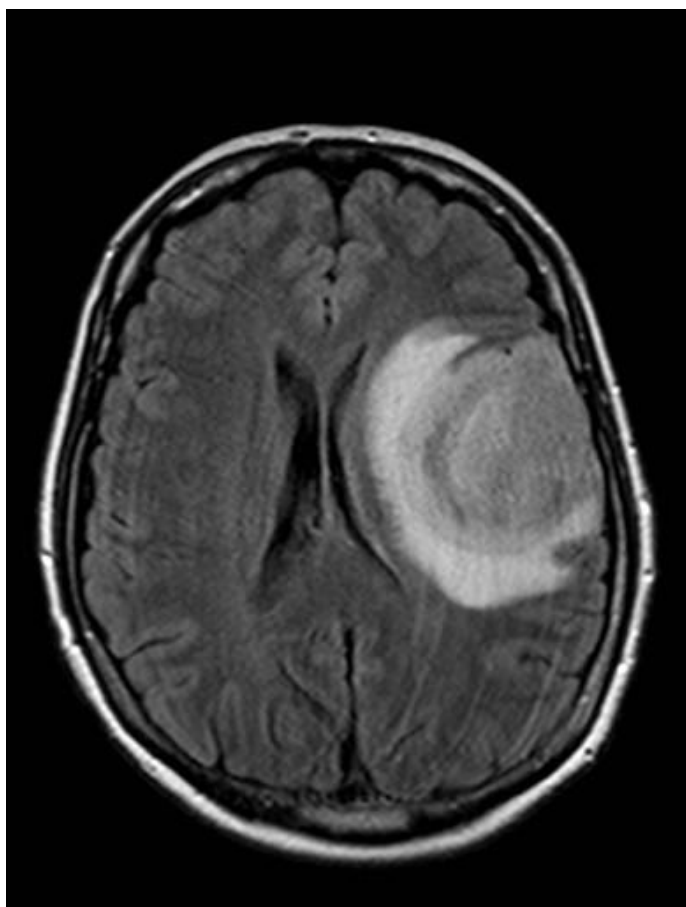
Obr. 3



Hloubkové rozložení energie pro jednotlivé druhy ionizujícího záření

Zdroj: <<http://www.ptc.cz/protonova-lecba/princip-lecby/>>

Obr. 4



MR vyšetření, multiformní glioblastom

Zdroj: <<http://pfyziolfup.upol.cz/castwiki/?p=2036>>