

Intrakraniální nádory – diagnostika a terapie

MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.¹, MUDr. Radek Lakomý², MUDr. Petra Hübnerová³, RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.⁴, MUDr. Miloš Keřkovský⁵, MUDr. Tomáš Svoboda¹, MUDr. Václav Vybíhal¹, MUDr. Eduard Neuman, Ph.D.¹, MUDr. Soňa Kryštofová¹, MUDr. Marek Sova¹, prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA¹

¹Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno

²Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Oddělení onkologické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

Primární maligní mozkové nádory představují sice pouze 2% všech neoplazmat dospělých, ale způsobují relativně poměrně vyšší morbiditu a mortalitu. Podle aktuálně platné klasifikace WHO jsou rozděleny do jednotlivých skupin na základě jejich tkáňového původu a diagnostické imunohistochemie. V článku jsou zmíněny všechny hlavní skupiny nádorů mozku, jejich léčebné modality pro benigní i maligní varianty zahrnující jak chirurgické postupy, radiační terapii a chemoterapii, tak i současné nové možnosti na základě buněčné biologie. Jsou popsány základní klinické příznaky. V diagnostice mozkových nádorů hraje nyní rozhodující roli magnetická rezonance a k jejich definitivní verifikaci je používána stereotaktická biopsie. Léčebná strategie je stanovena na základě histologické diagnózy. Rozhodující vliv na výsledek terapie má u většiny nádorů chirurgická resekce. Postoperační radioterapie a chemoterapie může zlepšit přežití u pacientů s high grade tumory. Současný rozvoj systémové terapie (chemoterapie a biologická léčba) ukazuje nové možnosti pro pacienty s recidivou nádoru. Benigní nádory a metastázy jsou řešitelné chirurgickou resekci nebo radiační terapií, včetně stereotaktické radioterapie a radiochirurgie.

Klíčová slova: nádory mozku, chirurgická resekce, stereobiopsie, imunohistochemie, radioterapie, chemoterapie.

Intracranial tumors: diagnosis and treatment

Primary malignant brain tumors account for only 2% of all adult cancers but they cause a disproportionately high cancer-related disability and death. Primary brain tumors according the WHO classification are classified based on their cellular origin and histological appearance. In this review, we describe the standard treatment modalities for malignant and benign brain tumors, which include surgery, radiation therapy and chemotherapy, as well as the status of novel therapies that have been developed to target various aspects of glioma cell biology. Common presenting symptoms include headache, seizures, and altered mental status. Magnetic resonance imaging is the preferred initial imaging study and the stereotactic biopsy is often required to confirm the diagnosis. Treatment depends on the histological diagnosis. Surgical resection of the tumor is the mainstay of therapy. Postoperative radiation and chemotherapy have improved survival in patients with high-grade brain tumors. Recent developments in targeted chemotherapy provide novel treatment options for patients with tumor recurrence. Benign tumors and metastases are usually curable with surgical resection or radiation therapy including stereotactic radiation.

Key words: brain tumors, surgery, stereotactic biopsy, immunochemistry, radiation therapy, chemotherapy.

Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 376–381

Úvod

Primární nádorové onemocnění centrálního nervového systému (CNS) je velmi různorodá skupina jednotlivých typů nádorů. Patří do ní nádory benigní i maligní, které mohou být pomalu rostoucí, nebo naopak agresivní, kdy bez adekvátní terapie mohou způsobit smrt i během několika měsíců (1). Mimo tyto primární pravé nádory se v CNS mohou vyskytovat i dvě další skupiny, a to nepravé nádory a sekundární nádory. Nepravé nádory (pseudotumory) makroskopicky připomínají pravé nádory, ale často až na základě mikroskopického rozboru je upřesněna jejich různá etiologie, která může být zánětlivá (absces, tuberkulom), ukládání patologického materiálu (amyloidom, kalcifikace) nebo různé progresivní změny (hyperplazie adenohypofýzy) a jiné benigní léze (ischemie, demyelinizace,

postradiační nekróza). Sekundární nádory CNS jsou neoplazmata vzniklá na základě jejich metastatického rozsevu do CNS z tkáně jiného orgánu (2). Diagnostice a terapii všech těchto typů nádorů CNS se nově v posledních letech věnuje multidisciplinární obor – neuroonkologie.

Epidemiologie a etiologie

Poměrné zastoupení primárních maligních mozkových nádorů ze všech neoplazmat jsou 2%. Incidence v našem státě je 6,4–7,5/100 000 obyvatel, s větší četností u mužů, mortalita primárních nádorů je přibližně 7/100 000 obyvatel. Podle věku je nejčastější výskyt v dětském věku do 16 let (10–20% všech nádorů mozku) a dále až po 6. dekádě. Nejnížší incidence mozkových nádorů je mezi 15 a 24 lety věku. Existují určité přednostní lokalizace, kdy například většina dět-

ských nádorů vzniká v zadní jámě lební v úzkém vztahu k mozkovému kmeni. Nejčastějšími mozgovými nádory jsou gliomy (40–50% všech nádorů mozku), dále meningeomy (12–15%) a sekundární mozkové nádory (15–20%). Etiologie primárních nádorů CNS je nejspíše multifaktoriální, kdy tyto faktory lze rozdělit na endogenní a exogenní (3). U endogenních dominuje genetický faktor, který byl prokázán například u Recklinghausenovy choroby, nebo zjištěné abnormality chromozomu 22 u meningeomů. Mezi exogenní faktory patří některé chemické látky, viry, záření a stavy spojené s imunosupresí. Rozdělení jednotlivých nádorů podle místa jejich vzniku, případně podle jejich propagace během růstu, má svoje diagnostické, operační a klasifikační opodstatnění. Extra-axiální mozkové nádory pocházejí z tkáně, které zevně od pia

mater obklopují CNS (kost, tvrdá plena, arachnoidea), nebo z útvarů, které jsou anatomicky jednoznačně odděleny od mozkového parenchymu CNS (hypofýza, obaly hlavových nervů, aj.). Intra-axiální mozkové nádory jsou lokalizovány uvnitř nervového parenchymu pod pia mater. Jejich difuzní infiltrativní šíření je umožněno mezibuněčnou štěrbinou (2). Podle anatomické lokalizace dělíme mozkové nádory na supratentoriální (80–85%), infratentoriální (15–20%) a nádory v mozkovém kmeni (2–5%). Současně používaný klasifikační systém WHO (poslední revize 2007) využívá hlavně diagnostickou imunohistochemii při klasifikaci nádorů podle jejich tkáňového původu (typing) (4). Dalším kritériem je tzv. grading – prognóza biologického chování nádorů, který ale neplatí univerzálně. Nejčastěji se používá čtyřstupňový systém (tzv. SAMS) u astrogliomů nebo pomocný tzv. WHO grading. Stanovení stupně pokročilosti nádoru (staging) se pro mozkové nádory v současné době nepoužívá. Rozdělení mozkových nádorů na jednotlivé skupiny podle WHO klasifikace je uvedeno dále v textu.

Klinický obraz

Klinické projevy mozkových nádorů závisí zejména na jejich lokalizaci. Celkové příznaky jsou hlavně způsobeny nitrolební hypertenzí. Zvýšený nitrolební tlak se nejčastěji projeví bolestí hlavy, nauzeou a zvracením, městnáním na očním pozadí, poruchami psychiky a vědomí. Při konusovém mechanismu (temporální, okcipitální konus) dochází k anizokorii (léze n. oculomotorius) s poruchou vitálních funkcí. Ložiskové příznaky jsou klinickým obrazem různých symptomů a syndromů odpovídajících lokalizaci intrakraniálního nádoru (1). Při supratentoriální lokalizaci je nejčastější senzomotorický deficit, poruchy řeči a kognitivních funkcí. K těmto příznakům zde patří i sekundární parciální nebo generalizované epileptické záchvaty, které jsou častým příznakem (80%) u gliomů s nízkým stupněm malignity. U infratentoriálních nádorů dominují příznaky v rámci mozečkové a kmenové symptomatologie s parézami hlavových nervů. Během léčby se mimo hodnocení neurologického stavu pacienta provádí hodnocení jeho celkového stavu (KPS – Karnofsky Performance Score) s posouzením jeho soběstačnosti a zvládnutí běžných aktivit. Výsledek tohoto hodnocení je i jedno z kritérií při určování další případné terapie.

Diagnostické metody

Ke zjištění lokalizace, rozsahu a případného charakteru nádoru jsou k dispozici následující

neuroradiologické zobrazovací metody. Nativní rtg vyšetření má stále svůj diagnostický význam. V neuroonkologii může poskytnout informace hlavně o kostních změnách a případné kostní destrukci provázející některé intrakraniální nádory. Výpočetní tomografie (CT) umožní nádor lokalizovat s určením jeho velikosti, struktury a vztahu nádoru k okolním strukturám. Pro lepší zobrazení lze využít kontrastní látky, která nám umožní na základě změn denzity přesněji určit hranice a rozsah patologického ložiska. CT vyšetření také umožňuje vytvoření trojrozměrných rekonstrukcí s neinvazivním zobrazením cévního systému (CT angiografie). Magnetická rezonance (MR) je neinvazivní metoda, která má v současné době největší přínos v diagnostice mozkových nádorů. Podobně jako CT umožňuje MR i neinvazivní angiografii (MR angiografie). Digitální subtrakční angiografie (DSA) je invazivní metoda, která pomocí kontrastní látky zobrazí cévní řečiště. Provádí se u výrazně vaskularizovaných nádorů s možností případné předoperační embolizace (nádory báze lebni). Je indikována také u nádorů, které jsou v těsném vztahu k důležitým cévním strukturám mozku (3). Pozitronová emisní tomografie (PET) přináší informace o metabolických změnách v nádorové tkáni a tím umožní i diferenciální diagnostiku k odlišení mozkového nádoru od jiných procesů (metastáza, postradiační nekróza, glióza).

Terapie

Strategie léčby závisí na biologickém charakteru nádoru, na jeho velikosti a lokalizaci v mozku, na věku a celkovém stavu pacienta. Mezi základní možnosti terapie nádorů mozku patří chirurgická resekce s případnou následnou radioterapií a chemoterapií. Mezi další možnosti léčby patří také imunoterapie a genová terapie.

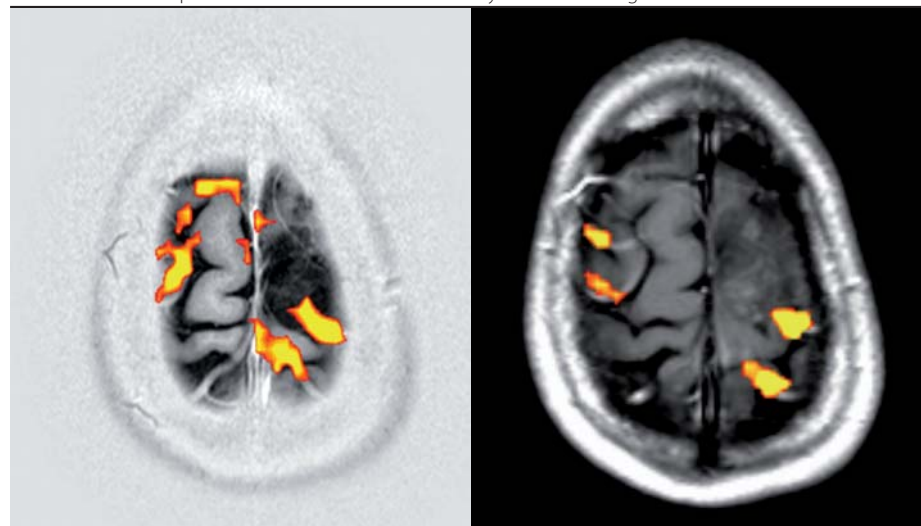
V klinické praxi je vhodné léčebnou strategii nových případů nádorů CNS a jejich recidiv řešit v rámci multidisciplinárních komisí za účasti neurochirurga, radioterapeuta, onkologa, neuroradiologa, neurologa a neuropatologa.

Chirurgické metody

U nádorů uložených v hlubokých strukturách mozku nebo ve funkčně důležitých oblastech mozku (elokventní zóny) je indikována stereobiopsie. Základním cílem chirurgických postupů je maximálně možná resekce nádorů s jejich cytoredukcí bez poškození funkčně důležitých oblastí mozku. Radikální chirurgická resekce je signifikantně efektivnější než méně radikální resekce nebo biopsie a má pozitivní vliv na sledované prognostické faktory, tj. celkovou dobu přežití a čas do progresu onemocnění. K maximálně možné a bezpečné chirurgické resekci nám napomáhají zobrazovací a funkční metody. Při resekcích nádorů v elokventních zónách lze využít jejich předoperační radiologické zobrazení pomocí MR a funkčního MR (fMR) v kombinaci s peroperační stereonavigací a neurofyziologickým monitoringem (2) (obrázek 1).

U nádorů lokalizovaných v řečové oblasti lze také využít techniky s probuzením nemocného během operace se sledováním řeči (awake surgery). Je potřeba si uvědomit, že u maligních nádorů mozku i při maximálně možné resekci tato léčebná metoda není většinou zcela kurbilní. Jsme schopni dosáhnout tzv. radiologické totální resekce, kdy na časném postoperačním kontrolním radiologickém vyšetření není patrné reziduum nádoru, ale nejsme schopni dosáhnout biologické totální resekce nádoru. Naproti tomu chirurgická resekce je plně kurbilní u benigních nádorů mozku.

Obrázek 1. Předoperační zobrazení motorické dráhy ve vztahu ke gliomu na fMR



Radioterapie a radiochirurgie

Radioterapie se významně uplatňuje v komplexní léčbě nádorů CNS. Ve skupině primárních mozkových nádorů se uplatňuje pooperační, resp. adjuvantní radioterapie především u high grade gliomů a v určitých indikacích i u low grade gliomů, dále u embryonálních nádorů a maligních meningeomů. Kurativní radioterapie přináší léčebný efekt i u vzácněji se vyskytujících mozkových lymfomů a germinomů. Nezastupitelné místo v léčbě mozkových nádorů má paliativní radioterapie (5). Je indikována především u inoperabilních mozkových nádorů a metastatického postižení mozku. U malobuněčného karcinomu plic snižuje incidenci mozkových metastáz profylaktické ozáření mozkovým (PCI). Provedení PCI je doporučováno u pacientů v kompletní remisi po ukončené chemoterapii. U akutních leukémií se provádí profylaktické ozáření mozku a prodloužené míchy. Aplikuje se u pacientů v celkové remisi po předcházející systémové terapii jako prevence leukemické meningeózy. Ozáření celého CNS, tzv. ozařování kraniospinální osy, se provádí u nádorů s rizikem šíření mozkomíšním mokem (např. meduloblastom, pinealoblastom). V léčbě záření se používá konformní radioterapie, která je charakterizována individuálním tvarováním polí podle cílového objemu. K lokalizaci cílového objemu se využívá moderních zobrazovacích metod (CT, MR, event. PET) s možností fuze jejich obrazů. Mezi moderní techniky radioterapie patří stereotaktická radioterapie (5). Jejím principem je přesné prostorové zaměření cílového objemu a aplikace vysoké dávky do tohoto objemu. Rozlišujeme stereotaktickou radiochirurgii (SRS) a stereotaktickou radioterapii (SRT). Při stereotaktické radiochirurgii je léčba prováděna jednorázově. Celková vysoká dávka záření je aplikována do ložiska maximálního průměru 3–3,5 cm. Při stereotaktické radioterapii je vyšší dávka rozdělena do několika frakcí. Stereotaktická radiochirurgie klade větší důraz na lokalizační přesnost, která je zajištěna invazivní fixací stereotaktickým rámem. U stereotaktické radioterapie je používána fixace pomocí speciální stereotaktické masky. K indikacím stereotaktických metod radioterapie patří solitární, event. limitovaný počet mozkových metastáz.

Dále benigní léze (meningeomy, neurinomy) či cévní léze (AV malformace). Cílené ozáření intrakraniálních patologických lézí je ve srovnání s neurochirurgickými resekčními výkony méně invazivní a umožňuje takto řešit i nádory uložené v chirurgicky obtížně přístupných lokalizacích (5). Současně je možné je provést ambulantně či za krátkodobé hospitalizace.

Chemoterapie

Nádory mozku jsou velmi heterogenní skupina onemocnění. U některých histologických jednotek patří chemoterapie k základním léčebným metodám (hematologické malignity, germinální nádory, embryonální nádory), zde může mít kurativní potenciál. U jiných hraje zásadní roli chirurgie s radioterapií a chemoterapie má funkci doplňkovou (gliomy), její léčebný záměr zde bývá převážně paliativní (6). Bohužel jsou i diagnózy, kde tato léčebná alternativa nepřináší žádný benefit pro pacienta, a není proto standardně užívána (meningeomy). Účinnost chemoterapie je kromě citlivosti základního onemocnění významně ovlivněna prostupností cytostatik přes hematoencefalickou bariéru, což má zásadní vliv na dosažení dostatečné koncentrace v nádorové tkáni. K nejlépe pronikajícím cytostatikům patří: temozolomid, karmustin (BCNU), lomustin (CCNU), prokarbazin, vinkristin, irinotecan a metotrexát ve vysokých dávkách. Chemoterapie může být aplikována jako monoterapie (temozolomid, BCNU, CCNU) nebo v rámci kombinace více cytostatik (režim PCV). U některých diagnóz bylo prokázáno výhodné podání současně s radioterapií (konkomitantní chemoradioterapie, např. s temozolomidem u glioblastomu). Jako velmi perspektivní je dnes vnímána kombinace chemoterapie a cílené biologické léčby, příkladem může být režim irinotecan + bevacizumab u rekurentních glioblastomů (6). Celosvětově probíhá řada klinických studií s biologickou léčbou, nutno ale podotknout, že ne vždy s pozitivními výsledky. Nedílnou součástí klinického výzkumu je také pátrání po nových prediktivních faktorech chemosenzitivity (faktory zvyšující účinnost chemoterapie, event. biologické léčby), a to především na buněčné a molekulární úrovni. K uznávaným prediktorům lepší léčebné

odpovědi na alkylační cytostatika (temozolomid) dnes patří přítomnost metylace promotoru genu pro O-6 metylguaninmetyltransferázu (MGMT) u glioblastomu a přítomnost chromozomální delecce 1p19q u oligodendrogliomů.

Terapeutické a prognostické možnosti u jednotlivých skupin nádorů podle WHO klasifikace s nejčastějšími příklady

Vzhledem k rozsahu tohoto textu jsou dále podrobněji probrány nejčastější skupiny mozkových nádorů a ty ostatní, méně časté, jsou uvedeny pro úplnost pouze okrajově.

Neuroepitelové nádory

Astroglální nádory

Nejčastější intraaxiální mozkové nádory. Jedná se o širokou skupinu lišící se typickou lokalizací, věkovou predispozicí, morfologií, stupněm malignity a sklonem k progresi. Vzhledem k této diferenciaci je používán Daumas-Duport (DD) klasifikační systém (1988) založený na sledování histologických kritérií. Na jejich základě jsou gliomy rozděleny podle WHO (4) na dvě základní klinické skupiny: low grade a high grade (tabulka 1). Skupiny se značně liší průběhem a průměrnou dobou přežití.

Low grade astrocytomy (LGG)

Jsou nádory mladšího věku (průměr 40 let). Klinicky jsou dlouho asymptomatické, jsou převážně uloženy supratentoriálně. Prvním příznakem je nejčastěji (81 %) epiparoxysmus. Tyto nádory jsou dobře diferencované, pomalu rostoucí. V MR obraze je typické hypointenzní ložisko i po podání kontrastní látky. V diferenciální dg přichází v úvahu ischemie, demyelinizace a anaplastický astrocytom GIII, který se také nemusí po kontrastní látce výrazněji sytit (14–45 %). Pro stanovení správného terapeutického postupu je třeba vzít v úvahu jejich pomalý růst s minimálními klinickými příznaky. V terapii se uplatňují v zásadě dva postupy. Konzervativní (watch and wait) se sledováním objemu nádoru na MR při stacionárních podmínkách vyšetření. Naopak u operabilních lézí je snaha o maximálně možnou radikální resekci při minimálním postoperačním neurologickém deficitu (2). Zvláště u tohoto typu nádorů jsou maximálně využity peroperační zobrazovací a funkční metody (fMR, stereonavigace, neurofyziologický monitoring a awake kraniotomie) (3). Po operační radikální resekci se uvádí signifikantní prodloužení doby celkového přežití. Neexistují jednoznačná dpo-

Tabulka 1. Klasifikace astroglálních nádorů, WHO 2007

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

ručení na indikaci pooperační léčby. Po radikální resekci se doporučuje pouze radiologické sledování, kdy radioterapie je indikována až v případech recidivy. Chemoterapie není u low grade gliomů standardně indikována, její využití je stále předmětem klinických studií. Význam má pouze u oligodendrogliomů. Pilocytický astrocytom (G I) má v této skupině zvláštní místo pro svoji mnohem lepší prognózu, minimální invazivitu a výjimečnou malignizaci. V dětském věku je to druhý nejčastější nádor. V případě radikální resekce je přežití pacienta dlouhodobé.

High grade astrocytomy (HGG)

Nejčastějším a nej malignějším astroglialním nádorem CNS je glioblastom (G IV) tvořený málo diferencovanými nádorovými astrocyty. Nádor se vytváří buďto sekundárně z difuzního astrocytomu (G II), nebo z anaplastického astrocytomu (G III), kdy vzniká tzv. sekundární glioblastom. Druhou častější možností je vznik de novo, bez známek předchozího více diferencovaného nádoru – primární glioblastom. Průměrný věk výskytu je kolem 60 let, anamnéza potíží je v měsících. Ložiskové příznaky závisí na lokalizaci v kombinaci s příznaky nitrolební hypertenze (1). Anaplastický astrocytom (G III) má nižší průměrný věk výskytu (45 let) s delší anamnézou. V CT a MR obraze je výrazné jejich nepravidelné postkontrastní sycení se známkami centrálních nekrotů, je přítomný kolaterální edém se známkami expanzivity (obrázek 2).

Smyslem terapie není tyto nádory vyléčit (protože to není možné), ale prodloužit dobu kvalitního života. Délka přežití je ovlivněna těmito faktory: věk, histologie, radikálnost resekce a celkový stav pacienta. Terapie spočívá v maximálně možné resekci s následnou radioterapií nebo v konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem (5). U pacientů v dobrém klinickém stavu je při recidivě indikována paliativní chemoterapie, v indikovaných případech lze zvážit cílené ozáření stereotaktickou radioterapií.

Oligodendrogliální nádory

Oligodendrogliom (G II) představuje přibližně 4% primárních nádorů mozku. Radiologickým typickým znakem jsou kalcifikace, které jsou přítomny až v 60% v nativním rtg a až v 90% na CT vyšetření. Terapie je především chirurgická, kdy k delšímu přežití vede radikální resekce. Indikace pooperační radioterapie je kontroverzní. Je indikována spíše u recidiv. Indikována je chemoterapie (režim PCV), nádory s mutací 1p19q jsou více citlivé na alkylační cytostatika. V 10–30% je předpoklad 10letého přežití. Více maligní

a s horší prognózou je anaplastický oligodendrogliom (GIII). Vzácnějšími formami této skupiny jsou smíšené gliomy, a to oligoastrocytom (GII) a anaplastický oligoastrocytom (GIII).

Ependymální nádory

Ependymomy tvoří přibližně 5% všech gliomů a 9% mozkových nádorů dětského věku. Vyskytují se po celé délce nervové osy, představují přes 60% ze všech intramedulárních nádorů. V 70% se vyskytují v komorovém systému. Terapie spočívá v chirurgické resekci, v případě rezidua je indikována radioterapie. Prognóza závisí na biologickém charakteru nádoru, věku, rozsahu resekce a lokalizaci. Supratentoriální a míšní lokalizace mají lepší prognózu než léze infratentoriální a mozkové. Diseminace likvorovými cestami je rizikovým faktorem pro špatnou prognózu. Jednotlivé formy jsou: ependymom (GII), anaplastický ependymom (G III), vzácnější pak subependymom (G I) a myxopapilární ependymom (G1).

Nádory chorioidálního plexu

Papilom plexu (GI) je benigní intraventriculární nádor z epitelu plexu. Jde o nádor dětského věku, v prvním roce života je to nejčastější mozkový nádor (7). Nejčastějším příznakem je nitrolební hypertenze při obstrukci likvorových cest (8). Při radikální resekci není indikována další chemoterapie a radioterapie. Maligní formou je karcinom chorioidálního plexu (G III), který často lze obtížně radikálně resekovat. Nově je řazen mezi tyto dvě jednotky ještě tzv. atypický papilom plexu (GII), který se liší od papilomu plexu vyšší mitotickou aktivitou a rizikem recurence.

Nádory neuronální a neuronogliální

Jsou to vzácné nádory s dobrou pooperační prognózou. Postihují spíše mladší jedince a jsou lokalizovány většinou v mozkových hemi-

sférách (7). Jedná se o gangliogliom (G I-II), gangliocytem (G I) a centrální neurocytom (G II).

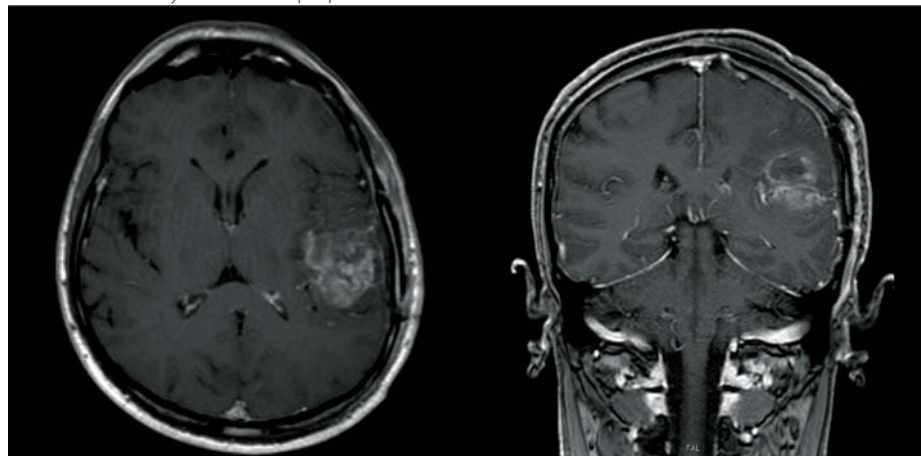
Embryonální nádory

Tvoří velkou a důležitou část nádorů dětského věku, pocházejí z níže diferencovaných buněk. Nejčastěji se vyskytují pod 15 let věku, přes 60% těchto nádorů se vyskytuje pod 5 let (9). Ependymoblastom (GIV) je vysoce maligní nádor s výskytem podél nervové osy a více supratentoriálně. Prognóza je špatná, průměrná doba přežití je do 3 let. Do této skupiny patří i primitivní neuroektodermální tumory (PNET), kdy hlavními představiteli jsou meduloblastom a cerebrální nebo spinální PNET. Meduloblastom (GIV) je častější maligní nádor mozečku s možnou diseminací likvorovými cestami (9). Mezi klinickými příznaky dominuje obstrukce likvorových cest s následnou nitrolební hypertenzí a s mozečkovou symptomatologií (10). Postoperačně je indikována radioterapie, zpravidla na celou kraniospinální osu, a přestože je nádor radiosenzitivní, prognóza je špatná. U cerebrálního nebo spinálního PNET tumoru (G IV) je po jeho co nejradikálnější resekci indikováno také ozáření celé kraniospinální osy a chemoterapie.

Nádory mozkomíšních nervů

Vyrůstají z periferní glie (Schwannovy buňky), fibroblastů a buněk perineuria na mozkomíšních nervech, kde se vyskytují zevně od přechodové zóny mezi centrálním a periferním myelinem (11). Schwannom (G I) je častý, benigní, pomalu rostoucí nádor pouze ze Schwannových buněk. Může vycházet z kteréhokoliv periferního nervu. Histologické varianty jsou: konvenční, celulární, plexiformní. Intrakraniálně nejčastěji roste z vestibulární větve n. VIII. Neurofibrom (G I) je benigní nádor smíšeného složení, roste v nervu, kůži, kde vychází z drobných větví periferního nervu (11). Nejčastějším nádorem této skupiny

Obrázek 2. MR vyšetření HGG po podání kontrastu v T1 váženém obraze



je neurinom akustiku – vestibulární schwannom. Tvoří přibližně 8–10% všech intrakraniálních nádorů s incidencí 1/100 000/rok, nejčastější je po 35. roku věku. Incidence stoupá v rámci neurofibromatózy typu 2. Klinické příznaky závisejí na velikosti nádoru. Nejprve souvisejí s n. III, tj. tinitus, hypacuse, vertigo, později s n. V, VII a u větších jsou přítomny příznaky mozečkové, z postranního smíšeného systému a z komprese kmene. Diagnóza je stanovena jednoznačně pomocí MR vyšetření. V terapii přichází v úvahu konzervativní postup s radiologickým sledováním, stereotaktická radiochirurgie u nádorů do 3 cm a operační extirpace s peroperační neurofyziologickou monitorací okolních nervových struktur (hlavně n. VII). Neurinomy ostatních mozkových nervů jsou méně časté, jako druhý nejčastěji postihují n. V.

Meningeální nádory

Meningeomy jsou převážně benigní, z arachnoidey pomalu rostoucí extra-axiální nádory, obvykle fixované k tvrdé pleni (1). Podle histologie a biologického chování je dělíme na benigní meningeom (G I) – zahrnují 9 histologických variant, biologicky se chovají všechny stejně – tj. příznivě. Atypický meningeom (G II) má určité známky histologické malignity s vyšším rizikem rekurence a anaplastický meningeom (G III) již jeví jednoznačné známky malignity. Představují asi 16% všech nádorů mozku, vyskytují se hlavně v dospělosti s vrcholem kolem 45 let, vyšší výskyt je u žen, 1,5% se vyskytuje v dětském věku mezi 10–20 lety (7). Klinické příznaky závisejí na lokalizaci a na projevech nitrolební hypertenze. V diagnostice se uplatňuje především CT a MR, kde na obou vyšetřeních se výrazně postkontrastně sytí. Cílem terapie je chirurgické odstranění nádoru, včetně infiltrované tvrdé pleny (2) (obrázek 3).

V případech reziduí a těžko přístupných nádorů hlavně na bázi lební je indikována stereotaktická radioterapie nebo radiochirurgie podle velikosti

nádoru. Rekurence závisí na radikalitě operačního výkonu, pětileté přežití v této skupině nádorů je u 91,3% pacientů.

Lymfomy

Mohou být primární nebo sekundární, které se projevují v průběhu systémového lymfomu v 1–7% všech maligních forem. Celosvětově stoupá jejich incidence. Tento nárůst je způsoben větším počtem imunodeficitních a transplantovaných pacientů a vyšším výskytem AIDS. Vyšší riziko výskytu je i u různých systémových onemocnění (lupus erythematoses, revmatoidní artritida). Primární lymfomy se vyskytují do 2% ze všech intrakraniálních nádorů. Histologicky se neliší od extrakraniálních lymfomů. Často jsou lokalizovány při střední čáře a v mozečku (2). Mezi klinické příznaky patří nitrolební hypertenze, ložiskové příznaky (40%), epileptické křeče a psychické změny. Typická je regrese velikosti ložiska při nasazení kortikoidů. V terapii je důležitá chirurgická dekomprese, ale její radikalita nemá vliv na prognózu. Hlavní léčebnou modalitou je radioterapie a chemoterapie (metotrexát) (5). Při radioterapii je celkový medián přežití 11, 6 měsíce.

Germinální nádory

Jedná se o heterogenní skupinu nádorů vycházejících z primitivních zárodečných buněk, které jsou v gonádách, nebo z kmenových buněk časného embryonálního vývoje. Jedná se o germinom (G II – III), embryonální karcinom (G IV) a teratomy. Převážně jsou lokalizované jako středočárové procesy především v pineální oblasti, supraselárně a v mozečku. Tvoří téměř 3% CNS nádorů dětského věku. V klinických příznacích je nejčastější hydrocefalus obstrukčního typu (8). Terapie spočívá nejprve v zajištění drenáže mozkomíšního moku (10). Zásadní význam má stereobiopsie. Vzhledem k tomu, že tyto nádory bývají převážně radiosenzitivní

a chemosenzitivní (kromě teratomu), tak chirurgická resekce je indikována jen ve vybraných případech.

Cysty, pseudotumorózní léze a vrozené nádory

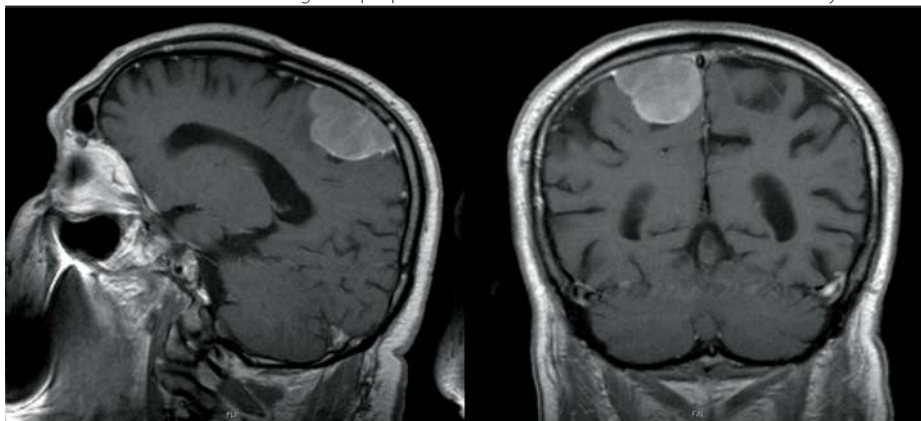
Cystické léze jsou poměrně často zastoupené jako součást primárních nádorů, parazitárních onemocnění, nebo jako vrozené a získané. Časté jsou v epidermoidech (cholesteatom, perlový nádor), které tvoří asi 1–2% všech nádorů CNS s nejčastějším výskytem v mozko-mozečkovém úhlu, kde tvoří až 7% všech nádorů. Arachnoidální cysty se podle etiologie dělí na kongenitální a získané, tvoří asi 1% všech intrakraniálních lézí a nejčastěji se vyskytují ve střední jámě lební.

Nádory selární oblasti

Hypofyzární nádory – adenomy hypofýzy. Nejčastější benigní nádory v oblasti tureckého sedla, které nejčastěji vyrůstají z předního laloku hypofýzy (3). Představují přibližně 10% všech CNS nádorů. Nejvíce se vyskytují v 30–40 letech věku bez pohlavní predispozice. Mikroadenomy mají velikost do 1 cm, makroadenomy jsou větší. Adenomy se dělí na tyto skupiny: chromofobní – afunkční, nebo produkující prolaktin (PRL), růstový hormon (STH), tyrotropní (TSH) eozinofilní – nejčastěji spjatý s hypersekrecí STH, PRL, TSH. Bazofilní – vedou k hypersekreci ACTH, luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH). V klinickém obraze dominují příznaky endokrinně aktivní. Nezbytné je podrobné endokrinologické stanovení hladin jednotlivých hormonů včetně endokrinologických testů se zjištěním případné hypersekrece nebo hypofunkce (12). Dále je nutné podrobné oční vyšetření včetně perimetru. Pro grafické zobrazení je nejpřínosnější MR vyšetření s podáním kontrastní látky. Indikace k chirurgické terapii jsou oftalmologická (dekomprese zrakového nervu, chiazmatu) endokrinologická (redukovat nádorovou sekreci). Nejčastější operační přístupy jsou transsfenoidální a subfrontální. Po operaci je nutná substituce hydrokortizonu, antidiuretického hormonu. Dlouhodobá hormonální substituce je indikována na základě pooperačních kontrolních testů (12). Podle schopnosti produkovat hormony se adenomy dělí na dvě skupiny: hormonálně aktivní a inaktivní. Hormonálně inaktivní (afunkční) neprodukují žádný hormon, ale svým růstem omezují normální funkci zdravé hypofýzy (panhypopituitarismus). Hormonálně aktivní (funkční):

- prolaktinom produkuje asi 25% všech adenomů. Hyperprodukce je u žen spojena se

Obrázek 3. Konvexitární meningeom po podání kontrastu v T1 váženém obraze na MR vyšetření



syndromem amenorea – galaktorea, u mužů vede k oligospermii, klesá libido a potence. V terapii je prvořadá konzervativní farmakologická léčba (bromokriptin, lisurid). Chirurgická terapie je indikována u rychle progredujících nádorů, při špatné toleranci nebo selhání farmakoterapie.

- STH produkující adenom, kdy hyperprodukce je spojena s gigantismem nebo akromegalií podle věku pacienta. Terapie je na prvním místě chirurgická s co nejradikálnější resekci. Další možností je radioterapie nebo stereotaktická radiochirurgie.
- ACTH produkující adenom (Cushingova choroba) se projevuje dysproporční obezitou, hypertenzí, osteoporózou, striemi, poruchou glukózové tolerance, amenoreou u žen, impotencí u mužů, emoční labilitou. Příčinou je chronicky zvýšená hladina kortizolu. Podle etiologie nadprodukce rozlišujeme centrální a periferní Cushingův syndrom. V případě produkce ACTH některými nádory se jedná o paraneoplastický Cushingův syndrom. V případě centrální formy je indikována chirurgická terapie se selektivním odstraněním mikroadenomu hypofýzy transsfenoidálním přístupem (12). Druhým nejčastějším nádorem v selární oblasti je kraniofaryngom. Představuje asi 4% všech nádorů CNS, polovina nemocných je v dětském věku. Terapii je chirurgická resekce s následnou pooperační radioterapií.

Nádory šířící se z okolí

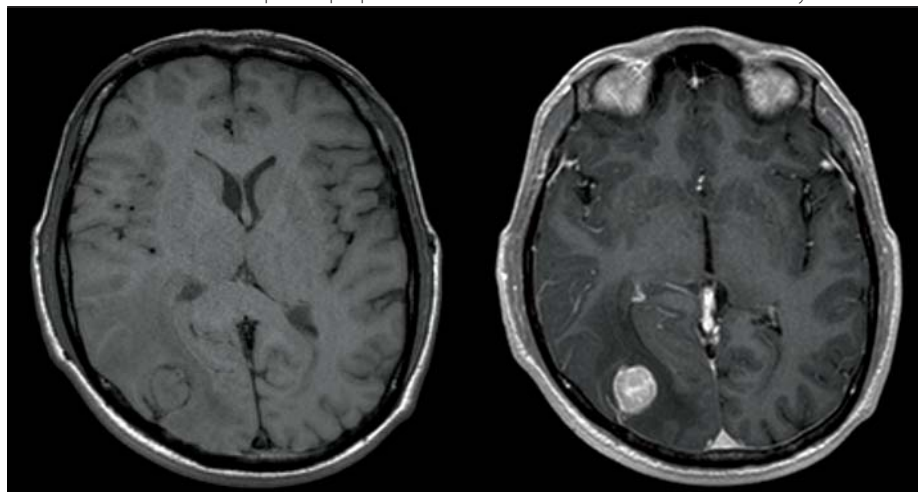
Jde o procesy, které z okolí přes tvrdou plenu prorůstají intrakraniálně. Jedná se o tyto jednotlivé typy: paragangliom (chemodektom) prorůstající do jugulární žíly, primární nádory kalvy (eozinofilní granulom, fibrosarkom), atypické nebo maligní meningeomy, fibrózní dysplazie a procesy na bázi lební, zahrnující procesy v paranazálních dutinách a orbitě. Léčba je převážně chirurgická.

Intrakraniální metastázy

Jde o nejčastější (50%) mozkový nádor, kdy metastázy do mozku jsou přítomny u 20% pacientů s karcinomem. Jejich incidence stále stoupá. Přehled četnosti podle původní tkáně ukazuje tabulka 2.

Metastatický rozsev probíhá nejčastěji hematogenně, méně častěji přímým prorůstáním nebo podél spinálních kořenů a likvorovými cestami. V 80% se metastáza nachází supratentoriálně. Incidence výrazně vzrůstá po 35. roce věku, výrazněji u mužů s maximem v 6. dekádě. V 10% se jedná o solitární metastatické ložisko

Obrázek 4. Mozková meta před a po podání kontrastu v T1 váženém obraze na MR vyšetření



v celém organismu a až 85% metastáz v mozku je mnohočetných. V klinickém obraze nejčastějším iniciálním příznakem je cefalea, porucha motoriky, kognitivních funkcí a epileptické záchvaty, které jsou častější u dětí (3). V diagnostice se uplatňuje CT a MR vyšetření (obrázek 4).

Terapie zahrnuje kortikoterapii se stabilizací hematoencefalické bariéry s regresí účinku vazogenního edému (2). Operace je s ohledem na primární onemocnění indikována u 10–25% nemocných s prognózou přežití déle než 3–6 měsíců. Radikální operační zákrok vede až v 60–80% ke zlepšení stavu pacienta. Vzhledem k prognóze a s ohledem na dobrou reakci na radioterapii a chemoterapii nebývají k operaci indikovány metastázy malobuněčného bronchogenního karcinomu. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie je indikována nejen u solitárních metastáz, ale dle povahy primárního ložiska je prováděna i u limitovaného počtu dalších metastáz. S oběma metodami lze kombinovat zevní ozáření celého mozku k zamezení vzniku případných mikrometastáz.

Ostatní nádory

Hemangioblastom se většinou vyskytuje jako nádor CNS s náhodným výskytem, nebo je součástí geneticky podmíněné Hippel-Lindauovy choroby – VHL (20%). VHL zahrnuje hemangioblastomy CNS, angiomatózu sítnice, cysty v parenchymových orgánech. Vysoký je současný

Tabulka 2. Rozdělení metastáz v mozku podle primárního tumoru

plíce	44%
prsa	10%
ledviny	7%
GIT	6%
melanom	3%
neurčené	10%

výskyt karcinomu ledvin (25%), feochromocytomu a nádorů pankreatu. Hemangioblastom je v obou skupinách biologicky benigní, nejčastěji je lokalizován v mozečku, vzácně supratentoriálně. Je indikována operační resekce s následným podrobným vyšetřením všech rizikových orgánů, včetně zjištění případné genetické zátěže.

Literatura

1. Kala M. Maligní nádory mozku dospělého věku. Praha: Galén, 1. vydání, 1998.
2. Kozler P, et al. Intrakraniální nádory. Praha: Galén, 1. vydání, 2007.
3. Náhlavský J, et al. Neurochirurgie. Praha: Galén, 1. vydání, 2006.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Fourth Edition, 2007, 312 p.
5. Šlampa P, Petera J, et al. Radiační onkologie. Praha: Galén, 1. vydání, 2007.
6. Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I, et al. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén, 1. vydání, 2005.
7. Brichtová E. Onemocnění dětského neurokrania. Praha: Triton, 2009.
8. Mohapl M, Kramář F, Beneš V. Hydrocefalus jako následek subarachnoidálního krvácení z aneuryzmatu – review. In: Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2004, 67/100, 5: 309–314.
9. Pavelka Z, Brichtová E, Křen L, et al. Radioterapií indukovaný glioblastom u dítěte léčeného pro meduloblastom mozečku. Klinická onkologie 2008; 21(1): 31–34.
10. Lipina R, Paleček T. Chirurgické řešení hydrocefalu v dětském věku. Pediatrie pro praxi 2004, 3: 133–136.
11. Kanta M, Ehler E, Rysk P, et al. Neurofibrom n. ischiadikus v oblasti foramen infrapiriforme. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2003; 66(99) 2: 126–129.
12. Česák T, Náhlavský J, Hosszú T, et al. Longitudinální sledování růstu pooperačních reziduí funkčních adenomů hypofýzy. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2009, 72 (105) 2: 115–124.

MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.

Neurochirurgická klinika, FN Brno – Bohunice
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pfadrus@fnbrno.cz