



LIGA PROTI RAKOVINĚ
PRAHA

Obecné informace pro pacienty

NÁDORY

centrální nervové soustavy

MUDr. FERDINAND TŘEBICKÝ

Vydala Liga proti rakovině Praha
Na Truhlářce 100/60, 180 81 Praha 8
Tel./fax: 224 919 732
Tel. nádorová linka: 224 920 935
Číslo účtu: 8888 88 8888/0300
e-mail: lpr@lpr.cz • <http://www.lpr.cz>

**BROŽURA
JE NEPRODEJNÁ**



Česká pošta



NÁDORY

centrální nervové soustavy

**Průvodce pro pacienta
k pochopení problematiky nádoru mozku a míchy,
jeho symptomatologie, fyziologie, diagnostiky,
léčby a nežádoucích účinků léčby**

MUDr. Ferdinand Třebický
(Ústav radiační onkologie I. lékařské fakulty UK Praha
a Nemocnice Na Bulovce Praha)

OBSAH

Úvodem /5

I. Centrální nervová soustava, co to znamená /5

II. Struktura mozku /5

III. Nádory mozku /8

IV. Nejčastější typy nádorů mozku /8

V. Příznaky nádorového onemocnění mozku /12

VI. Diagnostika nádorového onemocnění /14

VII. Léčebné metody v neuroonkologii /16

VIII. Nežádoucí účinky léčby /20

IX. Principy podpůrné léčby /20

ÚVODEM

Průvodce je vytvořený pro lepší pochopení nádoru mozku, jeho symptomů, diagnostiky, léčby a nežádoucích účinků léčby.

Mozkový nádor je definovaný jako abnormální nebo nekontrolovatelný růst buněk nervové tkáně mozku nebo míchy. Lze je dělit na nádory benigní (nezhoubné) a maligní (zhoubné). Lokalizace, byť nezhoubného nádoru v mozku nebo v míše, se svými projevy růstu může být pro pacienta nebezpečná.

Mozek naléhá na kostěné struktury spodiny lební a kostí lebky, mícha je uložena v míšním kanálu, který je obestavěný kostní strukturou obratlů. Růst nádoru má za následek tlak nervové tkáně na kostní struktury s projevy zánětu a otoku mozkové tkáně. Z tohoto důvodu je zahájení onkologické komplexní léčby nutné bez nevhodných časových odkladů.

Nádor uložený v tkáni mozku nebo míchy je nazýván primárním mozkovým nebo míšním nádorem. Velmi často je mozková tkáň nebo míšní tkáň zasažena ložisky (metastázami) z jiných oblastí, např. plíce, prs, ledvina, ...pak tato ložiska nazýváme sekundárními (metastatickými) ložisky mozku.

Příčiny vzniku nádoru nervové tkáně v mozku a míše nejsou do současné doby příliš známé, chování těchto nádorů je nutné vždy považovat za nádory s agresivním chováním a vážnými důsledky na prognózu pacienta a jeho kvality života.

I. CENTRÁLNÍ NERVOVÁ SOUSTAVA, CO TO ZNAMENÁ

Centrální nervová soustava se skládá z řídicí jednotky mozku a míchy a z periferní nervové soustavy. Mozek a mícha jsou pro tělo a organismus člověka důležitým řídicím orgánem, který vysílá řídicí podměty k pohybu a přijímá a zpracovává podměty z periferie dodané prostřednictvím periferních nervů. Mozek umožňuje člověku schopnost myšlení s možnostmi projevit své myšlenky mluveným nebo psaným slovem, případně pohybovou artikulací, včetně emočních projevů (veselost, smutek, pláč, vztek) a má možnost uchovávat tyto podměty v paměti a s těmito podměty uloženými v paměti pracovat. Periferní nervová soustava slouží k přenosu informací vyslaných z mozku do cílových struktur a vede zpětné informace z cílových struktur jako zpětnovazebnou kontrolu k vyhodnocení nebo vede informace z periferních receptorů do příslušných center mozku, kde jsou zpracovány.

II. STRUKTURA MOZKU

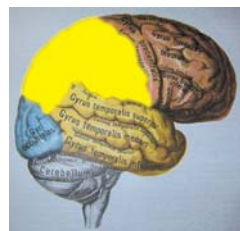
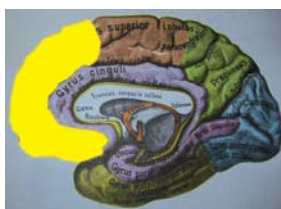
Mozek je tvořený ze dvou mozkových polokoulí (hemisfér), které jsou uloženy v kostěné schránce, lebce. Je krytý mozkovými obaly (plenami) a je jej možné rozdělit na tři hlavní části: velký mozek, mozeček a mozkový kmen. Velký mozek je oddě-

lený od mozečku vazivovou strukturou (tentorium cerebelli), která se upíná z vnitřní stěny týlní kosti do kostěného rozhraní přední a střední jámy lební (clivus) a uložení mozkových nádorů tak rozděluje dle jejich uložení na nádory nad tentoriem (supratentoriální) a pod tentoriem (infratentoriální).



Velký mozek je tvořen dvěma symetrickými polokoulemi, které mezi sebou komunikují úzkým nervovým svazkem (corpus callosum). Každá velká polokoule se skládá z laloků čelního, temenního, spánkového a týlního. Na povrchu polokoule se nachází mozková kůra, kde jsou uložena jednotlivá centra (pohyb, čítí, paměť, sensorické orgány). Pod kůrou je bílá hmota mozku, kterou tvoří nervové buňky a jejich vlákna vedoucí informace z kůry do center syntézy (basální ganglia – BG) a dále do míchy a periferních nervů. Svazky nervových vláken vedoucí informace jsou nazývány jako nervové trakty.

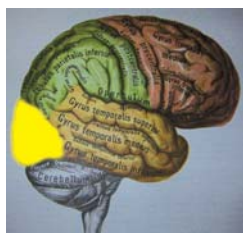
Čelní lalok má odpovědnost za chování člověka, jeho chápání, řeč a chtěné pohyby. Řídí i projevy mimických svalů při zatížení paží, rukou, pánve, dolních končetin a nohou.



Temenní lalok je především zodpovědný za příjem a zpracování informací přicházejících z kožních a svalových receptorů, má zodpovědnost též za vnímání chuti. Jsou zde centra pro řízení schopností psát, jazyky, matematické funkce, pohyb, slovní a mimoslovní paměť.

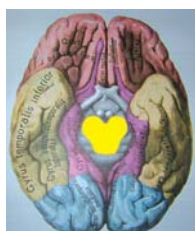
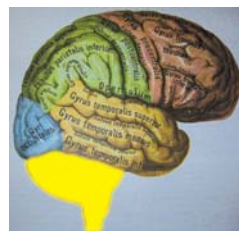
Spánkový lalok má zodpovědnost za vnímání zvukových podmětů, vnímání řeči, projev mluveného a psaného slova a za vnímání čichových podmětů. Levý spánkový lalok řídí sluch, čich, vyhodnocuje informaci a paměť, určuje osobnostní vlastnosti a sexualitu osobnosti. Pravý vyhodnocuje zvukové informace a podměty podané nonverbálně (malováním), určuje osobnostní vlastnosti a sexualitu.





Týlní lalok má zodpovědnost za vnímání zrakových podmětů. Organizuje podmíněty čteného a psaného slova, identifikaci barev, vyhodnocuje význam slova a objektů, lokalizuje pohybující se objekt.

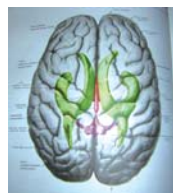
Mozeček je uložený pod velkým mozkem, je dělený na dvě polokoule a je uložený nad mozkovým kmenem. Jeho hlavní funkcí je udržení rovnováhy, držení těla a koordinace pohybů. Má na starosti i mimovolní a nechtěné pohyby. Jeho řízení je podvědomé a mimovolní (reflexní pohyby).



Mozkový kmen se dělí na Varolův most (pons Varoli) a střední mozek. Je spojnicí mezi velkým mozkem a míchou. Ve Varolově mostu a prodloužené míše jsou uložena veškerá centra k řízení krevního tlaku, aktivité srdce a centra řídící dechovou frekvenci, řídí spánek. V oblasti prodloužené míchy dochází i ke křížení traktů vedoucích podměty pro pohyb (pyramidové dráhy). Střední mozek se podílí na udržení rovnováhy a jsou zde uložena centra pro zrakové a sluchové podměty. Řídí i schopnost polykání.

Komorový systém mozku

Systém komor mozku vzniká v embryonálním období. Je tvořen dutinami vyplněnými cerebrospinalním mokem (likvorem). Likvorová tekutina v mozku tvoří jednak funkci nárazníku při prudkých pohybech, ale jeho hlavní funkce je metabolická. Likvor je tvořen v komorových plexech a vstřebává se v oblasti sagitálního sinu. Celkově se obmění za 6–8 hodin. Komorový systém je tvořen nepárovou III. dutinou uzavřenou mezi strukturami thalamu a hypothalamu, IV. nepárovou komorou, u níž strop tvoří mozeček a která je obklopená strukturou mozkového kmene a párovými postranními komorami. Komory mezi sebou vzájemně komunikují.



III. NÁDORY MOZKU

Nádor lze primárně definovat jako tkáň rostoucí z buněk příslušného orgánu nebo podpůrné tkáně orgánu. Jeho růst je expanzivní, vytváří tlak na okolní struktury orgánu, ze kterého vychází. Rostou-li ohraničeně, bez destrukce okolních tkání a bez známek šíření cévní cestou nebo cestou likvoru, označujeme je jako nádory **benigní (nezhoubné)**. Jejich agresivita bývá nízká, avšak mohou ohrožovat nemocného svými projevy tlaku na životně důležitá centra. Jsou zejména dominantní pro pacienty mladších věkových skupin. Jejich symptomatologie bývá většinou dlouhodobě nemá, prvními příznaky může být až epileptická ataka. Riziko zvratu benigního nádoru záleží na velikosti nádorového objemu a množství změn v genomu nádorových buněk (delece – ztráta částí chromozomu nebo translokace – připojení odlomené části chromozomu na jiný, schopnost navýšit množství růstových receptorů na buněčné stěně nebo porucha bodů kontrolujících přenos informace z růstových receptorů do jádra buňky k jejímu dělení). Nádory, které výše uvedené změny prokazují, mají nekontrolovatelný buněčný růst, mají nekontrolovatelnou tvorbu patologických cév, rostou-li invazivně do svého okolí a mají-li schopnost zakládat dceřiná ložiska (metastázy), jak cévní, tak likvorovou cestou, označujeme jako **nádory maligní**. Incidence (četnost) nádorových onemocnění mozku v populaci není vysoká, jedná se o incidenci 7×10^5 obyvatel. Vyšším věkem (mezi 45. rokem pro ženy a 49. rokem pro muže) se zvyšuje zejména incidence pro maligní onemocnění až na hodnotu 19×10^5 .

IV. NEJČASTĚJŠÍ TYPY NÁDORŮ MOZKU

A. Neuroepiteliální nádory mozku

Dysembryonální nádor mozku (DNET) je nádor, který je tvořen smíšenou tkání z gliálních buněk mozku (astrocyty a oligodendrocyty). Nejčastěji je zachycen u pacientů ve věkové skupině do 25 let. Projevuje se velmi pomalým lokálním růstem a jeho léčba je zásadně chirurgická. Pacienti musí být sledováni. Nádor může vstoupit do maligního zvratu a může generalizovat likvorovou cestou.

Astrocytární nádory

- Astrocytom pilocystický (gr. I) je nádor detekovaný u mladých pacientů, jeho růst je velmi pomalý. Léčba je řízena dle obtíží pacienta, epileptologie nebo neurochirurgie, vždy je nutné znát histologickou povahu nádoru.
- Astrocytom difusní (gr. II) je již nádor pomalu rostoucí, postihuje pacienty mezi 2.–3. věkovou dekádou. Jeho ohraničení již není přesné, nemá projevy patologické krve tvorby na zobrazovacích vyšetřeních. Malignizace nádoru závisí na jeho velikosti a zejména na věku nemocného. Přítomnost gemistocytárních buněk mluví většinou o riziku zvratu nemoci do maligní povahy.

- Astrocytom anaplastický (gr. III) je nádorem difusně rostoucím, má již znaky invazivního růstu a patologické tvorby cév. Postihuje pacienty jak z mladých věkových skupin, tak pacienty středního a vyššího věku. Prognostika nemocného závisí na velikosti nádoru, jeho uložení, rozsahu neurochirurgické resekce a následné komplexní onkologické léčbě. Celková doba do progresu nemoci (DFS) se pohybuje mezi 24–60 měsíci.
- Glioblastom (gr. IV) je nejagresivnější variantou nádorů z gliálních buněk. Splňuje veškerá kritéria zhoubného onemocnění. Prokazuje se invazivním růstem, novotvorbou patologických cév, je schopný generalizovat intrakraniálně, zejména cévní cestou. Doba do progresu je závislá na celkovém stavu nemocného, neurologickém poškození a rozsahu komplexní onkologické léčby. DSF i celkové přežití nemocného (OS – overall survival) se pohybuje mezi 12–22 měsíci. OS ovlivňujícím faktorem je přítomnost proteinu zodpovědného za opravu poškozené DNA (MGMT – O⁶ – methylguanine – DNA – methyltransferáza). Jeho přítomnost pozitivně ovlivňuje délku přežití pacienta.

Oligodendroglální nádory

Incidence nádorů z oligodendroglíí (buňky zodpovědné za tvorbu nervových pochev – myelinu) je velmi nízká, pohybuje se v úrovni 6×10^5 obyvatel a tyto nádory postihují veškeré věkové skupiny obyvatelstva. Na zobrazovacích technikách vyšetření jsou velmi často detekovány jako jasně ohraničená nádorová masa (mass-effect). Jeho varianty jsou

- Oligodendrogliom (gr. II) je difusně rostoucí nádorová masa. Jeho růst je velmi pozvolný. Je vždy nutné znát jeho tkáňovou povahu (histologii) a je vhodné znát cytogentický znak ztráty krátkých ramen 1. chromozomu (1p) a dlouhých ramen 19. chromozomu /del (1p19q)/. Přítomnost této chromozomové aberace, alespoň 1p, pozitivně ovlivňuje jak léčebnou odpověď, tak délku přežití pacienta.
- Anaplastický oligodendrogliom patří do skupiny agresivních nádorů mozku. Jeho léčba musí být komplexní onkologická, celkové přežití pacientů se pohybuje v rozmezí 24–72 měsíců.
- U smíšených nádorů – oligoastrocytární gliomy – je jejich biologické chování a odpověď na léčbu závislé na poměru zastoupení struktur gliálních buněk a přítomnosti sledovaných znaků (MGMT a chromozomové aberace 1p a 19q).

Nádory ependymálních buněk

Nádory vycházející z ependymálních buněk plexů komor a jejich nejčastějším příznakem jsou projevy tlaku na komorový systém mozku nebo z tlaku nádorové masy na míšňí strukturu. Jeho nejčastější varianty jsou

- Ependymom celulární, papilární (gr. II) – jeho projevy jsou popsány výše a léčba spočívá vždy v neurochirurgickém odstranění. Vždy je nutné vyšetřit míšňí kanál zobrazovacími technikami a vyloučit jeho rozsev likvorem do míšňího kanálu.

- Ependyomom anaplastický (gr. III) – jeho chování je srovnatelné s projevy vysokostupňového gliálního nádoru a tento nádor vyžaduje vždy onkologickou komplexnost. Může generalizovat, zejména likvorovými cestami.

Nádory chorioidálního plexu

Jedná se o velmi vzácné nádory, které vyrůstají z plexů komor zodpovědných za obnovu likvoru v komorách. Vyskytují se ve variantě benigní (papilom), jeho léčba je pouze chirurgická, a ve variantě maligní (papilokarcinom), vyžadující komplexní onkologický přístup. Jejich výskyt je zejména do 18. roku života.

Nádory pineální žlázy

Jsou to nádory vyrůstající z pineální žlázy (produkce hormonu řídící tvorbu melatoninu). Příznaky mají velmi pozvolný nárůst, velmi častá je porucha jednostranného postižení IV. hlavového nervu (pacientovi padá horní víčko nebo se nedokáže jedním okem podívat nahoru a má dvojitě vidění). Benigní varianta je pinealocytom, řešený vždy neurochirurgicky, jeho maligní varianta patří do skupiny PNET nádorů.

Primitivní neuroectodermální nádory (PNET)

Do této skupiny patří nádory vždy s vysokou agresivitou, postihující pacienty ve věku 0–25 let se schopností cévní i likvorové generalizace. U 10 % pacientů dochází k projevům extrakraniální generalizace (mimo lebku), zejména do oblasti krčních uzlin. Doba do progresu se pohybuje v rozmezí 12–24 měsíců, pouze 3 % pacientů se dožívá 5 let po komplexní onkologické léčbě. Lokalizace nádorů je většinou infratentoriální s bouřlivými příznaky z tlaku na kmen mozku a IV. mozkovou komoru, případně dalšími projevy poruch funkce hlavových nervů, zejména n. VII (n. facialis) s poklesem ústního koutku na straně nádorového uložení a tlaku. Prognóza pacientů závisí zejména na radikalitě neurochirurgického výkonu, rozsahu nemoci a přítomnosti onkogenů zodpovídajících za kvalitu buněčného dělení (p53, c-myc). Do této skupiny patří

- primitivní neuroectodermový nádor,
- ependyoblastom,
- pinealoblastom,
- nádory zárodečných buněk z pineální oblasti,
- meduloblastom,
- neuroblastom.

Nádory mozkových nervů

Nejčastěji se jedná o benigní formy vycházející z mozkových nervů (optický nebo sluchový nerv), svým růstem mohou pacienta omezovat ve schopnosti čítí postiženým orgánem. Nejčastějšími variantami jsou neurinom a neurofibrom. Léčbu vždy posuzuje neuroonkologický tým.

Nádory mozkových obalů

Nádory vyrůstají z tkáně obalů mozku a jejich příznaky jsou vždy dané tlakem na příslušné struktury mozkové tkáně nebo míchy. Varianty nádorů jsou

- Meningiom (gr. I) – pomalu rostoucí nádor, jeho léčba je zásadně neurochirurgická, při neurochirurgické nedostupnosti a velikosti do max. průměru 30 mm lze užit léčbu stereoradioterapie.
- Meningiom atypický (gr. II) – sice relativně pomalu rostoucí nádor, jeho léčba je zásadně neurochirurgická. V případě jeho nekompletního odstranění je pro riziko návratu nemoci (recidivy) doporučená pooperační radioterapie, zejména stereotaktická radioterapie.
- Meningiom anaplastický (gr. III) – jedná se o agresivní variantu nádoru mozkových obalů. Prognóza pacienta je vždy závislá na rozsahu a radikalitě neurochirurgické resekce, vždy je nutná pooperační radioterapie. U této varianty se zvažuje i systémová chemoterapie pro riziko extrakraniální generalizace.

Nádory mesenchymu (podpurné tkáně)

Obecně nádory z podpurné tkáně jsou velmi vzácné, nejčastější variantou je **hemangiopericytom**. Jde o nádor vysoce cévnatý, většinou uložený u mozkového obalu. Nádor je vždy indikován k neurochirurgické resekci, celkové přežití nemocného závisí na radikalitě neurochirurgické resekce. Pouze u nedostatečně odstraněných nádorů je doporučované pooperační ozáření. Tento nádor dokáže cévní cestou generalizovat, zejména do plic, jater a kostí. Dalšími nádory lokalizovanými v oblasti lebeční spodiny jsou

- Chondrosarkom – většinou lokalizovaný v oblasti spodiny lebeční. Jeho prognostika závisí na histologické agresivitě (gradingu) a radikalitě neurochirurgického výkonu. Nádory od gr. I s maximální možnou resekci a pooperační radioterapií mají uváděné přežití v období 3 let do 97 % pacientů. Procento úspěšnosti rapidně klesá se vzrůstající agresivitou a objemem pooperačního nádorového rezidua.
- Chordom – může být lokalizován v oblasti spodiny lebeční, jeho nejčastější lokalizace bývá v oblasti páteřního kanálu bederní krajiny. Celkové tříleté přežití pacientů je nižší, pohybuje se do 85 % pacientů. Rozhodujícím faktorem je neurochirurgická radikalita výkonu. U nádorů subtotalně odstraněných nebo bez možnosti radikální resekce je doporučována radioterapie o velmi vysoké ložiskové dávce. Přístupy zejména stereoradioterapie (SRT) nebo stereotaktické radiochirurgie (SRS), v případě nemožnosti podání výše zmíněných postupů, pak je indikace k radioterapii fotonové o aplikaci ložiskové dávky D min 64–70 Gy nebo vhodnější radioterapie částicová (protony nebo těžké ionty).

Primární lymfomy mozku a hemopoetické tkáně

Nejčastější formou této skupiny je varianta non-Hodgkinského B-lymfomu, velkobuňčný lymfom (DLBCL). Jeho lokalizace je většinou v oblasti komor, kde roste di-

fusně s projevy útlaku komorového systému a tlaku na okolní tkáň mozku. Pacient může mít lymfomovou B symptomatologii (váhový úbytek, noční poty, svědění kůže, opakovaná teplota přes 38 °C). Neurologická symptomatologie záleží vždy na lokalizaci nádorového ložiska. Je vždy nutné nádor biopticky verifikovat a je vždy nutné dvojité posouzení histopatologem. Nádor může generalizovat, zejména likvorovými cestami do míšního kanálu. Jeho onkologická léčba je vždy komplexní a na specializovaném hematonekologickém pracovišti ve spolupráci s oddělením radioterapie. Prognóza pacienta závisí na odpovědi nádoru po léčbě, zvláštní důraz je dbaný na nepřítomnost nádorových buněk v likvoru a negativní nález na metabolickém a zobrazovacím vyšetření (PET/CT). U 50 % pacientů dochází k relapsu do 24 měsíců po léčbě.

Metastázy do mozku a míchy

Do mozku nejčastěji zakládají metastatická ložiska primární nádory plic, ledviny, prsu, vaječníků a varlat, mesenchymálních tkání a melanomu (zhoubného nádoru buněk zodpovědných za tvorbu pigmentu). Symptomy jsou vždy dané ložiskem metastázy. Přístup k léčbě je určený věkem nemocného, celkovým stavem pacienta a počtem metastatických ložisek. Zlatým standardem řešení mozkových metastáz je jejich neurochirurgické odstranění s pooperační radioterapií mozku. Pro inoperabilní nálezy do 3–4 metastatických ložisek a při dobrém klinickém stavu pacienta je možná alternativa kombinace radioterapie mozku a stereoradiochirurgie mozkových metastáz. U pacientů se špatným klinickým stavem je indikována radioterapie mozku nebo postup symptomatické péče.

V. PŘÍZNAKY NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ MOZKU

1. Frontální laloky

– příznaky nádorového onemocnění bývají dlouho asymptomatické. Mezi nejčastější příznaky patří

- změny intelektu a sociálního chování,
- bolesti hlavy,
- poruchy polykacího aktu (porucha polknutí, slinění, žvýkání), poruchy mimických svalů,
- poruchy pohybu, zejména paží a ruky, končetin,
- poruchy stranové orientace.

2. Temenní laloky

– v oblasti temenních laloků jsou uložena čidla pohybu, čítí, paměti a jazyků. Projevy poruchy nejčastěji jsou

- senzorické (příznaky abnormálního kožního čítí) nebo motorické (křečovitě pohyby svalů končetin nebo svalových skupin), projevy epilepsie,
- poruchy čítí,

- poruchy pohybu pacienta,
- poruchy psaní, počítání, užití naučeného jazyka,
- poruchy paměti slovní i mimoslovní.

3. Levý spánkový lalok

– nádor v oblasti levého spánkového laloku se nejčastěji projevuje

- poruchou čítí (sluch, vidění, čich),
- poruchou tvorby slov a schopnosti slovům porozumět,
- poruchami paměti, sexuality a osobnosti.

4. Pravý spánkový lalok

– poškození spánkového laloku vpravo se nejčastěji projevuje

- poruchami smyslových funkcí (sluch, čich a chuť),
- poruchou logické syntézy a koncentrace, dlouhodobé paměti,
- poruchou rozpoznat tóny hudby a její hlasitost,
- pacient má potíže s psaním, malováním (nemluvené podání informace),
- poruchami osobnosti a sexuality.

5. Týlní lalok

– nejčastější poruchou v oblasti týlního laloku jsou poruchy vidění, na které se pacient dlouhodobě adaptuje nebo se projeví kolizí pacienta s neviděným předmětem. Při postižení nádorem jsou příznaky též

- porucha vidění, čtení a psaní, označení objektů, rozpoznání barvy,
- rozpoznání slov a označeného objektu,
- nerozpoznání objektu, který se pohybuje.

6. Mozeček

– při postižení mozečku nádorem jsou nejčastějším projevem nemoci

- poruchy pohybu končetin a koordinace pohybů, udržení rovnováhy,
- porucha pohybových reflexů,
- bolesti hlavy.

7. Kmen mozku

– projevy postižení jader kmene mozku se projevuje

- poruchou frekvence dechu,
- srdeční akce, krevního tlaku
- polykacích schopností,
- poruchami spánku, bdělosti,
- bolestmi hlavy a zvracením,
- poruchami balance těla a poruchami tělesné teploty.

VI. DIAGNOSTIKA NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ

Soubor diagnostických metod vytváří **prognostické faktory pacienta** určující efektivitu léčby a předpoklad doby přežití pacienta po léčbě. Do tohoto souboru patří:

- histologická klasifikace nádoru (grading, imunohistochemie, cytogenetika a molekulární biologie),
- věk nemocného, jeho klinický stav (WHO klasifikace) a doprovodné nemoci (komorbidity),
- lokalizace nádoru, jeho velikost a prokrvení nádoru,
- funkční schopnosti pacienta (kognitivní schopnosti pacienta – myšlení, paměť, pohybová koordinace, vidění, kvalita řeči, logická syntéza),
- počet nádorových ložisek v mozku,
- rozsah neurochirurgické resekce – **makroskopicky radikální, parciální** (ponechané minimální reziduum nádoru), **subtotální** (ponechaný makroskopický zbytek nádoru), **otevřená biopsie** (nádor celý ponechaný, pouze odebraný vzorek nádorové tkáně k stanovení diagnózy).

1. Anamnestická data nemocného

Anamnestická data mohou potvrdit podezření pro typ nádorového onemocnění z hlediska informací o onemocnění v rodině. Podávají informaci o nemocech pacienta a užívané aktuální léčbě, alergickém riziku, jeho sociálních návycích a pracovní zátěži.

2. Neurologický nále z

Neurologický nále z popisuje projevy nádorového onemocnění vzhledem k jeho lokalizaci a tlaku neurologických funkcí pacienta. Součástí vyšetření je vyhodnocení mentálních funkcí pacienta (řeč, paměť, mluva, počítání, vidění, psaní a malování – MMSE – minimal mental status). EEG (encefalografie mozku) popisuje elektrofyziologickou aktivitu mozku.

3. Klinický nále z (objektivní stav nemocného)

Objektivní nále z popisuje jeho celkový klinický nále z a určuje klasifikaci jeho celkové výkonnosti dle WHO klasifikace

0 – plně schopný zaměstnání,

I – schopný zaměstnání s omezením,

II – neschopný plného zaměstnání,

III – soběstačný, setrvává méně než 50 % denní doby na lůžku,

IV – částečně závislý na dopomoci, setrvává na lůžku více než 50 % denní doby,

V – pacient trvale upoutaný na lůžko, v terminálním stavu nemoci.

4. Grafické zobrazovací metody

- **CT** (počítačová tomografie) – zobrazení mozku detekcí rentgenového záření, kostního skeletu lbi a obratlů, cévního zásobení, přítomnost krvácení do nervové tkáně, perfuse (prokrvení) a difuse (prosáknutí nádorové tkáně), trvání vyšetření je cca 20 minut maximálně.
- **MRI** (magnetická rezonance) – skutečné zobrazení nervové tkáně pod vlivem změn magnetického pole, přítomnosti otoku, prokrvení mozku (MRI angiografie), zobrazení nervových traktů (MRI traktografie), trvání vyšetření je 20 min. až 1 hod., a MRI spektrografie definující přítomnost neurotransmiteru (cholin) a metabolitů nervové buňky (laktát a kreatinin) definující pravděpodobný typ a agresivitu nádoru mozku. Funkční MRI vyšetření sloužící k lokalizaci paměťových ložisek jazyka a oblastí pohybu.
- **PET/CT** (MRI) – pozitron emisní tomografie, jedná se o zobrazení nervové tkáně pomocí rentgenového záření (CT) s případnou fúzí s MRI a metabolickým zobrazením sledované oblasti mozku (FDG – značená glukosa radioaktivním fluorem F^{18} – označuje buněčný metabolismus, FLT – F^{18} značená aminokyselina thymidin – označuje míru buněčného dělení). *Pozn.: k vyšetření PET musí pacient přijít na lačno, den před vyšetřením nesmí užívat žádná slazená jídla a mléko. Pokud je diabetikem, musí být den před vyšetřením vysazeny veškeré léky regulující hodnotu cukru v krvi (glykémie). Vyšetření trvá až dvě hodiny a může být rozdělené do dvou dnů.*

5. Histologická verifikace nádoru

Histologická verifikace je nejdůležitější složkou postupu k utvrzení diagnózy nádoru nervové tkáně. Verifikace může proběhnout jako biopsie z graficky popsaného ložiska na zobrazovacích metodách pomocí **jehlové biopsie** při užití lokální anestezie. Indikaci k jehlové biopsii stanovuje radiodiagnostik (lékař pracující se zobrazovacími metodami) a neurochirurg, případně lékař pracující s metodami stereoradiochirurgie. Vyšetřeny jsou zejména oblasti s vyšším stupněm metabolismu (sycení kontrastní látkou na MRI nebo vyšším metabolismem na vyšetření PET). U jehlové biopsie je riziko, že sledované ložisko nemusí být zastiženo nebo může být zastiženo jen okrajově. Rizikem jehlové biopsie jsou ložiska s vysokým cévním zásobením, u těchto ložisek je metoda jehlové biopsie kontraindikována.

Bezpečnějším způsobem z hlediska stanovení histologické diagnózy je odběr tkáně přímo z nádorové hmoty při **otevřené biopsii** v průběhu neurochirurgického výkonu v celkové anestezii.

Histologický závěr stanovuje lékař (histopatolog), jeho závěr určuje typ nádoru a jeho biologickou agresivitu (buněčný popis, rizikovost buněčného dělení, resekcí okraje nádorové tkáně). V závěru vyšetření je stanovený grading nemoci (stupně diferenciace, gr. I – dobře diferencovaný, II – difusní, diferencovaný, III – anaplastický, špatně diferencovaný, IV – nediferencovaný). U histologického závěru probíhá dvojí

hodnocení (hodnotí lékař-patolog, druhé čtení provádí nezávislý lékař-patolog). Proliferaci nádorových buněk a počet patologických mitóz dělení určuje index Ki-67. Pro nádory nízkého rizika je horní hranice do 5 % dělících se buněk.

Součástí histopatologického vyšetření jsou **imunohistochemická vyšetření** ke stanovení přítomnosti specifických proteinů a receptorů na buněčné stěně (růstové receptory EGFR, angiogenní receptory VEGFR, reparační proteiny MGMT, supresní proteiny ovlivňující buněčné dělení p53 a další), dále **cytogenetická vyšetření** prokazující poruchy genomu na chromozomech /del (1p19q)/ a **molekulárně-genetická vyšetření** prokazující specifické znaky v DNA (deoxyribonukleová kyselina) nebo RNA (ribonukleová kyselina) genomu nádorové tkáně. Vyšetření probíhají ve speciálních laboratořích odd. patologie, biochemie, genetiky a molekulární biologie.

VII. LÉČEBNÉ METODY V NEUROONKOLOGII

Nejdůležitějším aspektem užití léčebných modalit (možností léčby) v neuroonkologii je komplexnost týmového přístupu. Neuroonkologický tým posuzuje možnosti léčby patologem stanoveného nádoru, ale léčbu vztahuje i na celkový klinický stav pacienta a stanovuje jeho následné sledování v určených intervalech a též tým pacienta sleduje po jeho léčbě. Sleduje efekt léčby na nádor pacienta, ale sleduje pacienta z hlediska následných komplikací po léčbě (akutní a pozdní projevy léčby).

Neuroonkologický tým se skládá z patologa specializovaného v neuropatologii, lékaře-radiodiagnostika, který zodpovídá za nálezy na zobrazovacích vyšetřeních (CT, MRI, PET), lékaře-neurologa, neurochirurga (indikace k invazivnímu přístupu k stanovení diagnózy nebo léčby), radiačního onkologa (posouzení indikace k radioterapii – stanovení ložiskové dávky a ozařovací techniky), klinického onkologa a lékaře z oboru stereotaktické radiochirurgie.

Základní rozdělení léčby z hlediska léčebných postupů je na **invazivní** (chirurgické přístupy) a **konzervativní** (radioterapie, chemoterapie, biologická léčba). Z hlediska předpokládaného léčebného efektu na léčbu **radikální** (stabilizace nádorového onemocnění s předpokladem dlouhodobé stabilizace pacienta) a **paliativní** (odstranění obtíží vytvořených jako projev nádoru, avšak stav onemocnění nebo pacienta nedovoluje přístup radikální). Léčebné přístupy v neuroonkologii jsou:

1. Neurochirurgie

Základním přístupem neurochirurgického výkonu je kompletní odstranění nádorového ložiska nebo odstranění největšího možného objemu nádoru z mozku nebo míchy pacienta. Výkon předpokládá otevření kožního krytu nad ložiskem nádoru a odstranění kostní ploténky v příslušné oblasti kalvy. Většina výkonů je „navigovaných“, pacienti před výkonem jsou vyšetřeni MRI a jejich mozek je rozdělen dle

mapy koordinát, dle kterých se neurochirurg řídí, jak k nádoru přistoupit a koordináty podávají lékaři aktuální informaci o aktuální lokalizaci v mozku. Neurochirurgický výkon může být řízený dle neurofyziologické stimulace (určení motorické oblasti kůry mozku) za účelem nepoškození pacienta z důvodu navození postresekčního motorického deficitu. Výkon může probíhat i v analgosedaci (částečném útlumu po probuzení pacienta z celkové anestezie), kdy resekční výkon je kontrolován stimulací a nalezení oblastí kůry mozku (awake výkon), kde jsou uloženy informace k užití naučených jazyků nebo řečových center, případně citu. Těmto výkonům předchází funkční vyšetření MRI, samotný neurochirurgický výkon má riziko zatížení peroperačních infekcí, ale umožňuje maximální možné odstranění objemu nádorové tkáně, což je jeden z důležitých předpokladů lokální kontroly nemoci a délky přežití pacienta. Neurochirurgický výkon a jeho rozsah může být kontrolován peroperačním vyšetřením MRI (iMRI) a vyšetření MRI po výkonu musí proběhnout do 24–72 hodin (stanovení pooperačního rezidua nádoru a rizika pooperačního krváčení). U diagnózy oligodendrogliomu je možné užít v pooperačním období CT z důvodu jasně odlišení nádorové hmoty od zdravé nervové tkáně.

2. Radioterapie

Radioterapie je modalitou léčby, která využívá biologického efektu přímo nebo nepřímě ionizujícího efektu záření na nádorovou tkáň za účelem zástavy buněčného dělení tkáně nádoru. Indikace a užití druhu radioterapie je závislá na stavu nemocného, velikosti nádorového ložiska, jeho biologické povaze. Je to modalita, kde základem úspěšnosti je vždy nutná dobrá stabilizace pacienta (znemožnění pohybu pacienta v průběhu ozáření) a přesnost podání stanovené dávky záření (snížení rizika postižení kritických orgánů v oblasti nádoru, snížení rizika následného poléčebného postižení pacienta). Celkový výkon jednoho léčebného ozáření netrvá déle než 30 minut. Základní indikace jsou:

- A.** Pooperační – dávka absorbovaného záření má stabilizovat zbylou nádorovou tkáň ponechanou po chirurgickém výkonu nebo likviduje potenciální nádorová ložiska v blízkém okolí nádorového ložiska. Dávka záření může být podána frakcionovaně (po předem stanovených dávkách v pravidelných intervalech) nebo jednorázově, případně pouze v několika frakcích (stereotaktická radioterapie).
- B.** Samostatná – stav nemocného nebo rozsah nádoru nedovoluje resekční výkon ve smyslu zmenšení objemu nádoru nebo jeho kompletní resekce. Rozdělení z hlediska velikosti nádorového ložiska a léčebné dávky:
 - Stereoradiochirurgie (SRS) – podání dávky v rozmezí 18–36 Gy v jedné frakci do nádorového ložiska. Předpokladem je maximální velikost nádorového ložiska do průměru 30 mm, maximální počet 3 ložisek, ložiska nesmějí být uložena v blízkosti rizikových orgánů z důvodu poškození jejich funkcí a pacient musí mít fixovanou hlavu ve stereotaktickém rámu.

- Stereotaktická radioterapie (SRT) – podání biologicky stabilizující vysoké dávky do nádorového ložiska ve frakcionačním režimu. Předpoklad fixace pacienta je identický jako pro SRS.
- Radioterapie fotonovým zářením – je indikována v radikálním i paliativním zámyslu léčby s předpokladem stabilizace nádoru. Pacient má fixovanou hlavu ve speciální masce, která je přiložená vždy při každém nastavení. Jedná se vždy o frakcionační léčbu s délkou trvání celkové léčby 10–30 pracovních dnů. Zdroj záření se pohybuje v rovině kolmé na podélnou osu pacienta (koplanární technika) nebo se stůl s pacientem pohybuje v horizontální rovině ke zdroji záření (non-koplanární technika). Centrální paprsek zdroje míří vždy do geometrického středu plánovaného objemu radioterapie a zdroj podává dávku v předem fixních stanovených pozicích (isocentrická technika) nebo se zdroj pohybuje kolem bodu rotace v nádorovém ložisku (technika rotační – 3D, pokud se k rotaci pohybuje v reálném čase i stůl s pacientem, jedná se o techniku 4D).
- Radioterapie intenzivně modulovaných fotonových svazků (IMRT) – tato technika dodržuje základní principy 3D nebo 4D radioterapie, ale dynamicky pohybující se clony kolimátoru mohou modelovat konturu stanovené dávky dle pozice rizikových orgánů a hloubky dávky.
- Částečková radioterapie (protony, těžké ionty) – plně dodržuje základní principy 3D, 4D nebo IMRT techniky, ale využívá principu přímé ionizace v nádorové tkáni (Braggův vrchol dávky), kdy maximální hloubka ionizační dávky je závislá na energii svazku a kolimačním systému. Oproti fotonovým svazkům se podstatně snižuje hodnota výstupní dávky s následnou možností aplikovat vyšší dávky do nádorového ložiska s relativně nižším rizikem poškození rizikových orgánů naléhajících na nádorové ložisko. Léčbu pacienta s nádorovým onemocněním mozku nebo míchy indikuje neuroonkologický tým dle parametrů nádoru a pacienta (velikost, uložení, biologická povaha nádoru, radikalita léčby, výše dávky protonové radioterapie, riziko pozdního poškození kritických orgánů mozku a míchy, předpoklad celkové doby přežití pacienta). V době, kdy je tento text psán, je tato technika dostupná pouze ve státech EU, v ČR probíhá schvalovací řízení pro Pražské protonové centrum (PTC).
- Brachyradioterapie – principem je aplikace zdrojů ionizujícího záření přímo do nádorového ložiska. Výkon je vždy invazivní, v celkové anestezii a je většinou spojený s resekčním výkonem. V ČR nepatří mezi běžně užívané techniky, ve většině států EU a USA je brachyradioterapie indikována v paliativní indikaci.

3. Chemoterapie

Chemoterapie patří mezi konzervativní metody onkologické léčby. Principem léčby je zasáhnout citlivé oblasti DNA nádorové buňky a znemožnit jí buněčné dělení. Indikace k léčbě je ve formě **potenciačního** (navýšení biologického efektu) při radioterapii.

pii nebo **systémového** podání za účelem stabilizace nádorového onemocnění v indikaci po dokončené chemoradioterapii (adjuvantní podání) nebo v případě relapsu onemocnění (radikální nebo paliativní podání). Základním preparátem této modalit je temozolomide (antimetabolit a alkylační preparát, cílí na MGMT promotor – reparace při poškození a buněčném dělení). Podání je ústy (per os) v lékařem stanovených intervalech. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou nevolnost, zvracení, útlum krvetvorby a alergická kožní reakce. Druhým preparátem jsou alkylační látky poškozující strukturu DNA (lomustine a karmustine) v perorálním nebo intravenózním (do žíly) podání. Tyto léky jsou podávány buďto jako součást radikálního postupu v kombinaci s dalšími cytostatiky (kombinace PCV pro oligodendrogliom, verifikovaná přítomnost del 1p19q) nebo samostatně v případě paliativní chemoterapie. Mezi nežádoucí účinky patří nevolnost, ale hlavně útlum krvetvorby. Třetím nejběžnějším preparátem je irinotekan (preparát blokující enzym topoizomerázu I a II, který se uplatňuje v průběhu buněčného dělení – napojení DNA zlomu) a je užíván zejména v případě relapsu vysokostupňových gliálních nádorů nebo v indikaci nádorů ze zárodečných buněk. Jeho podání podléhá schvalovacímu režimu revizního lékaře pojišťovny.

4. Biologická léčba

Principem léčby je zablokování receptoru pro tvorbu cév (VEGFR) autoprotilátkou (bavacizumab – Avastin) a znemožnění přenosu stimulačního faktoru z buněčné stěny do jádra buňky. Podání je intravenózní v pravidelných intervalech. Jeho podání vyžaduje striktní dodržení klinických kritérií (riziko krvácení) a podání léku je indikováno pouze v případě recidivy vysokostupňového gliomu a pod souhlasem revizního lékaře pojišťovny.

5. Antiepileptická léčba

Antiepileptika jsou léky stabilizující elektrický potenciál buněk v oblasti kůry zodpovědné za pohyb, či čítí kůže sliznic (elokventní zóny). Jejich podání je léčebné v případě přítomnosti epileptických atak pacientů nebo u pacientů s nízkostupňovými gliálními nádory mozku, kdy po jejich podání dochází ke stabilizaci nemoci a zvýšení kvality života nemocného. Druhá indikace podání je preventivní, po chirurgických výkonech, kdy je vysoké riziko stimulace elokventních zón k epileptické atace. Léky jsou podány perorálně v pravidelných intervalech dle indikace neurologa. Při podání antiepileptické léčby rozhoduje neurolog o schopnosti pacienta řídit vůz.

6. Rehabilitační léčba

Rehabilitace je nezbytnou součástí komplexní léčby, zejména u pacientů s poruchou řeči, zraku nebo pohybu. Výsledné efekty léčby navyšují kvalitu života pacienta.

VIII. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY

1. Chirurgie – poškození kožního a kostního krytu s rizikem infekce, přechodná nebo trvalá porucha kognitivních funkcí (mluva, myšlení, pohyb), neuroinfekce, projevy léčby kortikosteroidů při léčbě pooperačního otoku mozku (steroidní cukrovka, vředová nemoc žaludku).
2. Radioterapie – přechodný nebo trvalý výpad vlasů v místě vstupu nebo výstupu dávky radioterapie, celková únavnost, dlouhodobé snížení fyzické i psychické výkonnosti, poškození kůže, poruchy endokrinní funkce hypofýzy, je možnost poškození zraku a sluchu (vždy toto riziko s Vámi lékař probere zvlášť).
3. Chemoterapie a biologická léčba – nevolnost, zvracení, poruchy krvetvorby a srážení krve, celková únavnost. Suchost sliznic, průjmy. Infekční komplikace.

IX. PRINCIPY PODPŮRNÉ LÉČBY

Lékař vždy s Vámi probere léčbu z důvodu indikace léčby nežádoucích účinků (analgetika, léky snižující otok mozku, antibiotika, lokálně kůži ošetřující masti, antiemetika, antiepileptika). Je žádoucí dodržovat léčebný režim (léčba v pravidelných intervalech) a dodržovat stanovená doporučení (dostatek spánku a aktivity tělesné a psychické, zákaz alkoholu a návykových látek v průběhu léčby a v případě užívání antiepileptik, dostatek tekutin a dobře stravitelné jídlo). Užití vitamínů je vhodné.

PROGRAMOVÉ CÍLE, PROJEKTY A AKTIVITY LIGY PROTI RAKOVINĚ PRAHA

Liga proti rakovině Praha (LPR Praha) zahájila svou činnost v roce 1990 v Československé lize.

Od roku 1991 je samostatným právním subjektem.

Jako občanské sdružení je dobrovolnou nevládní a neziskovou organizací.

Dominantní snahou je výchova veřejnosti ke zdravému způsobu života a vyloučení rizik podílejících se na vzniku rakoviny

Tři hlavní dlouhodobé programy

1. Nádorová prevence
2. Zlepšení kvality života onkologicky nemocných
3. Podpora vybraných výzkumných, výukových a investičních projektů v onkologii

Hlavní aktivity

Výchova k nekuřáctví – průběžně

Výchovný program k nekuřáctví a ke zdravému životnímu stylu pro děti v mateřských školách (Já kouřit nebudu a vím proč) a v základních školách (Normální je nekouřit).

Světový den proti rakovině – každoroční seminář ke Světovému dni proti rakovině (4. únor) společný pro zdravotníky a laiky.

Český den proti rakovině – celostátní široce všemi médii propagovaná a veřejností podporovaná sbírka pro financování programů LPR Praha, kdy každý, kdo si zakoupí žlutý květ, dostane současně leták s informacemi o možné prevenci rakoviny.

Každoročně na podzim pořádá Liga **putovní výstavu** o nádorové prevenci pod heslem „Každý svého zdraví strůjcem“.

Nádorová telefonní linka – v pracovní dny odpovídají zkušení specialisté na jakékoliv dotazy preventivního, ale i odborného charakteru. V nepřítomnosti lékaře je zapnut záznamník (tel. číslo 224 920 935). Dotazy je možné zasílat i na e-mailovou adresu **birkova@lpr.cz**.

Liga se každoročně účastní veletrhu zdravotní techniky a léčiv **Pragomedica**, kde nabízí zdarma 46 titulů poradenských brožur.

Liga usiluje o snížení úmrtnosti na zhoubné nádory a o zlepšení kvality života onkologických pacientů.

Dalšími aktivitami jsou

- Poradenství lékařů specialistů na nádorové telefonní lince (telefonní číslo 224 920 935)
- Poradenství při osobních návštěvách klientů
- Vydávání poradenských brožur
- Rekondiční pobyty pro nemocné po ukončení léčby ve speciálních zdravotnických zařízeních
- Koncerty pro členy LPR, její podporovatele a hosty
- Finanční podpora členským patientským organizacím
- Finanční podpora hospicové péče

LIGA podporuje výzkum a výchovu onkologických odborníků a vybavení pracovišť

- a) Finanční příspěvky na vybrané výzkumné a výukové projekty.
- b) Udělování Vědecké ceny Ligy proti rakovině Praha spojené s prémie 50 000 Kč.
- c) Finanční podpora při vydávání výukových publikací.
- d) Finanční podpora investičních celků v komplexních onkologických centrech.
- e) Udělování Novinářské ceny za propagaci nádorové prevence.
- f) Udělování Ceny pro nejúspěšnější patientský klub LPR Praha během květnové sbírky.

Organizační struktura

- Členství v LPR Praha je dobrovolné.
- Členy se mohou stát jednotlivci i organizace.
- Členský příspěvek pro důchodce a studenty činí 100 Kč a pro ostatní 200 Kč ročně.
- Činnost LPR Praha je řízena voleným výborem. Funkční období členů výboru a revizní komise je dvouleté. V čele je volený předseda.
- Pro informovanost členů Ligy je 4x ročně vydáván Zpravodaj.

Spolupráce s domácími a zahraničními organizacemi

Kromě LPR Praha existují v ČR zájmové onkologické organizace převážně s regionální působností. Kolektivní členské organizace LPR Praha se každoročně scházejí na společném sněmu, který LPR Praha svolává k výměně zkušeností a k sjednocení hlavních projektů.

LPR Praha je ve styku a vyměňuje si zkušenosti s odbornými lékařskými organizacemi, především s Českou lékařskou společností J. E. Purkyně a z odborných s Českou onkologickou společností ČLS JEP a Společností všeobecných lékařů ČLS JEP.

Liga je členem ECL (Asociace evropských lig proti rakovině) a UICC (Světové unie proti rakovině) a zúčastňuje se mezinárodních akcí.