

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Marek Titz

Nádory mozku

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2022

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a použil jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 29. dubna 2022

Podpis

Děkuji MUDr. Yvoně Klementové za odborné vedení a cenné rady při zpracování mé bakalářské práce.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma závěrečné práce: Maligní nádory mozku a možnosti radioterapie

Název závěrečné práce: Nádory mozku

Název práce v AJ: Brain tumors

Datum zadání: 2021-11-23

Datum odevzdání: 2022-04-29

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Titz Marek

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Oponent práce: MUDr. Zuzana Vlachová, Ph.D.

Abstrakt v ČJ: Tato bakalářská práce se zaměřuje na nádorové onemocnění mozku. Popisuje jejich rozdělení, klasifikaci a doprovázející symptomy. Zároveň se zaměřuje na diagnostiku mozkových nádorů a možnosti jejich léčby. Byly použity nejnovější poznatky z dosud zveřejněných zdrojů.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis focuses on brain tumors. Describes their classification and accompanying symptoms. At the same time, it focuses on the diagnosis of brain tumors and the possibilities of their treatment. The latest findings from published sources have been used.

Klíčová slova v ČJ: mozek, nádor, klasifikace nádorů CNS, diagnostika mozkových nádorů, radioterapie mozkových nádorů

Klíčová slova v AJ: brain, tumor, classification of CNS tumors, diagnosis of brain tumors, radiotherapy of brain tumors

Rozsah: 44 stran

Obsah

Úvod	7
1 Epidemiologie	8
2 WHO klasifikace	9
2.1 Grading	9
3 Primární nádory mozku	11
3.1 Benigní nádory	11
3.1.1 Neuroepitelové astrocytární nádory	11
3.1.2 Neuroepitelové oligodendroglální nádory	11
3.1.3 Neuroepitelové smíšené gliomy	12
3.1.4 Neuroepitelové nádory nejasného původu	12
3.1.5 Nádory hlavových a periferních nervů	12
3.1.6 Meningeální nádory	13
3.2 Maligní nádory	13
3.2.1 Neuroepitelové astrocytové nádory	14
3.2.2 Neuroepitelové oligodendroglální nádory	15
3.2.3 Neuroepitelové smíšené gliomy	15
3.2.4 Neuroepitelové nádory nejistého původu	15
3.2.5 Meningeální nádory	15
3.2.6 Nádory hemopoetického systému	16
4 Sekundární nádory mozku	17
5 Symptomatologie	19
6 Diagnostika	20
6.1 Výpočetní tomografie (CT)	20
6.2 Magnetická rezonance (MR)	21
6.3 Pozitronová emisní tomografie (PET)	22
7 Léčebné strategie u mozkových nádorů	23
7.1 Neurochirurgická léčba	24
7.2 Radioterapie	25
7.2.1 Fotonová radioterapie	25
7.2.2 Protonová radioterapie	27
7.2.3 Nežádoucí účinky radioterapie mozkových nádorů	28
7.2.4 Kritické orgány	28
7.3 Chemoterapie a konkominantní chemoradioterapie	29

7.4 Hypertermická terapie (HT).....	30
8 Radioterapie benigních nádorů mozku	32
8.1 Low-grade gliomy	32
8.2 Meningeomy	32
8.3 Schwannom (Neurinom akustiku)	34
9. Radioterapie maligních nádorů mozku	35
9.1 High-grade gliomy.....	35
9.2 Maligní meningeomy.....	36
9.3 Primární maligní lymfomy CNS	36
10 Radioterapie mozkových metastáz.....	37
Závěr	38
Referenční seznam	39
Seznam zkratk.....	43
Seznam tabulek.....	45

Úvod

Nádory mozku jsou docela vzácné a pouze necelá 2 % všech nádorů je tvořena v CNS. Primární nádory vyrůstají z buněk CNS a dělí se na benigní a maligní. Jejich výskyt se liší podle pohlaví, věku a etnického původu. U mužů se obvykle vyskytují častěji gliomy a lymfomy. U žen se nejčastěji vyskytují meningeomy. Obecně je výskyt primárních nádorů mozku vyšší u bílé rasy, avšak u afroamerické rasy se více vyskytují meningeomy. Rizikové faktory vzniku nádorů CNS nebyly doposud identifikovány. U méně jak 5 % pacientů byly způsobeny syndromem genetické predispozice. Klinické projevy nádorů mozku se odvíjí od jejich lokalizace a rychlosti růstu. Symptomy se mohou projevit během týdnů, měsíců až let a mezi hlavní projevy řadíme poruchy neurokognitivních funkcí, zvýšený nitrolební tlak a epileptické záchvaty (Lapointe, 2017).

Můžeme si položit tyto otázky: Jaké typy mozkových nádorů existují? Jak se klinicky projevují? Které metody používáme při diagnostice nádorů mozku? Jaké jsou léčebné možnosti?

Na základě těchto otázek byly stanoveny 3 cíle:

- 1) Předložit základní informace a rozdělení mozkových nádorů.
- 2) Předložit údaje o základních symptomech a diagnostických metodách (CT, MR, PET).
- 3) Předložit léčebnou strategii v léčbě mozkových nádorů.

Jako vstupní literatura byly použity tyto zdroje:

1. ADAM, Zdeněk, Jiří VANÍČEK a Jiří VORLÍČEK, 2004. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2., aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada. ISBN 80-247-0896-5.
2. KLENER, Pavel, c2011. *Základy klinické onkologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-716-5.
3. ŠLAMPA A KOL., Pavel, 2014. *Radiační onkologie v praxi*. Čtvrté aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav, ISBN 978-80-86793-34-4

1 Epidemiologie

Celková roční incidence primárních nádorů mozku je 22 nemocných na 100 000 obyvatel a zvyšuje se s rostoucím věkem, kdy nejrizikovější pacienti jsou ve věku starší 85 let. Průměrná roční úmrtnost je u zhoubných primárních nádorů mozku 4,32 na 100 000 obyvatel (Lapointe, 2017).

Nejběžnější typ benigních nádorů mozku představují meningeomy. Tvoří 12 až 20 % všech primárních nádorů mozku a jeho výskyt se zvyšuje u pacientů v sedmé dekádě života. Incidence je 8,5 případů na 100 000 obyvatel za rok (Minniti, 2017). Další často vyskytující se benigní tumory jsou nádory nervové pochvy (Lapointe, 2017). Z maligních nádorů mozku se nejčastěji vyskytují gliomy. Více jak polovinu tvoří glioblastomy, jehož incidence je 17,5 případů na 100 000 obyvatel a jeho výskyt je opět u pacientů starších 70 let (Minniti, 2017). Nejčastější malignity vyskytující se v CNS jsou mozkové metastázy, které se vyskytují u 30 až 40% pacientů postižených rakovinou (Kotecha, 2018).

Z epidemiologického hlediska je roční přírůstek nových primárních tumorů v České republice okolo 10 až 17 případů na 100 000 obyvatel. Díky moderním zobrazovacím metodám dochází k vyššímu zachytu, což je příčinou vyššího nárůstu za posledních 30 let (Zámečník, 2019).

2 WHO klasifikace

U nádorových onemocnění mozku se klasická TNM klasifikace nevyužívá, jelikož dostatečně neodpovídá o prognóze. Dříve byly nádory CNS rozděleny jen podle stupňů (I.-IV.), ale v roce 2016 došlo k revidování klasifikace z roku 2007. Byla navrhována nová klasifikace, která hodnotí jak histopatologická kritéria, tak genetickou a molekulární charakteristiku nádorových buněk. Nová integrovaná diagnóza využívá kombinaci fenotypové a genotypové klasifikace. Po histopatologickém názvu následuje genotypový znak tumoru. Genotyp můžeme považovat za informativnější nežli histologický fenotyp v případě, kdy dojde k neshodě mezi výsledky histologie a molekulárně genetických znaků. Ke zlepšení diagnostické objektivity a přesnosti pozitivně přispívá přidání molekulárních parametrů k histologickým výsledkům. To má za následek přesnější stanovení prognózy a lepší odpovědi na léčbu (Lapointe, 2017).

V roce 2021 vyšlo nové již 5. vydání klasifikace nádorů CNS podle WHO. Navazuje na předešlé vydání, ale přináší změny v nádorových skupinách. Zaměřuje se na molekulární a biologické znaky, a zároveň přidává nové typy a podtypy nádorů. Toto aktualizované vydání by mělo pomoci lékařům v lepším porozumění prognózy a optimální léčbě (Wen, 2021).

2.1 Grading

Grading nám určuje stupeň vyžrállosti a malignizací nádoru. Hodnotícími faktory jsou: jaderná atypie, charakter růstu, mitotická aktivita, přítomnost nekróz a stupeň diferenciací nádorových buněk. Pro nádory CNS používáme čtyřstupňový, rozdělený na low-grade, kam spadá I. a II. stupeň, a high-grade kam patří III. a IV. stupeň (Seidl, 2014).

Tabulka 1 - WHO klasifikace nádorů CNS (4. revidované vydání 2016)

Difúzní infiltrující astrocytární nádory		WHO grade
Difúzní astrocytom, IDH-mutovaný	9400/3	II
Difúzní astrocytom, IDH-wildtype	9400/3	II
Difúzní astrocytom, NOS	9400/3	II
Anaplastický astrocytom, IDH-mutovaný	9401/3	III
Anaplastický astrocytom, IDH-wildtype	9401/3	III
Anaplastický astrocytom, NOS	9401/3	III
Glioblastom, IDH-wildtype	9440/3	IV
Obrovskobuněčný glioblastom	9441/3	IV
Gliosarkom	9442/3	IV
Glioblastom, IDH-mutovaný	9445/3	IV
Glioblastom, NOS	9440/3	IV
Oligodendrogliální nádory		
Oligodendrogliom, IDH-mutovaný, s kodelací 1p/19q	9450/3	II
Oligodendrogliom, NOS	9450/3	II
Anaplastický oligodendrogliom, IDH-mutovaný, s kodelací 1p/19q	9451/3	III
Anaplastický oligodendrogliom, NOS	9451/3	III
Oligoastrocytom, NOS	9382/3	II
Anaplastický oligoastrocytom, NOS	9382/3	III
Ostatní astrocytární nádory		
Pilocytární astrocytom	9421/1	I
Pilomyxoidní astrocytom	9425/3	-
Subependymální obrovskobuněčný astrocytom	9384/1	I
Pleomorfní xantoastrocytom	9424/3	II
Anaplastický pleomorfní xantoastrocytom	9424/3	III
Ostatní gliomy		
Chordoidní gliom 3. komory	9444/1	II
Angiocentrický gliom	9431/1	I
Astroblastom	9430/3	-

(Diagnosticko-léčebné protokoly, Primární nádory CNS, Masarykův onkologický ústav)

3 Primární nádory mozku

Za primární mozkové nádory považujeme ty, které se tvoří z buněk mozkové tkáně nebo případně z okolních struktur (O nádorech mozku a míchy).

3.1 Benigní nádory

Benigní nádory jsou složeny z dobře diferencovaných buněk, proto mohou být těžko odlišitelné od okolní normální tkáně. Vyznačují se expanzivním růstem, jelikož je ložisko ohraničeno a neprorůstá tak do okolní tkáně. Oproti maligním nádorům rostou delší dobu a nevytvářejí metastázy (Zámečník, 2019). Benigní nádory dělíme podle původu na:

3.1.1 Neuroepitelové astrocytární nádory

Difúzní astrocytom (WHO st. II)

Pro tento typ nádoru je typický pomalý růst, difúzní napadení okolní mozkové tkáně a vysokým stupněm buněčné diferenciaci. Má tendenci malignizovat směrem k dalším stádiím. Lokalizovat jej můžeme nejčastěji ve frontálním a temporálním laloku mozkových hemisfér, vzácně se však vyskytne i v mozečku (Kozler, 2007).

3.1.2 Neuroepitelové oligodendrogliální nádory

Oligodendrogliom (WHO st. II)

S tímto typem nádoru se setkáváme poměrně zřídka. Lokalizujeme jej supratentoriálně v mozkových hemisférách ve frontální oblasti. Z histologického hlediska se jeví jako středně buněčný nádor s mikrokalcifikacemi, jadernou atypií a cystickou degenerací (Kaňovský, 2020).

3.1.3 Neuroepitelové smíšené gliomy

Oligoastrocytom (WHO st. II)

Oligoastrocytom je složen ze dvou různých nádorových buněčných typů, které se nejvíce morfologicky podobají difúznímu astrocytomu a oligodendrogliomu. Hlavní oblastí růstu jsou hemisféry, případně se může vyskytnout v lalocích nejčastěji ve frontálním laloku. Zřídka se mohou objevit kalcifikace.

3.1.4 Neuroepitelové nádory nejasného původu

Chorioidální gliom třetí komory (WHO st. II)

Jde o poměrně vzácný nádor vyznačující se růstem ve III. komoře mozkové, kde roste pomalu. Způsobuje tlak na hypothalamus a chiasma, což může způsobit poruchy zraku a vznik hydrocefalu. I po radikální resekci nádoru dochází k recidivám (Kozler, 2007).

3.1.5 Nádory hlavových a periferních nervů

Schwannom (WHO st. I)

Schwannom patří do skupiny opouzdřených benigních nádorů. Dalším často užívaným názvem je neurinom. Skládá se z diferencovaných nádorových Schwannových buněk a roste z kteréhokoliv hlavového nervu. Převážně jej lokalizujeme v VIII. hlavovém nervu. U sluchového nervu se nádor vyskytuje především u vestibulárních, případně kochleárních vláken VIII. hlavového nervu. Podle klinického obrazu dělíme schwannom do čtyř stupňů dle jeho velikosti. U I. stupně nalezneme růst v oblasti vnitřního zvukovodu kde může způsobit poruchu sluchu, ale další neurologické příznaky nepozorujeme. II. stupeň částečně prorůstá do pontocerebelární cisterny. Jeho velikost může dosáhnout až 2 cm a projevuje se stejnými symptomy jako u předešlého stupně. Nádor u III. stupně dosahuje již 3 cm a šíří se do oblasti mostomozečkového kouta kde způsobí kompresi mozečku, což vede k neocerebelárnímu syndromu. Ve IV. stupni je velikost nádoru již větší jak 3 cm, zaplní tak mostomozečkový kout a dojde k utlačení mozkového kmene.

Následkem této komprese jsou postiženy pyramidové dráhy a dochází tak ke vzniku nitrolební hypertenze a hydrocefalu (Kaňovský, 2020).

3.1.6 Meningeální nádory

Meningeom (WHO st. I a II)

Meningeomy jsou poměrně běžné benigní nádory negliálního původu. Vyskytují se převážně u pacientů s vysokým věkem a častěji u žen. Nádor je složen z meningoteliálních buněk a postihuje mozkové a páteřní obaly. Převážnou část meningeomů lokalizujeme supratentoriálně, ale mohou se objevit i v infratentoriální oblasti. Vyrůstají ve třech oblastech, mezi které patří horní šípový splav, konvexity hemisfér a báze lební. Poslední zmíněná oblast je z hlediska chirurgie nejsložitější k operaci. Mezi grade I meningeomy řadíme meningoteliální, fibromatózní a smíšený meningeom. Do grade II meningeomů spadají chordoidní a atypické meningeomy, které se vyskytují poměrně vzácně a jedná se o agresivnější formy (Kaňovský, 2020).

Hemangiopericytom (WHO st. II)

Jde o nádor postihující centrální nervový systém, který je hodně vaskularizovaný, silně buněčný a ve většině případů přiléhá k tvrdé pleně. Má schopnost metastazovat extracerebrálně do kostí, jater nebo plic. Hemangiopericytom a meningeom mají stejné klinické projevy a až magnetická rezonance je od sebe dokáže rozlišit. Hemangiopericytom totiž nevytváří kalcifikace. Prognóza je horší oproti meningeomu, jelikož po radikální resekci dochází k recidivám (Kozler, 2007).

3.2 Maligní nádory

Maligní nádory mozkové tkáně mají invazivně rostoucí charakter a rostou z mozkové tkáně nebo také z okolních struktur. Některé typy těchto nádorů mají schopnost metastazovat napříč celým nervovým systémem nebo prorůstat do okolní tkáně. Některé se vyznačují pomalým růstem, jiné zase rostou agresivně (Adam, 2004). Maligní nádory CNS se obtížně léčí a u dospělých se nejčastěji vyskytují gliomy (Lapointe, 2017). Maligní nádory dělíme podle původu na:

3.2.1 Neuroepitelové astrocytové nádory

Anaplastický astrocytom (WHO st. III)

Anaplastické astrocytomy se vyznačují infiltrativním růstem a velkým potenciálem k hojnému novotvoření. Rostou z nízkostupňových astrocytomů a samy malignizují do dalšího stádia. Lokalizace je stejná jako u předešlého typu, a to supratentoriálně v hemisférách. Rozdílným rysem mezi grade II a grade III je v mitotické aktivitě, kterou se vyznačuje 3. stupeň, a která u 2. stupně chybí (Kaňovský, 2020).

Glioblastom (WHO st. IV)

Jedná se o astrocytární tumor s nejmaligntějším potenciálem. Skládá se ze špatně diferenciovaných nádorových astrocytů a mezi jeho rysy zahrnujeme výraznou mitotickou aktivitou, nekrózy, buněčný polymorfismus a vaskulární trombózy. Termínem primární glioblastom označujeme glioblastom, který vznikl sám od sebe bez předešlého low-grade tumoru. Sekundární glioblastom vznikl z předešlé méně maligní varianty astrocytomu. Primární varianta se vyskytuje mnohem častěji. Objevit se může v jakémkoliv věku, nejčastěji však mezi 45. a 70. rokem. Roste hlavně v subkortikální bílé hmotě mozkových hemisfér a šíří se do bazálních ganglií a kůrové oblasti (Kozler, 2007).

Gliosarkom (WHO st. IV)

Jedná se o neobvyklou variantu glioblastomu, která se vyznačuje histopatologickým rysem, kdy jsou na tkáňovém obraze oblasti gliové i mezenchymové rozlišnosti. Glialní část nádoru vykazuje typické znaky, které nacházíme u glioblastomu. Sarkomová oblast nádoru se jeví jako typický maligní nádor se stejnými znaky jakožto mitotická aktivita, jaderná atypie nebo výskyt nekrotizace (Kozler, 2007).

3.2.2 Neuroepitelové oligodendrogliální nádory

Anaplastický oligodendrogliom (WHO st. III)

Anaplastický oligodendrogliom se vyznačuje difúzními a místními známkami malignity odpovídajícími 3. stupni, proto prognóza u tohoto nádoru není pro pacienta příznivá (Kaňovský, 2020).

3.2.3 Neuroepitelové smíšené gliomy

Anaplastický oligoastrocytom (WHO st. III)

Anaplastický oligoastrocytom vychází z již uvedeného oligoastrocytomu, ale odlišuje se od něj svými maligními rysy, kam řadíme jadernu atypii, zvýšenou mitotickou aktivitu a buněčnost. Lokalizace nádoru je převážně supratentoriální, kde postihuje temporální a frontální lalok. Prognóza u tohoto typu nádoru není příznivá, ale je lepší v porovnání s prognózou u klasického glioblastomu (Kozler, 2007).

3.2.4 Neuroepitelové nádory nejistého původu

Gliomatosis cerebri (WHO st. III)

Jde o nádor, který pokaždé napadá nejméně dva mozkové laloky, roste oboustranně a může infiltrovat infratentoriální prostor případně i míchu. Difúzní růst je jeho hlavní morfologický rys. Mezi hlavní postižené oblasti řadíme hemisféry, mozkový kmen, mezencefalón, thalamus, mozeček a bazální ganglia. Projevuje se motorickým deficitem a výskytem demence nebo epileptických záchvatů, poruchy vidění a myelopatie (Kozler, 2007).

3.2.5 Meningeální nádory

Meningeom (WHO st. III)

Do skupiny grade III meningeomů spadá papilární, rabdoidní a anaplastický meningeom. Opět se jedná o vzácný typ, který je však oproti grade II meningeomům agresivnější. Lokalizace je stejná jako u meningeomů grade I a II (Kaňovský, 2020).

3.2.6 Nádory hemopoetického systému

Primární maligní lymfom (WHO st. neuveden)

Poměrně vzácný, ale v poslední době se stát více vyskytuje nádor postihující obzvláště pacienty trpící AIDS nebo imunodeficiencí. Nádor se může šířit i mimo CNS. Především se jedná o uzliny, oční bulbus, měkkou tkáň, kostní dřeň nebo varlata. Z tohoto důvodu se při této diagnóze provádí i CT hrudníku a břicha, případně scintigrafie skeletu pro vyloučení možného výskytu dalšího nádorového ložiska (Kaňovský, 2020). Většina primárních maligních lymfomů roste v supratentoriálním prostoru, kde nejčastěji postihují bazální ganglia, corpus callosum a frontální lalok (Kozler, 2007).

4 Sekundární nádory mozku

Za sekundární mozkové nádory považujeme dceřiné nádory neboli metastázy, které vznikají z primárního nádoru lokalizovaného kdekoli v těle pacienta. Sekundární nádory se vyskytují mnohem častěji nežli nádory primární (O nádorech mozku a míchy).

Jedním z charakteristických znaků metastáz je, že mohou napadnout stejný nebo vzdálený orgán. V případě vzdálených metastáz opouští nádorové buňky primárního tumoru přes okolní parenchym, kde pak infiltrují krevní oběh a putují do vzdálených oblastí. Po dosažení cílové oblasti diseminované nádorové buňky opouští krevní oběh a prostoupí do tkáně. Kolonizace cílového orgánu je proces, kdy mikrometastatická hmota musí získat specifické funkční vlastnosti, než se může změnit v makroskopickou metastázu (Zeeshan, 2015).

Mozkové metastázy nejčastěji pochází ze vzdálených primárních tumorů. Nejčastěji do mozku metastazují nádory plic, prsu, gastrointestinálního traktu a kůže. Špatná prognóza u mozkových metastáz je spojena s poškozením neurologických funkcí, které zapříčiní úbytek nebo utlačení zdravé mozkové tkáně, zvýšení intrakraniálního tlaku a vznik edému (Langley, 2013). Lokalizace mozkových metastáz je především supratentoriální oblasti mozku v povodí a. cerebri media, případně a. cerebri anterior et posterior. Dále se pak mohou vyskytnout v bazálních gangliích, v hemisférách a mozečku (Kozler, 2007).

Léčebný postup pro pacienty s jednou nebo více metastázami zahrnuje neurochirurgický zákrok, při kterém může být odstraněno i více metastáz, ale ložiska musí být chirurgicky dostupná. Po operačním zákroku často následuje radioterapie. Další možností je chemoterapie nebo radiochirurgické ozáření. Zmenšení nádoru by mělo být hlavním cílem stereotaktického ozařování. V ČR jsou stereotaktická ošetření prováděna lineárním urychlovačem anebo gama nožem. Volba léčebné taktiky je však komplikovaná. U pacientů s potvrzeným karcinomem lokalizovaným mimo CNS a nově diagnostikovaným ložiskem v mozku by totiž nemuselo jít o metastázu. Proto se o léčbě rozhoduje až po histologickém vyšetření (Kaňovský, 2020).

Výběr léčebné strategie u mozkových metastáz se odvíjí od rozsahu, patologie a kontroly nad primárním nádorem. Dalšími faktory umístění jsou velikost a počet metastáz. V úvahu by měla být brána i předešlá prodělaná protinádorová léčba (Gállego Pérez-Larraya, 2014). Obdržení diagnózy o vzniklých mozkových metastázách pocházející z jiného tumoru může negativně ovlivnit kvalitu života pacienta bez ohledu na léčbu s ní spojenou. Poruchy neurokognitivních funkcí doprovázející léčbu rovněž ovlivní život pacienta (Achrol, 2019).

5 Symptomatologie

Klinicky se mozkové tumory mohou projevit nitrolební hypertenzí způsobenou tlakem nádoru na mozek. Závislost lokalizace může zapříčinit poruchu prokrvení, a to má za následek epileptické záchvaty, nauzeu a zvracení, poruchy řeči a hybnosti, změny na psychickém chování, případně změnu osobnosti a poruchy smyslového vnímání (Seidl, 2014).

Epileptický záchvat může být prvním možným příznakem pomalu rostoucího low-grade nádoru. Záchvat se projevuje ve dvou formách. Lehčí forma se způsobuje záškuby končetin, případně může dojít ke stavu nepřítomnosti po krátkou dobu. Závažnější forma záchvatu se projeví záškuby všech končetin, poruchou vědomí nebo silným stiskem čelistí, kde hrozí pokousání jazyka. Většinou záchvat sám od sebe odezní. Po prodělání záchvatu je důležité kvůli zjištění příčiny, projít neurologickým vyšetřením. Avšak ne všechny epileptické záchvaty jsou spojeny s mozkovými nádory. Prodělání epileptického záchvatu u diagnostikovaného tumoru mozku se projeví u 1 ze 3 pacientů.

Části mozku, které jsou poškozeny nebo utlačeny nádorem rostoucím v jejich oblasti, mohou být postiženy výpadky jejich funkcí. Jedná se o ložiskové příznaky, které patří mezi hlavní příznaky tumoru lokalizovaného v mozku. Pokud nádor roste poblíž pohybového centra, může způsobit malé poruchy motorické funkce a hybnosti. Mezi závažnější potíže patří ochrnutí poloviny těla. Pokud lokalizujeme nádor ve frontálních lalocích, může se vyskytnout prefrontální syndrom, který se projevuje hlavně poruchou chování.

Mezi další časté příznaky řadíme syndrom nitrolební hypertenze, který zahrnuje potíže jako je zvracení, mlhavé nebo rozdvojené vidění, silné bolesti hlavy a poruchy vědomí. Příčina tohoto syndromu je zvýšený tlak uvnitř lebky, který je dán hromaděním tekutiny okolo nádorového ložiska a utlačuje tak mozek. Nitrolební hypertenze se velmi často vyskytuje u high-grade nádorů, které rostou rychle a agresivně. Příkladem tohoto typu nádoru může být například glioblastom (O nádorech mozku a míchy).

6 Diagnostika

Za základní modality pro zobrazování mozkových nádorů a metastáz v současnosti považujeme výpočetní tomografii (CT) a diagnosticky přesnější magnetickou rezonanci (MR). Další zobrazovací metodou pro zobrazení mozku se využívá angiografické vyšetření (Heřman, 2014).

V oblasti nukleární medicíny se přikláníme k vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (PET). Ta může do jisté míry přispět k rozlišení recidiv nádoru a postradiačních nekrotických ložisek (Votrubová, 2009).

Histologická verifikace je u nádorů mozkové tkáně zcela nutná k určení charakteru ložiska. Provádí se operačně nebo stereotaktickou biopsií. Riziko krvácení, které může nastat jako komplikace při lokalizaci nádoru v oblasti mozkového kmene, zamezuje předešlé metody, proto volíme rozšířenou verzi MR vyšetření (Šlampa, 2014).

6.1 Výpočetní tomografie (CT)

Nádory se na CT obraze se ukážou jako edémem obklopený útvar se smíšenou denzitou a expanzivním chováním. Meningeomy a oligodendrogliomy v sobě zahrnují i možné kalcifikace či cystoidní ložiska (Heřman, 2014).

Po aplikaci kontrastní látky dojde u nádorů ke zvýšení jejich denzity, kvůli porušení hematoencefalické bariéry a výskytu patologických cév. Přínos z CT vyšetření nám podává dost informací pro diagnostiku nádorů mozku i možných metastáz, ale je méně specifický než z MR (Seidl, 2012).

Výhodou u CT je možnost lokalizace, určení velikosti a struktury tumoru, a také ukazuje jeho vztah k okolním orgánům a tkáňovým strukturám. I když vyšetření trvá jen desítky vteřin oproti MR, kde trvá desítky minut, není CT možností primární volby, jelikož nedokáže zobrazit mozkovou difúzi (Šlampa, 2014).

6.2 Magnetická rezonance (MR)

Výrazně nejlepší volbou v moderní neuroradiologii je zobrazování magnetickou rezonancí, a to kvůli dokonalejšímu měkkotkáňovému a prostorovému rozlišení nežli u jiných zobrazovacích metod. MR můžeme považovat za možnost preklinické detekce u mozkových nádorů (Heřman, 2014).

Primární metodou zobrazení při jakémkoliv podezření na mozkový nádor by měla být magnetická rezonance s podáním gadoliniové kontrastní látky. Standardní MR zobrazení obsahuje T1 a T2 vážené sekvence před aplikací kontrastní látky a zobrazení minimálně dvou ortogonálních rovin postkontrastní T1 vážené sekvence. MR zahrnuje případná rozšíření své funkce. MR spektroskopie dokáže rozlišit metabolity ve zdravé tkáni od nádorové tkáně, jelikož tyto metabolity charakterizuje, indikuje a kvalifikuje. Perfúzní MR hodnotí průtok krve mozkem, jelikož se mozkové tumory vyznačují zvýšeným počtem cév na jednotku objemu oproti zdravé mozkové tkáni. Pro měření difúze a pohybu molekul vody ve tkáňových strukturách využíváme difúzní MR. Zároveň dokonale zobrazuje okraje primárních tumorů, dokáže odlišit low-grade gliom od high-grade gliomu a rozlišit metastázy od glioblastomů. K zobrazení reakce mozku na vnitřní i vnější podněty nám napomáhá funkční MR (Fink, 2015).

Zobrazení nádorů se musí provádět minimálně ve dvou rovinách řezu. Řezy v sagitální rovině jsou pro neurochirurga významným zdrojem informací. V T1W obraze jsou nádory zobrazovány jak hyposignální, tak izosignální a hypersignální. Nádory v zobrazení T2W se nejčastěji jeví jako hypersignální a u některých se vyskytují kalcifikace, nekrózy nebo cysty a často i nádory provází expanzivní charakter. Posuzován je komorový systém pro jeho možnou dislokaci a deformaci, dále zkoumáme stav subarachnoidálních prostorů a posunutí středočárových struktur. Aplikace gadoliniové kontrastní látky bereme jako nezbytné pro vyšetření, protože se zvýší jeho senzitivita, jelikož nám rozliší nádor od edému, který je často přítomen u mozkových nádorů. Signálové zesílení po podání gadolinia je zapříčiněno porušením BBB a patologickou vaskularizací. MR rovněž přispívá k diferenciální a substrátové diagnostice nádorů (Seidl, 2007).

6.3 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Pozitronová emisní tomografie sice není považována za první metodu vyšetření při diagnostice primárních nádorů mozku, avšak když jsou výsledky z MR neprůkazné a nelze rozlišit radiační nekrózu od recidivujícího, je případná indikace PET vyšetření vhodná. V dnešní době se vyšetření za pomoci pozitronové emisní tomografie nejvíce využívá k určení low-grade od high-grade gliomů, a při diagnóze nádorových recidiv (Votrubová, 2009).

¹⁸F-FDG

Pro detekci maligní tkáně v mozku se v nukleární medicíně využívá PET vyšetření, při aplikaci ¹⁸F-FDG jako zvolené radiofarmakum, kterým zobrazujeme metabolismus glukózy a patologické složení produktů metabolismu v mozkové tkáni. Funkční aktivita a prokrvení určuje úroveň využití glukózy v této tkáni. High-grade gliomy (III a IV) zvýšeně ložiskově akumulují ¹⁸F-FDG, ale zároveň se toto vyšetření může stát falešně negativním, jelikož i šedá hmota mozková výrazně akumuluje již zmíněné radiofarmakum, a tak nedosáhneme dostatečného odlišení vychytávání mezi šedou hmotou a ložiskem. Proto za hlavní indikaci ¹⁸F-FDG pokládáme průkaz reziduální viabilní tkáně high-grade gliomů ve změnách místech po terapii zevním ozářením nebo po operaci. Možností pro rozlišení akumulace radiofarmaka v šedé tkáni a tumorem je fúze PET a CT nebo MRI obrazu (Koranda, 2014).

¹⁸F-FLT

Zobrazování pozitronovým radiofarmakem ¹⁸F-FLT se soustředí na zvýšenou replikaci DNA, která se děje při maligní přeměně. Závislost vychytávání se odráží od intracelulárního transportu nebo přílivu a zvýšené propustnosti po narušení hematoencefalické bariéry. Výhoda oproti ¹⁸F-FDG je, že se nevychytává v šedé kůře, což napomáhá detekce gliomů s vyšším stupněm. ¹⁸F-FLT může také nabídnout pomoc při vyšetření recidivy po chirurgické operaci a může poskytnout prospěšná data pro hodnocení léčby chemoterapií (Nikaki, 2017).

7 Léčebné strategie u mozkových nádorů

Neurochirurgická léčba se stala standardním léčebným a diagnostickým přístupem u nádorů mozku a metastáz. Úspěšnost operace a radikalita výkonu se stává rozhodujícím faktorem, jelikož částečný výkon má pokaždé nepříznivé výsledky. Pro léčbu zvýšeného intrakraniálního tlaku je zaveden ventrikuloperitoneální shunt. Po radikálním i neradikálním výkonu je nutné histologické ověření odebrané nádorové tkáně, které rozhodne o dalším průběhu léčby. U inoperabilních nádorů je nutná indikace stereotaktické biopsie (Šlampa, 2014).

Multidisciplinární tým složený z neurochirurga, neurologa, patologa, radiodiagnostika, radiačního a klinického onkologa se podílí na určení pooperační léčebné strategie a případné léčbě recidiv (Diagnosticko-léčebné protokoly, Primární nádory CNS, Masarykův onkologický ústav).

Radioterapeutické ozáření je nezastupitelnou modalitou v léčbě mozkových nádorů. Indikuje se až po operačním výkonu. V dnešní době se využívá cílená radioterapie, která se zaměřuje pouze na oblast nádoru. Tato metoda se používá u léčby high-grade gliomů. Jednorázový radiochirurgický zákrok nebo stereotaktickou radioterapii lze indikovat u malých nádorových ložisek nebo pooperačních reziduí (Šlampa, 2014).

Chemoterapie využívá chemoterapeutické látky k léčbě rakoviny. Tyto látky se především snaží narušit nádorové bujení a blokadu cévního zásobení nádorového ložiska. To způsobí zástavu růstu nádoru nebo případně jeho zmenšení (Shah, 2018). Možnosti chemoterapie jsou omezeny, jelikož v mozku je přítomna hemocefalická bariéra, která propouští do mozkového parenchymu pouze lipofilní látky. Specifické membránové transportní kanálky omezují vstup jiných molekul (Šlampa, 2013). Navíc chemoterapie může poškodit i zdravé mozkové buňky a tkáně. Nauzea, únava, slabost, snížený počet bílých krvinek a dehydratace patří mezi časté nežádoucí účinky chemoterapie (Shan, 2018).

Díky novým technologickým modalitám se stala léčba nádorů mozku hypertermickou terapií (HT) důležitým léčebným postupem. Pro nádory uložené hluboko v mozkové tkáni se stala laserová intersticiální termální terapie (LITT)

nejrozšířenější metodou tepelné ablace v klinické praxi. HT může napomáhat k zesílení účinků chemoterapie (Skandalakis, 2020).

7.1 Neurochirurgická léčba

Hlavními cíli chirurgického zákroku jsou zajištění dostatku informací pro konečnou histologickou diagnózu, odstranění nádorové tkáně pro snížení nitrolební hypertenze a zlepšení podmínek v dalším průběhu léčby. Popřípadě můžeme operaci indikovat k úplné resekci nádoru, například u pilocytárního astrocytomu, avšak u nádorů rostoucích centrálně není tato možnost možná. Následné pooperační kontrolní MR nebo CT provádíme pro zjištění výsledku radikálnosti výkonu (Náhlovský, 2006).

Podle výskytu tumoru se volí nejčastěji klasické konvexitární kraniotomie. U nádoru umístěného na pomezí čelního a spánkového laloku provádíme frontolaterální kraniotomii. Primární nádory dětského věku lokalizujeme nejčastěji v zadní jámě lební, proto zvolenou metodou přístupu je paramediální nebo mediální kraniotomie, kterou provádíme v leže na břiše, v polosedě nebo je možné výkon provést v leže na boku. Na hranici nádoru a zdravé tkáně nejdříve uděláme preparaci, dále pak následuje resekce za pomoci ultrazvukového aspirátoru. Provedením intraoperační MRI zobrazení získáme informace o rozsahu provedené resekce. Další zobrazovací modalitou je ultrazvuk dedikovaný pro neurochirurgické zákroky. Na konci operace po provedení resekce je udělána plastika tvrdé pleny (Šimša, 2018).

Primární volená modalita u low-grade gliomů a meningeomů je chirurgický výkon vedený tak, aby se odebralo co nejvíce maligní tkáně a co nejméně se poškodila okolní zdravá tkáň. To by mohlo vést ke zhoršení kvality života pacienta. Jak již bylo řečeno, výkon se provádí za účelem stanovení přesné diagnózy a určení stupně gradingu, ale i k zabránění možné malignizace do vyššího stupně. Vždy se ale nemusí dosáhnout úplné resekce tumoru, jelikož některé nízkostupňové gliomy rostou infiltrativně a nejsou dokonale ohraničené. Neurochirurgický zákrok u pilocytického astrocytomu zajišťuje v drtivé většině cestu k dlouhodobému přežití bez následné indikace pooperačního ozáření. Pro high-grade nádory je operační zákrok pouze paliativní. Úplná resekce není možná,

jelikož prorůstají do okolních struktur. Odebraná část však napomůže ke snížení nitrolebního tlaku. Následná radioterapie nebo chemoterapie zabrzdí růst, bohužel ale nezajišťují úplné uzdravení (Šlampa, 2014).

7.2 Radioterapie

Neodmyslitelnou součástí léčby nádorů mozku je radioterapie, která sehraává klíčovou roli dojde-li k neúplnému odstranění nádorového ložiska. U high-grade gliomů zlepšuje výsledky léčby. Radiační onkolog potřebuje pro správné naplánování ozařování předoperační snímky z magnetické rezonance. Dalším krokem v plánování je fúze předoperačního a pooperačního nálezu. Celková dávka záření se musí upravit podle velikosti ozařovaného objemu (Šlampa, 2014).

7.2.1 Fotonová radioterapie

Technologické pokroky v oblasti radioterapie umožnily snížení dávky záření na zdravou mozkovou tkáň při ozařování vysokými dávkami, jelikož dochází k přesnější lokalizaci ložiska a lepšímu dodání dávky záření. Radioterapie způsobuje možnou dlouhodobou toxicitu na zdravou tkáň, proto jedním z hlavních cílů je co nejvíce šetřit normální tkáň, avšak se zachováním účinnosti. Nové technologie se odvíjí od 3D konformní radioterapie (3D-CRT).

Výhodou radiační terapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je, že díky multi-leaf kolimátoru (MLC) dokáže lépe dopravit dávku záření do cílového objemu i u nepravidelně tvarovaných ložisek. Zajišťuje také dodávku vysoce konformního ozáření. Intenzita paprsků záření u IMRT je distribuována do ložiska jako mnoho malých paprsků, které jsou modulovány MLC. Při metodě sliding window se lamely kolimátoru pohybují a modulují tak dávkový příkon v ložisku, aniž by bylo záření vypnuto. Dále IMRT využívá metodu step-and-shoot, kdy je ozařované pole rozděleno na několik subpolí s vlastní dávkou záření a nastavením lamel. Po ozáření jednoho subpole je svazek vypnut a až se přestaví lamely kolimátoru, je svazek opět zapnut. Prací radiačního onkologa je vymezit cílový objem, zaznačit kritické orgány a specifikovat předepsanou dávku záření na ložisko. Díky těmto parametrům nastaví a optimalizuje počítač tvary segmentů MLC nebo trajektorie pohybu. Výsledkem

je modulace intenzity, která zapříčiní lepší shodu dávky s cílem a také se sníží radiační zátěž okolní zdravé tkáně a kritických orgánů. Další výhodou IMRT techniky je, že v jedné fázi je možno dodat různou dávku záření do různých cílových objemů jako současný integrovaný boost.

Volumetricky modulovaná oblouková terapie (VMAT) se vyvinula z IMRT techniky, při které dochází k neustálému dodávání dávky záření, zatímco se portál lineárního urychlovače otáčí jedním nebo několika oblouky okolo pacienta. VMAT také moduluje intenzitu paprsku záření, rotaci gantry a dávkový příkon, čímž dosáhneme dodání vysoké konformní dávky do ložiska tumoru. Tyto výhody zkracují dobu trvání léčby.

Pro pacienty, jimž byl diagnostikován primární nebo sekundární nádor mozku a podstupují ozařování, je technika VMAT nebo IMRT dnes už častěji využívána, jelikož obě techniky šetří hippocampus a jedním z jejich cílů je vyhnout se dalšímu zhoršování neurokognitivních funkcí. Použití IMRT a VMAT u high-grade a low-grade gliomů umožní dokonalejší cílovou shodu a dochází tak šetření okolních kritických tkání jakožto mozkového kmene a hippocampu, což může zabránit pozdně vzniklé toxicitě, která je spojena s radioterapií. Technika IMRT se využívá při léčbě meduloblastomů pro zmírnění neurokognitivního poklesu a ztráty sluchu.

Stereotaktická radioterapie (SRT) přináší další zdokonalení oproti 3D-CRT, jelikož je schopno dodat vysoce lokalizované ozáření. Pacient je imobilizován stereotaktickou maskou, která může být rámová nebo bezrámová, a díky tomu může být pacient přesně zaměřen při repozici. Pomocí tohoto přesného zaměření se sníží objem dávky záření na zdravou mozkovou tkáň a sníží tak riziko dlouhodobých vedlejších účinků při léčbě vysokými dávkami. Při léčbě SRS je záření aplikováno buď jako jednofrakční nebo vícefракční stereotaktická radiochirurgie (SRS). Při konvenční frakcionaci se používá frakcionovaná stereotaktická radioterapie (FSRT). SRS může být provedena Gamma nožem nebo ji lze provést modernějším technologickým zařízením zvaný CyberKnife. Pro léčbu jak benigních, tak maligních tumorů se dnes již často využívá SRS. U léčby mozkových metastáz byla SRS přijata jako alternativní metoda léčby k radioterapii mozku u pacientů s vícečetnými metastázami, jejím cílem je snížení výskytu neurokognitivních poruch. Pro pacienty

trpící progresivními nebo recidivujícími high-grade gliomy se hypofrakcionovaná SRT nebo SRS s možným spojením s chemoterapií využívá jako záchranná terapie.

Obrazem řízená radiační terapie (IGRT) je technika kombinující zobrazovací 2D nebo 3D techniku zabudovanou přímo do portálu lineárního urychlovače. Umožňuje tak snímkovat pacienta přímo v místnosti, kde se provádí ozařování. To umožňuje přesnější dodání dávky záření do cílového objemu. Korekcí nastavení u IGRT se vyvarujeme chybné polohy pacienta, jelikož během záření by mohlo dojít k možnému vynechání nádoru nebo k nadměrnému ozáření kritických orgánů (Scaringi, 2018).

7.2.2 Protonová radioterapie

Své uplatnění v léčbě mozkových nádorů zastává i protonová terapie (PT), která má podstatně vyšší výhody díky svým fyzikálním vlastnostem oproti fotonové terapii. Protóny ukládají většinu své energie v místě zvaném Bragg Peak a za tímto místem již není dodávána žádná energie. To umožňuje snížení dávky záření na okolní tkáň a toxicitu okolních orgánů. To nám dovolí zvýšit dávku na cílový objem ložiska (Yuan, 2019). Malý původní protonový paprsek bodové skenovací protonové terapie je magneticky skenován tak, aby pokryl všechny laterální aspekty nádorového ložiska. Tato technika se nazývá pencil-beam system (PBS) a je založena na dynamickém rozložení Braggových peaků v celém cílovém objemu. Použitím protonových paprsků o různých energiích umožňuje řídit hloubku dávky záření. Se zvýšenou konformitou lze dosáhnout optimalizace dodání dávky protonového záření. Technika simultánního integrovaného posílení umožní skenovacímu protonovému paprsku zpracovat více cílových objemů a léčit je tak různými dávkami (Noel, 2016).

Vysoké konformní dodání dávky kolem cílových objemů zajišťuje nejmodernější vybavení využívající skenování za pomoci tužkového paprsku. Tato technika se nazývá protonová terapie s modulovanou intenzitou (IMPT). Pro intrakraniální nádory je tedy léčba pomocí protonů možnou léčebnou modalitou, avšak s PT je spojená i vysoká finanční nákladovost léčby (Yuan, 2019).

Tabulka 2 - Porovnání dávek záření na jednotlivé struktury při radioterapii využívající fotony a protony

	IMRT	IMPT
Cílový objem	60 Gy	60 GyE
Mozek	35,7Gy	25,9 GyE
Mozkový kmen	18,6 Gy	5,3 GyE
Oko	28,3 Gy	9,7 GyE
Chiasma opticum	49 Gy	46 GyE

(PTC Clinic – informace pro odborníky - protonová radioterapie nádorů CNS)

7.2.3 Nežádoucí účinky radioterapie mozkových nádorů

Nežádoucí účinky, které radioterapii nevyhnutelně doprovázejí dělíme na dvě skupiny. Akutní radiační toxicita, která je ve většině případů mírná a dobře kontrolovatelná, se nejčastěji projevuje dermatitidou nebo vypadáváním vlasů. Případně se může vyskytnout celková únava, bolest hlavy, slabost a nevolnost. Mezi projevy chronické radiační toxicity patří nevratná alopecie, hipopituitarismus, dokonce i možné zhoršení paměti, sluchu a visu. Dále může dojít k poškození mitoticky aktivních neurálních kmenových buněk při ozařování mozku nízkými dávkami. Tyto buňky vytvářejí nové paměťové stopy. Pokud se tyto buňky ozáří relativně malou dávkou záření, může to mít za následek kognitivní deficit.

7.2.4 Kritické orgány

Hlavním problémem ozařování CNS oblasti, ať už fotony nebo protony se skrývá v tom, že k dosažení dlouhodobé kontroly nad nádorem musí být dávka záření stejná nebo vyšší nežli dávka, která může zapříčinit nezvratné poškození okolních struktur. Možným řešením, jak se vyvarovat těmto ireverzibilním změnám na krizových strukturách je maximální možná redukce dávky na celé ložisko. U fotonové terapie dochází k částečnému ozáření okolních orgánů, ale v případě protonové terapie dochází k nižšímu nebo dokonce žádnému ozáření kritických orgánů (Vítek, 2021).

Tabulka 3 - Objemy orgánů a toleranční dávky

Mozek	max. 72 Gy
Chiasma/optické nervy	max. 55 Gy
Mozkový kmen	max. 54 Gy
Oční bulbus	max. 54 Gy
Oční čočka	max. 7 Gy
Sítnice	max. 50 Gy
Slzná žláza	max. 40 Gy
Hypofýza	max. 45 Gy
Kochlea	max 45 Gy

(Šlampa, 2014)

7.3 Chemoterapie a konkominantní chemoradioterapie

Léčba chemoterapií se obzvláště indikuje pooperačně u high-grade gliomů, protože přináší lepší výsledky léčby a prodloužení délky života pacienta. Své místo zaujímá i v paliativní léčbě při výskytu recidiv. Standardně se aplikuje temozolomid (TMZ), případně karmustin nebo lomustin.

Paliativní režimy zahrnují podání chemoterapeutických látek, dokud se nedostaví progresse. TMZ je dávkován 150 až 200 mg/m² v intervalu 28 dní od 1. do 5. dne. Lomustin se podává v intervalu 6 až 8 týdnů pouze 1. den po 110 mg/m². Karmustin v intervalu 6 týdnů 1. až 3. den po 80 mg/m².

Konkomitantní chemoradioterapie se doporučuje u pacientů, kterým byl diagnostikován glioblastom. Kombinace radioterapie a per os chemoterapie podstatně zlepšuje výsledky léčby u pacientů s touto diagnózou, avšak je doprovázena s pseudoprogresí nádorového ložiska. Indikace konkominantní chemoradioterapie s (TMZ) je u pacientů, kteří prodělali radikální nebo neradikální operaci. Pacientům je podáváno 75 mg/m² TMZ po dobu 42 dnů per os po dobu radioterapie. Celková dávka záření je 54 až 62 Gy, 5x 1,8 až 2,0 Gy týdně. Průběžně s léčbou se musí provádět minimálně jednou týdně hodnoty krevního obrazu a také je nutné sledovat renální a jaterní funkce. U následné adjuvantní chemoterapie je pacientům podáván

TMZ 150 až 200 mg/m² per os v intervalu 28 dní. Dávka TMZ v prvním cyklu je 150 mg/m². Při dobré toleranci lze přejít do další fáze cyklu kde se již podává dávka 200 mg/m² TMZ (Šlampa, 2013).

V léčbě primárních lymfomů CNS hraje chemoterapie hlavní roli. Chirurgická resekce tumoru připadá v úvahu jen když ložisko utlačuje mozek a způsobuje tak zvýšení intrakraniálního tlaku (Ferrerri, 2017). Neurochirurgie tedy přednostně slouží pro stanovení histologické diagnózy provedením stereotaktické biopsie (Batchelor, 2019). Indikuje se polychemoterapie, která obsahuje high-dose methotrexát (HD-MTX) v dávce více než 1 g/m² a řadu dalších chemoterapeutických látek. Další možností je podávat methotrexát v dávce více než 3 g/m² infúzí po dobu tří hodin. Avšak při této léčbě musí být doplněná podpůrná vyšetření jako je například kontrola funkce ledvin (Ferrerri, 2017). Standardně se však podává HD-MTX intravenózně o dávce 1,8 g/m² v kombinaci s radioterapií celého mozku (WBRT) nebo dalšími chemoterapeutickými činidly (Batchelor, 2019).

7.4 Hypertermická terapie (HT)

Při regionální hypertermické terapii zahříváme nádor a okolní normální mozkovou tkáň za pomoci externího zahřívacího přístroje. RHT se soustředí na heterogenní teplotní distribuci při teplotě 39 až 43 °C, a to zapříčiňuje tepelně závislé fyziologické změny, které zahrnují nádorové a metabolické cévní změny. V porovnání se zdravou mozkovou tkání má nádorová tkáň nižší propustnost a zároveň je kvůli své snížené schopnosti odvádět teplo citlivější na nižší teploty. Vyšší citlivost nádorové tkáně na HT způsobuje snížené pH mezitkáňového prostoru tumoru, a proto dochází k cílenému usmrcení nádorových buněk. Pro léčbu tumorů lokalizovaných v mozku se obzvláště aplikuje lokální hypertermická terapie, která distribuuje zvýšenou teplotu pouze do místa růstu nádoru za nezměnění teploty v okolní tkáni a celkové teploty těla (Skandalakis, 2020).

Laserovou intersticiální termální terapií (LITT) je možností v léčbě primárních nádorů mozku, případně dalších nádorů CNS, radiačních nekróz a metastáz, jelikož se jedná o minimálně invazivní zákrok, který indikujeme jako doplněk při chirurgické resekci, systémové terapii nebo radiační léčbě hlavně u pacientů, u kterých

je riziko chirurgického zákroku vysoké kvůli špatnému zdravotnímu stavu pacienta nebo pokud nádor lokalizujeme v elokventní oblasti mozku (Melnick, 2021).

Výkon se provádí pod obrazovým vedením, kdy se stereotakticky vkládá laserová katetrizační sonda do nádoru malým otvorem. Po zavedení se do špičky sondy aplikuje světelná energie, která se přemění na teplo a tím se dosáhne lokální tepelné ablace a ta zapříčiní koagulační nekrózu a smrt nádorových buněk. Zákrok doprovází i MR zobrazení poskytující data o tepelné distribuci v reálném čase (Skandalakis, 2020). Pokud pacient s recidivujícím nebo reziduálním nádorem již vyčerpал možné léčebné postupy, může se LITT jevit jako případná vhodná léčba. U pacientů s výskytem high-grade maligních nádorů mozku a omezenou hybností kvůli špatné lokalizaci se mohou vyskytnout komplikace v podobě křečí nebo případná plicní embolie či žilní trombózy. Po operaci se může běžně vyskytnout střední perilezionální edém. Možnou výhodou v léčbě pomocí LITT můžeme sledovat ve zkrácení doby pobytu pacienta v nemocnici oproti klasické chirurgické resekci. Provedením malé kraniotomie s použitím retraktorového tubulárního systému v kombinaci s málo invazivním LITT dosáhneme snadnějšího odstranění tumoru, jelikož změní jeho vaskularizaci (Chen, 2021).

V peritumorální oblasti vyvolává LITT narušení hemoencefalické bariéry (BBB) a díky tomu lépe účinkuje chemoterapie. Během prvních dvou týdnů od provedení zákroku se zvýší propustnost BBB, což vede ke stanovení hypotézy, že toto narušení pomocí LITT je schopno usnadnit transport chemoterapeutického substrátu přes BBB, protože se zvýší průtok krve mozkem (Melnick, 2021).

Pomocí magnetických nanočástic vytváří magnetická hypertermická terapie (MHT) teplo díky elektromagnetické energii, kterou produkuje střídavý magnetický pól. K dosažení zahřívání zájmové oblasti musí být magnetické nanočástice dodány přímo do oblasti, kde se nádor nachází. Ve srovnání s léčbou LITT, která je založena na aplikaci laserového katetru do nádoru, dosáhla léčba MHT rovnoměrnější distribuci tepla v celé nádorové tkáni. MHT při léčbě nádorů mozku a obzvláště glioblastomů v porovnání s běžně používanými metodami HT, kterými jsou akustické vlny nebo světlo, má výhodu v tom, že se střídavé magnetické pole dostane hlouběji do tkáně k hluboce uloženým nádorům, aniž by se musely provádět kožní řezy a odstranění kosti (Skandalakis, 2020).

8 Radioterapie benigních nádorů mozku

8.1 Low-grade gliomy

Operační radioterapie u low-grade gliomů je z hlediska správného načasování komplikovaná. Může být indikována ihned po dokončení chirurgického zákroku nebo může být odložena, dokud se nedostaví recidivy, progresse nebo zhoršení klinických potíží. Okamžitá radioterapie se provádí po subtotální resekci nebo u nádorů, které nelze chirurgicky odstranit. Možnost odložení radioterapie je metoda volby u pacientů s věkem mladší než 40 let, kteří podstoupili totální resekci a vykazují nízké riziko nepříznivých prognostických faktorů. Mezi nepříznivé prognostické faktory řadíme věk větší jak 40let, tumor o velikosti 6 cm a větší, přítomný neurologický deficit před zahájením operace, nádor přesahující střední čáru.

Dávka záření pro low-grade gliomy se pohybuje v rozmezí od 45 do 54 Gy. Na jednu frakci se používá dávka 1,8 až 2.0 Gy. Doporučená dávka radioterapie je tedy zpravidla 54 Gy, 5 x 1,8 Gy na týden. Zvýšením dávky záření nedojde ke zlepšení výsledků léčby (Šlampa, 2013).

Pokud je však u fotonové terapie příliš velké riziko poškození normální mozkové tkáně vzhledem k lokalizaci nádoru, je často indikována protonová radioterapie. Standardně se aplikuje dávka 50,4 až 54 GyE ve 28-30 frakcích. U nepříznivých morfologických a imunohistochemických parametrů je aplikovaná dávka vyšší a to 59,4 až 60 GyE ve stejné frakcionaci (Vítek, 2021).

8.2 Meningeomy

Operační léčba meningeomů obklopující kavernózní sinus nebo obal zrakových nervů je riskantní, proto se primární léčebnou metodou stává radioterapie. Mezi moderní techniky radioterapie využívané v terapii meningeomů patří SRS, SRT nebo FSRT, a také IMRT (Apra, 2018). SRS může nahradit klasický operační výkon u tumorů, jejichž velikost je menší jak 3 cm. Další léčebnou modalitou je SRT a FSRT, která se indikuje u nádorů o velikosti více než 4 až 5 cm a jsou lokalizovány blízko

kritických struktur. Poslední léčebná technika radioterapie meningeomů je IMRT, která může dodat vyšší objemy záření. Využívá se především u rozsáhlých tumorů.

Pro grade I meningeomy se standardně používá dávka 50 až 54 Gy. Aplikovaná dávka na frakci je 1,8 až 2 Gy ve 25 až 30 frakcích. Grade II meningeomy jsou ozařovány dávkou 54 až 59,4 Gy. Frakcionace a dávka záření na jednu frakci je totožná jako u grade I. Pokud však nádor lokalizujeme na pochvě zrakového nervu nebo poblíž optické dráhy, je nutno zvážení úpravy dávky záření. V tomto případě je dávka 50,4 Gy ve 28 frakcích po 1,8 Gy nebo 51 Gy ve 30 frakcích po 1,7 Gy (Šlampa, 2014).

Protonová radioterapie ve srovnání s fotonovou terapií v léčbě benigních meningeomů zastává jednoznačnou dozimetrickou výhodu, jelikož lépe šetří okolní zdravé struktury a redukuje výskyt vedlejších nežádoucích účinků terapie. Pro meningeom grade I je doporučená dávka 50,4 až 54 GyE ve 28 až 30 frakcích. U meningeomu grade II je dávka 60 až 64 GyE ve 30 až 36 frakcích s možným pozdějším navýšením dávky záření (Vítek, 2021).

Tabulka 4 - Porovnání dávek fotonové a protonové radioterapie na okolní struktury

	Fotonová terapie	Protonová terapie
Celý mozek	22,8 Gy	19 GyE
Mozkový kmen	35,2 Gy	23,8 GyE
Levý hippocampus	25,6 Gy	13,5 GyE
Pravý hippocampus	21,8 Gy	7,6 GyE
Levý temporální lalok	34,6 Gy	25,8 GyE
Pravý temporální lalok	32,9 Gy	25,8 GyE
Hypofýza	37 Gy	29,2 GyE
Levý zrakový nerv	33,8 Gy	28,5 GyE
Pravý zrakový nerv	31,1 Gy	25,1 GyE
Levé vnitřní ucho	15,8 Gy	12,2 GyE
Pravé vnitřní ucho	8,8 Gy	1,5 GyE

(Vítek, 2021).

8.3 Schwannom (Neurinom akustiku)

Pokud není možná chirurgická resekce, další léčebnou modalitou v léčbě Schwannomů je frakcionovaná stereotaktická radioterapie nebo stereotaktická radiochirurgie. Mezi faktory ovlivňující výběr léčebné techniky patří lokalizace ložiska, jeho velikost, již proběhlá léčba a progresse nádoru. Léčba pomocí SRS je prováděna lineárním urychlovačem (CyberKnife) nebo Gamma nožem, který využívá kobaltové zářiče (Kalogeridi, 2020).

Pro malé nádory je indikována SRS, avšak dávka převyšující 13 Gy zvyšuje riziko poškození okolních struktur. Vyšší dávky záření ale dosahují lepších výsledků léčby, proto je minimální dávka na 12 až 14 Gy. SRT je metodou volby u pacientů, u nichž dosahuje tumor větší velikosti a u pacientů s přítomností výrazné sluchové ztráty. Výhodou SRT oproti SRS je, že dochází k menšímu poškození kritických orgánů (Diagnosticko-léčebné protokoly, Primární nádory CNS, Masarykův onkologický ústav).

9. Radioterapie maligních nádorů mozku

9.1 High-grade gliomy

Musí se dbát na úpravu celkové dávky záření. Úprava se odvíjí od velikosti ozařovaného objemu a tolerančních dávek na kritické struktury. U klinicky stabilních pacientů se aplikuje dávka záření 54 až 60 Gy po dobu 6 týdnů. Aplikace hyperfrakcionace a eskalace dávky záření nad 60 Gy neprokázaly zlepšení mediánu přežití, jelikož tyto režimy jsou spojeny s vyšší toxicitou. Při paliativní radioterapii u pacientů se zhoršeným stavem se dávka záření volí individuálně (Šlampa, 2013).

Pro pacienty, u kterých dochází k recidivám glioblastomu nebyla stanovena žádná standardní léčba. Opětovná resekce ložiska je možná u lokálně recidivujícího nebo progresivního tumoru. Díky moderním ozařovacím technologiím je možné přistoupit na opětovné ozáření bez vyššího rizika poškození zdravé mozkové tkáně. Medián přežití po absolvování SRS nebo hypofrakcionované či konvenčně frakcionované SRT byl 6 až 12 měsíců. Dávka u hypofrakcionované SRT může být střední (2,5 až 3,5 Gy) nebo vysoká (5 Gy) na jednu frakci. Konvenčně frakcionovaná SRT využívá dávku 36 Gy v 18 frakcích a jsou aplikovány 2 Gy na jednu frakci. Střední doba přežití je 6,7 až 11,5 měsíců. Bez progresu je střední doba přežití 2,5 až 5 měsíců (Minniti, 2021).

Protonová radioterapie může být indikována v případě opakovaného ozáření a má za cíl zlepšit kvalitu života pacienta. PRT je možno kombinovat s fotonovou terapií pro aplikaci boostu a snížení toxicity na okolní struktury. Indikace k protonové léčbě je však méně častá, jsou vybráni pacienti, u kterých se předpokládá profit léčby PRT. Nejčastějšími indikovanými pacienty k PRT jsou ti s nižším věkem a lokalizací tumoru v oblasti mozkového kmene bez infiltrace okolních struktur (Vítek, 2021).

9.2 Maligní meningeomy

Adjuvantní radioterapie je léčebná metoda grade III meningeomů, která zlepšuje celkové přežití a přežití bez nádorové progresy potom, co byl chirurgicky subtotálně resekován (Apra, 2018). Oproti nízkostupňovým meningeomům je dávka záření vyšší. Aplikuje se dávka 59,4-60 Gy ve 25-30 frakcích kdy jednotlivá frakce obsahuje 1,8 až 2 Gy (Šlampa, 2014).

U protonové radioterapie je doporučená dávka u grade III meningeomů 60 až 64 GyE ve 30 až 36 frakcích. Dávka protonového záření může být v průběhu léčby zvýšena (Vítek, 2021).

9.3 Primární maligní lymfomy CNS

Radioterapie primárních lymfomů CNS je používána jako konsolidační přístup k pacientům, u kterých dojde k nádorové terapii po indukční terapii. Ozařovaný objem by měl zahrnovat celý mozek, první dva segmenty míchy a oči, jelikož primární lymfomy se vyznačují infiltrativním a difúzním růstem do okolních struktur. Dávka záření byla stanovena na méně než 50 Gy na celou oblast mozku s frakcionací 1,8 až 2 Gy na frakci s boostem nádorového ložiska nebo bez něj (Ferrerri, 2017).

10 Radioterapie mozkových metastáz

Radioterapie patří mezi základní léčebné modalitty v léčbě mozkových metastáz. Zpravidla následuje hned po neurochirurgickém odstranění nádorového ložiska. WBRT je indikována obzvláště u pacientů s mnohočetnými metastázami. Standardní dávka záření u WBRT je 30 Gy v 10ti denních frakcích (Gállego Pérez-Larraya, 2014). Nyní však bývá nahrazována moderními technikami, do kterých řadíme například SRS. Kvůli častému výskytu vedlejších nežádoucích účinků je WBRT stále více nahrazována SRS, u které dochází k nižšímu riziku kognitivní dysfunkce (Achrol, 2019).

V případě solitárních metastáz a ložisek o průměru méně než 3 cm je nejvhodnější léčebnou modalitou indikace SRS. Záření může být dopraveno v jedné frakci do kteréhokoliv místa lokalizace metastázy včetně ložisek rostoucích poblíž mozkového kmene. SRS může být indikována i pro ozařování více mozkových metastáz, avšak její účinnost klesá s velikostí a počtem ložisek. Rok po dokončení SRS dochází v 80 až 90 % případů k místní kontrole nad nádorem. U pacientů s 1 až 3 metastázami prokázala kombinace WBRT a SRS delší dobu přežití nežli samotná WBRT. Po absolvování samotné SRS bylo sice u pacientů dosaženo k lokální kontrole nad nádorem, ale rovněž došlo k častějšímu výskytu nových metastáz. Doplnění WBRT může docílit zlepšení léčebných výsledků, jelikož podpoří efekt SRS (Gállego Pérez-Larraya, 2014).

U mozkových metastáz lokalizovaných poblíž mozkového kmene, chiasma a optických nervů se do popředí dostala hypofrakcionovaná SRS, kdy je ozáření aplikováno ve 3 až 5 frakcích. Míra toxicity na okolní kritické struktury a výskyt radiační nekrózy je u této techniky minimální. Stále více častěji se používají bezrámové obrazem naváděné SRS, které dopřejí pacientovi větší pohodlí. Fixační hlavové rámy se využívají u neklidných pacientů. Nebyly zaznamenány žádné rozdíly při výskytu nežádoucích účinků za použití rámového nebo bezrámového systému léčby (Achrol, 2019).

Závěr

Incidence nově vzniklých nádorů lokalizovaných v mozku je 10 až 17 případů na 100 000 obyvatel a nejčastěji se vyskytujícím typem u dospělých jedinců jsou gliomy. Pro svoji přehledovou práci jsem si zvolil toto téma, jelikož jsem se chtěl dozvědět více informací nádorových onemocnění mozku. Přehledová bakalářská práce je sumarizace publikovaných poznatků.

Prvním cílem bylo podat základní informace o nádorech lokalizovaných v mozku a jejich rozdělení. V první kapitole jsou uvedeny data o epidemiologickém výskytu, z nichž vyplývá, že u mužů se častěji vyskytují gliomy a u žen to jsou meningeomy. Druhá kapitola se zabývá klasifikací mozkových nádorů. Pro tyto nádory neplatí standardní TNM klasifikace, ale speciální WHO klasifikace, která podává informace o histologickém a genotypovém znaku ložiska. Jednotlivým typům je věnována třetí a čtvrtá kapitola, kde jsou nádory podrobně rozděleny.

Druhý cíl této přehledové práce bylo podat informace o symptomech doprovázejících mozkové nádory a o používaných diagnostických metodách. V páté kapitole jsou popsány symptomy, které se mohou vyskytnout u pacientů s tímto onemocněním. Hlavními projevy ložisek rostoucích v mozku jsou epileptické záchvaty, poruchy neurokognitivních funkcí a zvýšení nitrolebního tlaku. Všechny tyto symptomy se odvíjí od lokalizace nádorového ložiska. Diagnostické modalities jsou popsány v šesté kapitole. Zjistil jsem, že magnetická rezonance zaujímá nezastupitelné místo díky dokonalému rozlišení měkkých tkání.

Třetím cílem bylo podat informace o možnostech léčby. Tímto cílem se zabývá většina práce. Neurochirurgická resekce je metoda první volby, ale ne u všech nádorů dojde k úplnému odstranění. V některých případech není provedení zákroku z důvodu lokalizace možné. Radioterapie zastává nezastupitelnou roli v léčbě nádorů mozku. Díky moderním technologiím a technikám dochází ke zkvalitnění a prodloužení života pacientů. Svoji roli v léčbě hraje i chemoterapie a nově zkoumaná hypertermická terapie. Osmá, devátá a desátá kapitola se věnuje radioterapii u vybraných typů mozkových nádorů.

Referenční seznam

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

ACHROL, Achal Singh, Robert C. RENNERT, Carey ANDERS, et al., 2019. Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. **5**(1) [cit. 2022-03-10]. ISSN 2056-676X. Dostupné z: doi:10.1038/s41572-018-0055-y

APRA, Caroline, Matthieu PEYRE a Michel KALAMARIDES, 2018. Current treatment options for meningioma. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. **18**(3), 241-249 [cit. 2022-03-06]. ISSN 1473-7175. Dostupné z: doi:10.1080/14737175.2018.1429920

BATCHELOR, Tracy T., 2019. Primary central nervous system lymphoma: A curable disease. *Hematological Oncology* [online]. **37**(S1), 15-18 [cit. 2022-03-09]. ISSN 0278-0232. Dostupné z: doi:10.1002/hon.2598

FERRERI, Andrés José María, 2017. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. *Hematology* [online]. **2017**(1), 565-577 [cit. 2022-03-09]. ISSN 1520-4391. Dostupné z: doi:10.1182/asheducation-2017.1.565

FINK, James R., Mark MUZI, Melinda PECK a Kenneth A. KROHN, 2015. Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. **56**(10), 1554-1561 [cit. 2022-03-01]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.113.131516

FINK, James R., Mark MUZI, Melinda PECK a Kenneth A. KROHN, 2015. Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. **56**(10), 1554-1561 [cit. 2022-03-01]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.113.131516

GÁLLEGO PÉREZ-LARRAYA, Jaime a Jerzy HILDEBRAND, 2014. Brain metastases. *Neurologic Aspects of Systemic Disease Part III* [online]. Elsevier, 2014, s. 1143-1157 [cit. 2022-03-10]. Handbook of Clinical Neurology. ISBN 9780702040887. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-7020-4088-7.00077-8

HEŘMAN, Miroslav, 2014. *Základy radiologie*. V Olomouci: Univerzita Palackého. ISBN 978-80-244-2901-4.

- CHEN, Clark, Ian LEE, Claudio TATSUI, Theresa ELDER a Andrew E. SLOAN, 2021. Laser interstitial thermotherapy (LITT) for the treatment of tumors of the brain and spine: a brief review. *Journal of Neuro-Oncology* [online]. **151**(3), 429-442 [cit. 2022-03-01]. ISSN 0167-594X. Dostupné z: doi:10.1007/s11060-020-03652-z
- KALOGERIDI, Maria-Aggeliki, Andromachi KOUGIOUMTZOPOULOU, Anna ZYGOGIANNI a Vassilis KOULOULIAS, 2020. Stereotactic radiosurgery and radiotherapy for acoustic neuromas. *Neurosurgical Review* [online]. **43**(3), 941-949 [cit. 2022-03-06]. ISSN 0344-5607. Dostupné z: doi:10.1007/s10143-019-01103-6
- KAŇOVSKÝ, Petr a Andrea BÁRTKOVÁ, 2020. *Speciální neurologie*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-5611-9.
- KORANDA, Pavel, 2014. *Nukleární medicína*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci. ISBN 978-80-244-4031-6.
- KOTECHEA, Rupesh, Vinai GONDI, Manmeet S AHLUWALIA, Priscilla K BRASTIANOS a Minesh P MEHTA, 2018. Recent advances in managing brain metastasis. *F1000Research* [online]. **7** [cit. 2022-03-05]. ISSN 2046-1402. Dostupné z: doi:10.12688/f1000research.15903.1
- KOZLER, Petr, c2007. *Intrakraniální nádory*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-452-2.
- LANGLEY, Robert R a Isaiah J FIDLER, 2013. The Biology of Brain Metastasis. *Clinical Chemistry* [online]. **59**(1), 180-189 [cit. 2022-03-05]. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2012.193342
- LANGLEY, Robert R a Isaiah J FIDLER, 2013. The Biology of Brain Metastasis. *Clinical Chemistry* [online]. **59**(1), 180-189 [cit. 2022-03-05]. ISSN 0009-9147. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2012.193342
- LAPOINTE, Sarah, Arie PERRY a Nicholas A BUTOWSKI, 2018. Primary brain tumours in adults. *The Lancet* [online]. **392**(10145), 432-446 [cit. 2022-03-11]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(18)30990-5
- Masarykův onkologický ústav, diagnosticko-léčebné protokoly, 2022, [online]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/diagnosticko-lecebne-protokoly/t1462>
- MELNICK, Kaitlyn, David SHIN, Farhad DASTMALCHI, Zain KABEER, Maryam RAHMAN, David TRAN a Ashley GHIASEDDIN, 2021. Role of Laser Interstitial Thermal Therapy in the Management of Primary and Metastatic Brain Tumors. *Current Treatment Options in Oncology* [online]. **22**(12) [cit. 2022-03-01]. ISSN 1527-2729. Dostupné z: doi:10.1007/s11864-021-00912-6

MINNITI, Giuseppe, Andrea Riccardo FILIPPI, Mattia Falchetto OSTI a Umberto RICARDI, 2017. Radiation therapy for older patients with brain tumors. *Radiation Oncology* [online]. **12**(1) [cit. 2022-03-05]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-017-0841-9

MINNITI, Giuseppe, Maximilian NIYAZI, Filippo ALONGI, Piera NAVARRIA a Claus BELKA, 2021. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiation Oncology* [online]. **16**(1) [cit. 2022-03-06]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-021-01767-9

NÁHLOVSKÝ, Jiří, c2006. *Neurochirurgie*. Praha: Galén. ISBN 8072623192.

NIKAKI, Alexandra, George ANGELIDIS, Roxani EFTHIMIADOU, Ioannis TSOUGOS, Varvara VALOTASSIOU, Konstantinos FOUNTAS, Vasileios PRASOPOULOS a Panagiotis GEORGOULIAS, 2017. 18F-fluorothymidine PET imaging in gliomas: an update. *Annals of Nuclear Medicine* [online]. **31**(7), 495-505 [cit. 2022-03-01]. ISSN 0914-7187. Dostupné z: doi:10.1007/s12149-017-1183-2

NOEL, Georges a Vinai GONDI, 2016. Proton therapy for tumors of the base of the skull. *Chinese Clinical Oncology* [online]. **5**(4), 51-51 [cit. 2022-03-06]. ISSN 23043865. Dostupné z: doi:10.21037/cco.2016.07.05

O nádorech mozku a míchy, 2022. Linkos.cz [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-mozku-a-cns-c70-72/o-nadorech-mozku-a-michy/>

Protonová radioterapie nádorů cns v ptc – informace pro odborníky. Ptc.clinic.cz [online]. Dostupné z: <https://www.ptc.clinic/protonova-radioterapie-nadoru-cns-v-ptc/>

SCARINGI, CLAUDIA, LINDA AGOLLI a GIUSEPPE MINNITI, 2018. Technical Advances in Radiation Therapy for Brain Tumors. *Anticancer Research* [online]. **38**(11), 6041-6045 [cit. 2022-03-01]. ISSN 0250-7005. Dostupné z: doi:10.21873/anticancer.12954

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

SEIDL, Zdeněk a Manuela VANĚČKOVÁ, 2007. *Magnetická rezonance hlavy, mozku a páteře*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-1106-5.

SEIDL, Zdeněk a Manuela VANĚČKOVÁ, 2014. *Diagnostická radiologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4546-6.

SHAH, Viral a Pratiksha KOCHAR, 2018. Brain Cancer: Implication to Disease, Therapeutic Strategies and Tumor Targeted Drug Delivery Approaches. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* [online]. **13**(1) [cit. 2022-03-05]. ISSN 15748928. Dostupné z: doi:10.2174/1574892812666171129142023

SKANDALAKIS, Georgios P., Daniel R. RIVERA, Caroline D. RIZEA, Alexandros BOURAS, Joe Gerald JESU RAJ, Dominique BOZEC a Constantinos G. HADJIPANAYIS, 2020. Hyperthermia treatment advances for brain tumors. *International Journal of Hyperthermia* [online]. **37**(2), 3-19 [cit. 2022-03-01]. ISSN 0265-6736. Dostupné z: doi:10.1080/02656736.2020.1772512

ŠIMŠA, Jaromír, [2018]. *Lexikon operačních výkonů*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-452-4.

ŠLAMPA, Pavel, c2013. *Gliomy: současná diagnostika a léčba*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-321-3.

ŠLAMPA A KOL., Pavel, 2014. *Radiační onkologie v praxi*. Čtvrté aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav, ISBN 978-80-86793-34-4.

VÍTEK, Pavel, [2021]. *Protonová radioterapie*. Praha: Maxdorf. Jessenius. ISBN 978-80-7345-698-6.

VOTRUBOVÁ, Jana, 2009. *Klinické PET a PET/CT*. Praha: Nakladatelství Galén. ISBN 978-80-7262-619-9.

WEN, Patrick Y a Roger J PACKER, 2021. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinical implications. *Neuro-Oncology* [online]. **23**(8), 1215-1217 [cit. 2022-03-13]. ISSN 1522-8517. Dostupné z: doi:10.1093/neuonc/noab120

YUAN, Tai-Ze, Ze-Jiang ZHAN a Chao-Nan QIAN, 2019. New frontiers in proton therapy: applications in cancers. *Cancer Communications* [online]. **39**(1) [cit. 2022-03-01]. ISSN 25233548. Dostupné z: doi:10.1186/s40880-019-0407-3

ZÁMEČNÍK, Josef, ed., 2019. *Patologie*. Praha: LD Prager Publishing. ISBN 978-80-270-6457-1.

ZEESHAN, Rabia a Zeeshan MUTAHIR, 2015. Cancer metastasis - tricks of the trade. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* [online]. [cit. 2022-03-05]. ISSN 1840-4812. Dostupné z: doi:10.17305/bjbms.2017.1908 [online]. [cit. 2022-03-05]. Dostupné z: doi:10.1373/clinchem.2012.193342

Seznam zkratek

3D-CRT	trojrozměrná konformní radioterapie (three-dimensional conformal radiation therapy)
AIDS	syndrom získaného selhání imunity (acquired immune deficiency syndrome)
BBB	hemocefalická bariéra
CNS	centrální nervová soustava
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
FDG	^{18}F -fluorodeoxyglukóza
FLT	^{18}F -fluorothymidin
FSRT	frakcionovaná stereotaktická radioterapie (fractionated stereotactic radiotherapy)
Gy	Gray
GyE	Gray equivalent
HD-MTX	high-dose methotrexát
HT	hypertermická terapie (hyperthermia therapy)
IGRT	radioterapie řízená obrazem (image guided radiation therapy)
IMPT	protonová terapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated proton therapy)
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiation therapy)
LITT	laserová intersticiální termální terapie (laser Interstitial thermotherapy)
MHT	magnetická hypertermická terapie (magnetic hyperthermia therapy)
MLC	vícelistový kolimátor (multileaf collimator)

MR	magnetická rezonance (magnetic resonance)
PBS	skenování pomocí tužkového svazku (pencil-beam scanning)
PET	pozitronová emisní tomografie (positron emission tomography)
PT	protonová terapie (proton therapy)
PTC	proton therapy center
SRS	stereotaktická radiochirurgie (stereotactic radiosurgery)
SRT	stereotaktická radioterapie (stereotactic radiotherapy)
TMN	tumor, node, metastase (nádor, mízní uzliny, metastázy)
TMZ	temozolomid
VMAT	volumetricky modulovaná oblouková terapie (volumetric modulated arc therapy)
WBRT	ozáření celého mozku (Whole Brain Radiation Therapy)
WHO	world health organization

Seznam tabulek

Tabulka 1 - WHO klasifikace nádorů CNS (4. revidované vydání 2016)	10
Tabulka 2 - Porovnání dávek záření na jednotlivé struktury při radioterapii využívající fotony a protony.....	28
Tabulka 3 - Objemy orgánů a toleranční dávky	29
Tabulka 4 - Porovnání dávek fotonové a protonové radioterapie na okolní struktury	33