

RADIOTERAPIE A CHEMOTERAPIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

MUDr. Pavel Vodvářka, Ph.D.

Radioterapeutická klinika FNsP Ostrava a Zdravotně sociální fakulta Ostravské univerzity

V léčbě zhoubných nádorů centrálního nervového systému se využívají tři hlavní léčebné modalitty – metody chirurgické, léčba ionizujícím zářením a užití cytostatické chemoterapie. Součástí léčby „specifické“ onkologické je vždy léčba podpůrná, umožňující bezpečnou realizaci jedné metody nebo kombinace léčebných metod.

Klíčová slova: radioterapie, chemoterapie, zhoubné nádory CNS.

1. Radioterapie

Radioterapie má v léčbě mozkových nádorů dospělých klíčovou roli. Podle vzdálenosti, z níž se na nádor působí, rozeznáváme ozařování z velké vzdálenosti – teleterapii využívající radioaktivní izotopy (uzavřené zdroje např. izotop kobaltu ^{60}Co), anebo generátory záření (např. lineární urychlovače jako zdroje elektromagnetického záření vysoké energie a elektronů) (14) a z krátké vzdálenosti, kdy je zdroj záření (izotopy uzavřené v pouzdře anebo bez pouzdra – otevřené zářiče) v kontaktu nádorem – brachyradiotherapie.

Při ozařování nejsou všechny buňky zasaženy. V zasažených buňkách způsobuje ionizující záření ireparabilní poškození DNA v jádrech (dvojitě zlomy DNA) – tyto buňky nejsou schopny dalšího dělení, anebo k reparaibilnímu poškození (jednoduchým zlomům DNA). Ozáření působí stejným způsobem na nádor i zdravou tkáň. Léčba zářením je tedy metodou nespecifickou, protože pouze využívá rozdílu v biologii nádorových a zdravých buněk, které opravují více radiačních poškození. Tím se vytváří pozitivní terapeutický poměr. Účinky záření jsou popsateľné statistickými metodami pravděpodobnosti (15).

Cílem radioterapie je podat maximální tumoricidní dávku do nádorového ložiska za současného maximálního šetření zdravých tkání.

1.a Frakcionace

Tumoricidní dávku nelze aplikovat najednou, protože by se překročila tolerance zdravých tkání. Proto tuto dávku podáváme po částech, frakcionovaně. Nejčastěji se ozařuje 5× týdně dávkou 1,8 až 2,0 Gy na frakci v celkovém počtu 30 až 34 frakcí. Tato frakcionace se nazývá normální, neboli konvenční a „kurativní“ ozáření trvá obvykle 6–7 týdnů.

Podává-li se celková dávka ve stejném čase, ale ve větším počtu frakcí, jde o hyperfrakcionaci a celková dávka musí být vyšší, jednotlivé frakce pak nižší než v normální frakcionaci. Podává-li se celková dávka ve větším počtu frakcí a v celkově kratším čase, jde o akcelerovanou hyperfrakcionaci. Je-li v programu přestávka, pak se jedná o tzv. split režim a celková dávka musí být zvýšena. Je-li dávka apliková-

na v menším počtu vyšších frakcí, jde o hypofrakcionaci. Existují další modifikace frakcionace (obrázek 1).

K porovnání různých režimů ozařování, byly formulovány různé rovnice, v nichž se nejdříve kladl větší význam na celkový čas, později na počet frakcí. Hodnotilo se dosažení stejného účinku – izoeffektu – různými způsoby. Dnes se k hodnocení izoeffektu používá LQ (lineárně kvadratická) rovnice. Lze ji využít při určování izoeffektních ozařovacích režimů. Např. v paliativní léčbě, kdy stav nemocného neumožňuje dlouhodobější ozařování (21).

1.b Ozařovací objemy

V klinické praxi je nutno určit objemy, které mají být ozářeny. Nejdříve je nutno určit objem nádoru. Dalším objemem klinický cílový objem, v němž je kromě viditelného nádoru také bezpečnostní lem s pravděpodobným mikroskopickým šířením nádoru. Plánovací objem je ještě větší než předchozí, protože zahrnuje ještě možné pohyby nádoru při dýchacích exkurzích, peristaltice apod. Skuteč-

Obrázek 1. Grafické znázornění některých frakcionačních režimů, které se užívají v radioterapii

typ	čas	dávka	plán frakcionalizace
konvenční	T	D	200 cGy/den
hyperfrakcionace	T	D + d	115 cGy × 2/den
zrychlená MDF	T/2/3	D - d	150–200 cGy × 2/den
modifikovaná zrychlená frakcionace	T	D + d	bost
přerušovaný režim	T + zbytek	D	zbytek > 250 cGy/den
hypofrakcionace	T - t	D - d	500 cGy/den

T celkový čas ozařování (obvykle 40 dnů) od prvního dne do posledního dne
D dávka záření, která je podána (obvykle 60 Gy ve 30 frakcích) během ozařování
t určitý časový úsek, o který je celkový čas zkrácen, nebo prodloužen
d dávka, o kterou je celková dávka D větší nebo menší v závislosti na tom, za jakou dobu je dosažena

ně ozářený objem je pak ještě větší, protože jsou v něm také zdravé tkáně, které ozářit nechceme, přes které ale záření musí projít. Zpřesněným plánováním, pečlivým umístěním svazků záření mimo kritické tkáně, ozařováním nemocného v jedné poloze a s individuálně tvarovaným polem, můžeme dosáhnout podstatného zmenšení ozařovaného i plánovacího objemu. Tím lze snížit riziko možného poškození zdravých tkání.

S ozařovacím objemem souvisí počet ozařovacích polí. Pole je plocha na povrchu těla, již prochází svazek záření. Chceme-li ozářit ložisko ležící na povrchu, pak stačí ozářením jedním polem. Ozáření ložisek v hloubce vyžaduje použití více vstupních polí, aby dávky na povrchu (ve zdravých tkáních) byly nižší než v nádorovém ložisku (21).

2. Radioterapie zhoubných nádorů CNS

Před zahájením léčby zářením se vyžaduje pečlivé vyšetření nádoru, zjištění jeho rozsahu a histologie. To platí také pro nádory recidivující, které je nutno odlišit od možných radiačních poškození. U nádorů středových struktur (např. nádory kmene) se histologický nálezní ani v radioterapii nevyžaduje striktně, protože i biopsie by mohla změnit celkový stav nemocného. Povahu řady nádorů lze určit i ze zobrazovacích vyšetření.

2.a Léčba dobře diferencovaných (low grade) astrocytomů

Až dosud nebyla úloha pooperační radioterapie v léčbě inkompletně resekovaných astrocytomů s nízkým stupněm diferenciací jednoznačně stanovena. Z výsledků studií, které byly provedeny, však lze stanovit některé principy (4):

- je nutno se pokusit o totální resekci hemisferálních astrocytomů
- po kompletní resekci může být radioterapie odložena do doby, kdy vyšetření MRI nebo CT prokáže jasné vznik recidivy, kterou nelze léčit chirurgicky
- není-li provedena kompletní resekce, lze doporučit léčbu zářením, zvláště když se jedná o astrocytomy s vysokou proliferační aktivitou
- léčbu zářením je nutno provést megavoltážním zdrojem v denních frakcích 1,7–2,0 Gy (Gray) do celkové dávky ≤ 50 Gy, do objemu, v němž je pouze primární nádor, jak je zobrazen na MRI; rozhodně by neměl být ozařován celý mozek
- pět let po ozáření přežívá 50% a deset let 20% těchto nemocných

2.b Radioterapie nízce diferencovaných a nediferencovaných (high-grade) gliomů

Analýzy dokázaly, že pacienti, kteří byli po operaci ozáření dávkou vyšší než 50 Gy, přežívali významně déle než pacienti neozařeni, a že pacienti ozáření dávkou 60 Gy přežili podstatně déle, než pacienti ozáření 50 Gy. Naopak bylo prokázáno, že pacienti, u nichž byl ozářen celý mozek dávkou 60 Gy s nebo bez lokálního dosycení dávkou 10 Gy, nepřežívali po dávce 70 Gy déle. Tyto výsledky mohou být ovlivněny vyšší morbiditou po vyšší dávce.

Na základě těchto údajů se za standardní pro pacienty s nízce diferencovanými nádory (grade III a IV) považuje ozáření postiženého mozku dávkou 60 Gy ve 30–33 frakcích. Tento režim je mírně nadprahový pro rozvoj radionekrózy. Asi 50 % pacientů s anaplastickými astrocytomy má po ozáření radiograficky prokazatelnou odpověď po dávce 60 Gy. Naproti tomu na ozáření takto odpovídá pouze 25 % pacientů s multifonním glioblastomem. Kompletní radiograficky prokazatelná remise je v obou těchto situacích vzácná.

2.c Doporučené postupy pro extra-axiální nádory (12)

I když je u těchto nádorů kurativní samostatná chirurgie, může být použití záření prospěšné v některých situacích a může zvládnout růst těchto nádorů.

2.c.1 Adenomy hypofýzy

Hormonálně aktivní adenomy hypofýzy, přetrvávající nebo recidivující po operaci, lze ozářit (45 Gy ve 25 frakcích) do nádorového objemu. Nemocní s Cushingovým syndromem a akromegalií vyžadují vyšší dávky. Protože vizualizace pomocí CT není často dostatečná, je pro přesné plánování radioterapie nutno využít zobrazení MRI. Nejčastější indikací pro radioterapii je invaze nádoru do kavernózních síní nebo supraselárních prostorů a neúplná resekce makroadenomů (větších než 1,5 cm). Většina hypofyzárních nádorů již po ozáření dále neroste. Hormonálně aktivita nádorů obvykle klesá v době od jednoho do tří let. U 20–50 % pacientů se po ozáření vyvine panhypopituitarismus vyžadující hormonálně substituci. Poškození optických nervů, dříve častější, se dnes při přesném plánování léčby vyskytuje výjimečně.

2.c.2 Neurinomy akustiku

Jejich hlavní léčebnou metodou je chirurgie. Je-li možná pouze subtotální resekce, pak se recidivy vyskytují až v 60 %, zatímco po totální resekci méně než v 5 %. Radiochirurgické metody se užívají jako alternativa ke klasické chirurgii a 20leté kompletní remise se dosahují u více než 80 % pacientů. Po takovém ozáření má zachováno sluch méně než 50 % pacientů. Po ozáření může mít 10 % pacientů slabé poškození faciálního nervu a 25 % může mít neuropatii trigeminu. Riziko neuropatií hlavových nervů závisí na velikosti léčené léze.

2.c.3 Meningeomy

Meningeomy jsou dobře kurabilní samostatnou chirurgií. Nádory s intimním vztahem k bázi lební a venózním síním, nemohou být zcela vyjmuty, lze úspěšně pooperačně ozářit dávkou 54 Gy v 30 frakcích. Ozařování musí být pečlivě plánováno v trojdimenzionálním systému, aby se cílový objem pro ozařování přesně kryl s rozsahem nádoru.

Meningeomy mohou být léčeny také radiochirurgií, a to jednorázovou dávkou v rozmezí 13–18 Gy. Desetileté remise lze dosáhnout u významného procenta pacientů.

2.c.4 Primitivní neuroepiteliální nádory (PNET)

Léčba PNET je kontroverzní a současně komplexní, protože se jedná o různorodou skupinu nádorů. Základním znakem PNET(ů) je primitivní nediferencovaná, nebo mírně se ke glii nebo neuronům diferencující buňka. Konceptně lze říci, že se jedná o vývojově aberantní mozkové buňky. PNET mohou být klasifikovány do následujících skupin: meduloepiteliom, neuroblastom, spongioblastom, ependymblastom, pineoblastom, meduloblastom. S výjimkou posledně jmenovaného jsou PNET vzácné. Jednou z hlavních charakteristik je jejich tendence šířit se podél neuraxis. Dále jsou zhoubné a významně proliferující.

Existuje obecný souhlas se způsobem ozařování PNET. Pooperačně by měly být tyto nádory ozařeny, protože adjuvantní radioterapie zlepšuje přežití, i když výsledky jsou obecně neuspokojivé. Vzhledem k jejich tendenci šíření do subarachnoideálních prostor, je základní technikou jejich radioterapie ozaření celé kraniospinální osy. Primární nádor je ozařen dávkou 54–56 Gy a zbytek osy 36 Gy. Dávky se redukuje u velmi malých dětí. Technika ozaření je složitá a měla by se provádět tam, kde jsou zkušenosti radioterapeutů. Nezvládnutí této techniky je zatíženo značným rizikem pozdních závažných komplikací.

Mozkové neuroblastomy se od PNET(ů) liší svou významně nižší malignitou. Proto se u nich užívá po operaci ozaření „involved field“, což je lokální ozaření původního místa vzniku nádoru s bezpečnostním lemem. Obvyklá dávka konvenční frakcionace je 54 Gy.

2.c.5 Ependymomy

Pooperační radioterapie zlepšuje přežití nemocných s intrakraniálními ependymomy, přičemž 5leté přežití po ozaření 45 Gy dosahuje 40–87%. Důležitými prognostickými faktory jsou diferenciace (ependymblastom je PNET), supra a infratentoriální lokalizace.

V názorech na velikost pooperačně ozařeného objemu je značná nejednota. Někteří autoři si myslí, že by se kraniospinální osa měla ozařit pouze u infratentoriálních lézí vysokého stupně malignity. U supratentoriální lokalizace by se takto měly ozařit jen v případě současně prokázaného leptomeningeálního poškození. Technika i dávky ozaření neuraxis jsou totožné jako u PNET (odst. 3.c.4). Protože nejvíce recidiv vzniká v místě původního primárního ložiska, je v současné době snaha zjistit, zda zvýšení dávky záření boostem (dodatečnou dávkou záření) realizovaným stereotakticky zaměřeným ozařením, anebo konformní technikou nezlepší dosavadní neradostné výsledky.

2.c.6 Meduloblastomy

Nádory typicky dětského věku, ale část se jich vyskytuje i ve věku mezi 20–30 roky. Odvozují se od PNET(ů) a pravděpodobně vznikají z germinativních neuroepiteliálních buněk IV. komory. U dětí jsou typicky infratentoriální a ve střední čáře, u adolescentů a dospělých pak spíše v mozečkových hemisférách. Jejich kapacita metastazování a šíření v likvorových cestách je značná (30 % nádorů při prvotní diagnostice je již diseminovaná).

V radioterapii se uplatní ozaření neuraxis s již uvedenými dávkami. Snahy po dosažení lepších výsledků užitím chemoradioterapie zatím selhávají. Studie, snažící se o místní zvýšení dávky (hyperfrakcionací), nebyly úspěšné. Zkouší se stereotaktické a konformní techniky.

2.c.7 Nádory pineální oblasti

Jedná se o řadu neoplazii, pro které je společně umístění, ale chování se diametrálně odlišné. Zařazujeme zde: germinální nádory – germinom (atypický teratom, dysgerminom, seminom), embryonální karcinom (tumory endodermálního sinu – yolk sac tumor, choriokarcinom, nezralý (maligní) teratom, zralý teratom, dále skupian nádorů z pineálních parenchymálních buněk – pineoblastom, pineocytom a skupinu nádorů původu gliálního a z jiných buněk. V šišince se mohou vyskytovat ještě cysty a různé „masy“ nenádorového původu. Léčba těchto nádorů se liší. Radioterapie má v těchto indikacích své místo i význam.

2.c.8 Metastázy v mozku

Hematogenní metastázy v mozku se vyskytují u 15 % nemocných. Nejčastěji jde o metastázy karcinomu prsu, plic, ledvin, varlat a maligních melanomů. Čím většího počtu vyléčení primárních nádorů se dosahuje, tím vyšší je incidence metastáz do mozku. Zřetelně se to projevuje např. u karcinomů vaječníků, léčených účinnou chemoterapií. Dřívější krátké přežití vznik mozkových metastáz totiž neumožňovalo.

Patologie mozkových metastáz je podobná patologii jejich primárních nádorů; kromě 5–13 % případů lze podle vzhledu metastáz určit jejich primární zdroj. Lokalizace hematogenních metastáz je určena vlastnostmi nádoru i místa vzniku metastázy (teorie seed and soil). Určité melanoblastomy metastazují vždy intracerebrálně, jiné pouze na meninge.

Medián přežití nemocných s mozkovými metastázami je 4–6 měsíců. Pacienti se solitární metastázou v mozku a s primárním nádorem v remisi se však mohou dožít mnohem déle, je-li jejich onemocnění řádně léčeno. Solitární metastáza vyžaduje multimodální léčbu vč. chirurgické resekce či radiochirurgie. Medián přežití může dosahovat až 40 týdnů.

Radioterapie má v léčbě mozkových metastáz své místo. Nemocní s neléčenými mozkovými metastázami (s příznaky) mají medián přežití asi 1 měsíc, zatímco pacienti s ozařeným celým mozkem (WBRT – whole brain radiotherapy) se dožívají 3–6 měsíců.

Při WBRT je možno použít různých režimů např. 20 Gy v 5 frakcích, 30 Gy v 10 frakcích, nebo 40 Gy ve 20 frakcích, přičemž se výsledky zásadně neliší. Protrahované režimy se užívají u nemocných se zvládnutým primárním nádorem, protože mohou přežít déle. Hypofrakcionační režimy jsou toxičtější z hlediska výskytu oddálených reakcí (radionekrózy).

Hlavním cílem WBRT je zmírnění nebo odstranění symptomů (bolesti hlavy, motorické ztráty, poruchy mentálních funkcí). Dočasně zlepšení lze dosáhnout u 70–90 % pacientů (5).

2.c.8.1 Solitární léze

Pooperační WBRT významně zlepšuje výsledky po extirpaci solitárního ložiska z mozku, ale bohužel nemá vliv na celkové přežití. Proto se u radiorezistentních nádorů (renální karcinom, melanoblastom) nemusí používat. Terapeutický index by byl spíše záporný.

2.c.8.2 Mnohočetné léze

WBRT je hlavní a jedinou metodou volby. Také opakovaná léčba (u nemocných přežívajících první kúru WBRT více než 6 měsíců) může přinést úlevu.

Radiochirurgie (použití Leksellova gamanože nebo konformní radioterapie lineárním urychlovačem s použitím multileaf kolimátoru [MLC], nebo radioterapie svazkem individuálně modulovaným [IMRT] při stereotaktickém zaměření nádoru) se používá samostatně, anebo v kombinaci s WBRT. Randomizované studie dospívají k výsledkům popisujícím recidivující nálezy po jednom roce od ukončení léčby u 8 % nemocných s kombinovanou léčbou a u 100 % nemocných, kteří měli jen WBRT. WBRT je preferována u nemocných s progredujícím primárním onemocněním, špatným stavem výkonnosti anebo u nemocných, kteří mají v mozku více než 4 metastázy. Pacienti s WBRT pro mnohočetné léze, jejichž počet se po této léčbě zmenšil, mohou být kandidáty stereotaktické radiochirurgie, je-li počet lézí nižší než 5. Pacienti se stabilním primárním nádorem a dobrým výkonnostním stavem a nevelkou metastatickou nemocí (počet lézí 4 a méně) jsou optimálními kandidáty pro radiochirurgii. Léčebnou odpověď lze takto dosáhnout u 91 % těchto nemocných.

2.c.9 Profylaktické ozáření mozku

Profylaktické ozáření mozku (PBI) se provádí jako rutinní součást standardní léčby u nemocných s malobuněčnými bronchogenními karcinomy, u nichž byla předchozí kombinovanou léčbou dosažena kompletní remise, protože u těchto nemocných dochází k pozdějšímu vzniku mozkových metastáz až v 80 % (2). V poslední době se objevují důkazy, že by se PBI mělo provádět i u nemalobuněčných bronchogenních karcinomů. V obou indikacích se v současné době používá stejný léčebný režim, a to 10×3,0 Gy (ekv. 40 Gy) na celé neurokranium. Zda bude tato dávka účinná i u nemalobuněčných karcinomů a zda bude přínosem k léčbě se snažila a snaží prokázat řada klinických studií (6).

2.c.10 Kombinovaná léčba radiochemoterapie

Sekvenční radiochemoterapie tzn. následné použití obou metod se využívá v běžně prováděné adjuvantní chemoterapii, kdy se cytostatika podávají po ozáření, aby se zvýšila pravděpodobnost žádoucího výsledku. Konkomitantní radiochemoterapie je použití obou metod současně. Cytostatikum by mělo v kombinaci s ozářením působit alespoň aditivně, lépe však potenciačně, či synergně, nebo také supraaditivně. Existuje celá řada mechanismů, jak lze takový výsledný efekt dosáhnout (16).

2.c.11 Nové přístupy k léčbě mozkových nádorů

Bór zachytávací terapie (BCT) využívá izotopu bóru ^{10}B , který je vychytáván některými gliomy, ale také např. uveálními melanoblastomy. ^{10}B zvýšeně zachytává (až 10 000 krát více než vodík) tepelné neutrony a rozpadá se při tom na alfa zářič He o energii 2,4 MeV a iont Li. Dolet alfa částic je asi 10 mm, ale účinné ozáření se děje v rozsahu jedné sousední buňky.

NABTT konsorcium použilo syntetický allosterický modifikátor hemoglobinu, RSR13, který zvyšuje hladinu kyslíku v glioblastomech. Ve studii měli pacienti s glioblastomy ozařovanými současně s podáním RSR13 medián přežití 12,1 měsíců na rozdíl od 9,2 měsíců u pacientů bez RSR13.

Zajímavý výzkum se očekává při ozařování mozkových nádorů při podávání erythropoetinu; erythropoetinový receptor byl nalezen na gliálních buňkách v mozku člověka.

2.d Podpurná léčba při radioterapii (1)

2.d.1 Léčba nitrolební hypertenze

Podávání kortikoidů ve vyšších dávkách. Nejčastěji užíváme dexametazon až 20 mg v kapsli, nebo 8 mg injekce do infuzí. Pro rychlé zvládnutí edému mozku např. dexametazon 3×8 mg /den, jako udržovací léčbu 4–8 mg/den. U těchto nemocných je nutno pamatovat na nežádoucí účinky kortikosteroidů, jako je jejich ulcerogenní potenciál (pacienti jsou již tak ve stresu), potenciál diabetogenní a osteoporotický (znásobený u ležících nemocných). Současně s kortikoidy podáváme antagonisty H_2 receptorů, sledujeme hladiny glykemie a snažíme se o to, aby se nemocný pohyboval, alespoň pasivně při rehabilitaci. Pohyb a masáže včetně polohování jsou důležitou prevencí dekubitů.

Krátkodobým opatřením při redukcí edému mozku je podání nemetabolizovatelného cukru manitolu (v rychlé 30minutové infuzi), který zvýší osmolaritu krve a odsaje otok z CNS. Pomalé podání tento účinek nemá, rovněž podávání delší než 4 dny ztrácí účinnost. V dlouhodobé léčbě edému lze použít 4×50 ml 85 % glycerolu denně ústy.

Akutní zvýšení nitrolebního tlaku snižuje perfuzi nervové gliální tkáně. Hypertenzi u těchto nemocných je tedy nutno snižovat pomalu a nepoužívat diuretika, která svým působením zvyšují hodnoty hematokritu, což ovšem opět vede ke snižování perfuze.

Profylaktickou léčbu edému mozku u všech ozařovaných pacientů nedoporučujeme.

2.d.2 Hydrocefalus

Hydrocefalus vzniká poruchou komunikace v likvorových cestách. Příčinou může být infiltrace mening (karcinomatóza) nebo subependymální infiltrace nádorovými buňkami – nejčastěji karcinomy a lymfomy. Léčebně se uplatní ozáření kraniospinální osy, anebo chemoterapie, na kterou jsou nádorové buňky citlivé. Při jiných příčinách hydrocefalu se používají neurochirurgické metody (zavádění shuntů).

2.d.3 Epileptické záchvaty

Epileptické záchvaty všeho druhu jsou velmi početnou skupinou příznaků nádorů CNS. Léčbou je léčba nádoru spolu s antiepileptiky. Profylaxe antiepileptiky není indikována.

2.d.4 Bolesti hlavy

Bolesti hlavy jsou nejčastěji způsobeny edémem mozku, nebo infiltrací mening. V těchto případech je důležitá léčba primární komplikace; analgetika nebývají účinná. Nemocní s mozkovými nádory mohou mít současně jakoukoli jinou příčinu bolesti. Proto se uplatní celá diferenciální diagnostika bolesti hlavy. Často bolí kostní metastázy do lebky nebo krční páteře, bloky krční páteře, psychiatrické problémy, poruchy metabolické atd.

2.e Komplikace (závažné, pozdní projevy toxicity) radioterapie

Nejzávažnější komplikací ozařování CNS jsou různé stupně myelopatie (nekróza gliálních a také nervových struktur) a z toho vyplývajících příznaků.

Myelopatie v mozku se projevují výpady funkcí (mozek je do určité míry „paralelním“ orgánem – při poruše určité části orgánu jeho ostatní části fungují a v případě méně specializovaných orgánů (plic, ledvina, játra) dokážou porušenou funkci zcela kompenzovat). Funkce míchy jako orgánu „sériového“ je poškozena celá při lézi kritického objemu (délky), který je určen možností migrace oligodendroglie do bezprostředního okolí. K radiačnímu poškození míchy dochází při ozařování jiných nádorů než jsou nádory míchy (např. nádory plic, jícnu, hlavy a krku, lymfoproliferativní neoplazie apod.).

Tranzientní myelopatie (Lhermittův syndrom) je způsobena dočasnou poruchou myelinizace neuronů v míše a projevuje se „elektrickými“ výboji podél páteře při záklonu hlavy. Objevuje se většinou do 3 měsíců od ozáření a spontánně zaniká.

Nejzávažnější komplikací je tzv. progresivní radiační myelopatie, která vzniká při překročení toleranční dávky na míchu a u 5% pacientů i při dosažení toleranční dávky. Jedná se o progresivní demyelinizaci s nekrózou, projevující se transverzální lézí míšni s celou její symptomatologií. Zákeřné je, že se tento syndrom objevuje v době s mediánem 12 měsíců od ukončení radioterapie (6–60 měsíců), tedy u nemocných se zvládnutým onemocněním. Diagnostika se provádí per exclusionem, tedy vyloučením všech ostatních možných příčin, topika léze musí odpovídat ozářené oblasti, musí mít oddálený začátek, musí být vyloučeny všechny ostatní příčiny. Kromě vyšetření počítačovou tomografií, nukleární magnetickou rezonancí se požaduje vyšetření perimyelografické a vyšetření likvoru. Léčba je problematická, uplatní se kortikoidy, vitamín E, případně hyperbarická komora. Průběh je progresivní, prognóza infaustní. Nejdůležitější je prevence – tzn. pečlivé plánování léčby, pečlivé každodenní nastavování pacienta k ozáření, přesné výpočty a dozimetrie a dodržování tolerančních izoeffektivních režimů podle akceptovatelného radiobiologického modelu (17). Nekróza bílé hmoty mozku se projevuje jako recidiva mozkového nádoru. Má-li být znovu užita radioterapie pro zvládnutí recidivy, pak je nutné její histologické potvrzení.

kého modelu (17). Nekróza bílé hmoty mozku se projevuje jako recidiva mozkového nádoru. Má-li být znovu užita radioterapie pro zvládnutí recidivy, pak je nutné její histologické potvrzení.

3. Chemoterapie

Chemoterapie je další metodou volby v léčbě některých nádorů CNS. Využívá cytostatického účinku některých látek, které patří do mnoha chemických skupin.

Cytostatická chemoterapie je léčbou systémovou na rozdíl od chirurgie a radioterapie, které mají působnost lokální. Její použití je proto obecně indikováno nejen pro primární nádory, ale hlavně pro systémová onemocnění a metastazující nádory.

S chemoterapií je spojena celá řada nežádoucích vedlejších účinků, jimiž jsou postiženy především rychle se obnovující normální tkáně (krevní elementy, střevní sliznice, kožní deriváty). Jako u radioterapie, stejně tak u chemoterapie se spoléhá na to, že zdravé tkáně se obnoví rychleji, než tkáně nádoru.

Vzhledem k rozsahu textu, nelze se zde vedlejšími účinky chemoterapie zabývat podrobněji. Odkazují proto na základní učebnice onkologie (9, 10).

Před použitím chemoterapie se vyžaduje velmi pečlivé zhodnocení zdravotního stavu nemocného proto, aby bylo možno odhadnout, zda chemoterapii zvládne. Obvykle se posuzuje tzv. performance status podle škály Karnofského nebo WHO-Zubroda. Pacient, který má být léčen chemoterapií musí být „v kondici“, aby toxicitu chemoterapie vůbec zvládl. Vyžaduje se, aby stav výkonnosti pacienta byl roven nebo vyšší než 70%.

3.a Chemoterapie zhoubných nádorů centrální nervové soustavy

3.a.1 Maligní gliomy

Chemoterapie má v léčbě maligních gliomů jen omezený význam. I když totiž významně neprodlužuje medián přežití všech pacientů, prodlužuje adjuvantní podání chemoterapie přežití u jisté skupiny nemocných. Prognostické faktory (věk, Karnofského index a histologie) nepredikují, kteří pacienti budou mít z chemoterapie prospěch.

Standardní chemoterapii pro zahajovací léčbu je podání derivátů nitrosourey, i když i některé alkylační látky jsou v léčbě gliomů účinné. BCNU se používá samostatně nebo v kombinaci s procarbazine a vincristinem jako léčba první volby (režim PCV). Neexistují důkazy, že kombinovaná léčba je účinnější než monoterapie. Všechny maligní gliomy recidivují, ať se použije jakákoli primární léčba. Při recidivě se může užít znovu resekce, fokální ozáření (např. radiochirurgie) a jiný režim chemoterapie. Temozolomid (Temodal) je perorální alkylační látka, kterou je možno užít jednak jako chemoterapii adjuvantní (léčba statistické nemoci), v kombinaci s radioterapií (jako léčbu potenciační), nebo jako záchrannou léčbu nemocných s recidivujícím anaplastickým astrocytome. Randomizovaná studie u nemocných s recidivujícím glioblastomem, kteří byli léčeni buď temozo-

lomidem nebo procarbazinem ukázala, že PFS (přežití bez progresu onemocnění) v 6 měsících bylo 21 % v temozolomidové větvi a 6 % ve větvi s procarbazinem a dosažené celkové přežití ve studovaných skupinách bylo 60 % a 44 % (20). V poslední době se zvýšil zájem o preparát thalidomid, u něhož byl zjištěn antiangionenní účinek.

Zvýšení koncentrace cytostatika do místa pravděpodobné „statistické“ nemoci lze dosáhnout použitím hyperosmotických substancí nebo analogů bradykininu (RPM-7), které umožní dočasné otevření cévně-gliální bariéry mozku (7, 18). Vložení biodegradabilní ploténky s BCNU (Gliadel®) do lůžka po operaci gliomu umožňuje prodloužení místní expozice k cytostatiku, ale klinicky nebylo prokázáno prodloužení přežití (3, 19).

3.a.2 Astrocytomy

Chemoterapie nemá význam v léčbě astrocytomů s nízkým stupněm malignity. Může být použita v léčbě recidiv, kdy astrocytomy dediferencují. Temozolomidem bylo dosaženo v klinické studii II. fáze u anaplastických astrocytomů 35 % odpovědi.

3.a.3 Oligodendrogliomy

Oligodendrogliom je nádor citlivý k chemoterapii. Platí to pro anaplastickou variantu a nyní i pro oligodendrogliomy s nízkým stupněm malignity. Chemosenzitivita je u těchto nádorů spojena se ztrátou chromozomů 1p a 19q. Režimem PCV lze dosáhnout 75 % a 90 % léčebných odpovědí u maligních a nízké maligních oligodendrogliomů. U těchto nádorů může být chemoterapie použita jako léčba první volby, ale bývá užita v kombinaci s radioterapií.

3.a.4 Primitivní neuroepiteliální nádory (PNET)

Vzhledem k raritnímu výskytu těchto nádorů, nejsou známy žádné výsledky kontrolovaných klinických studií, a tak nelze doporučit žádnou speciální chemoterapii. Některá sdělení naznačují účinnost cytostatik, na něž jsou citlivé meduloblastomy.

3.c.5 Ependymomy

Výsledky léčby ependymomů chemoterapií jsou lepší než u astrocytomů. Studie s BCNU anebo dibromdulcitem dosáhly klinické odpovědi a stabilizace onemocnění asi v 75 % případů s mediánem doby do progresu onemocnění 13–16 měsíců. Pětiletým režimem TPDCV (6-thioguanin, procarbazin, dibromdulcitol, CCNU a vincristin) bylo dosaženo odpovědi a stabilizace nemoci v 82 % a mediánem doby do progresu 21 měsíců.

3.c.6 Meduloblastomy

Jako adjuvantní léčba po operaci a ozáření vykazuje chemoterapie inkonzistentní, ale často velmi dramatické zlepšení výsledků. Zřejmě jde o rozdílné typy nádorů ve skupině (nediferencované meduloblastomy – zařazované do skupiny PNET).

Pozitivní výsledky adjuvantní chemoterapie byly dosaženy v randomizovaných studiích po operaci a radioterapii

s režimem nitrogen-mustard, procarbazin a prednison. Pětileté přežití (74%) u kombinovaných postupů bylo významně lepší.

3.c.7 Nádory pineální oblasti

Germinální nádory jsou léčitelne chemoterapií velmi dobře. Režimy chemoterapie jsou stejné, jako u germinálních nádorů jiných oblastí. Dominantní je dnes režim „BEP“ (bleomycin, etoposid, cis-platina), jehož dva cykly produkují kompletní odpovědi v 91%. Dávku následné radioterapie je možno z tohoto důvodu redukovat. Pro jiné nádory pineální oblasti není chemoterapie tak účinná. Lze použít různé kombinace účinných cytostatik (cyklofosfamid, vinblastin a bleomycin, nebo cisplatin a etoposid, anebo cisplatin, bleomycin a teniposid). V prevenci mozkových metastáz se u těchto nádorů může uplatit temozolomid.

3.c.8 Metastatické postižení mozku

Solitární metastatická ložiska jsou indikována k léčbě neurochirurgické a k radioterapii. Mnohočetná metastatická ložiska v mozku jsou indikací pro ozáření celého mozku (WBRT) a v případě vyčerpání nebo kontraindikace této metody, lze použít chemoterapii jako paliativní metodu (u solitární metastázy při kontraindikaci jiných metod).

Problémy s chemoterapií v těchto případech lze rozdělit do dvou okruhů. Prvním je chemosenzitivita (resp. chemorezistence) nádorových buněk – jedná se o nesourodou skupinu, v níž jsou zastoupeny metastázy různých nádorů. Druhým je ochrana mozkových tkání cévně-gliální bariérou (BBB – brain-blood barrier), umožňující průnik pouze liposolubilních cytostatik. Sporná je účinnost BBB, když propustila metastatické buňky, anebo jak ji mění ozáření. Chemoterapie metastáz v mozku je vždy svízelná z hlediska dosažení odpovědi i jejich trvání. V praxi se mohou uplatnit liposolubilní cytostatika a po ozáření mozku zřejmě všechna cytostatika, která vykazují účinnost u primárních nádorů (tabulka 1, podle 9).

Tabulka 1. Užívané chemoterapeutické režimy a jejich dávkování

Cytostatikum	denní dávka (mg/m ²)	aplik. cesta	dny podání	opak. cyklu
monoterapie				
BCNU	80	i. v.	1.- 3.	1x za 6 týdnů
	100	i. v.	1.	1x za 6 týdnů
CCNU	130	p. os.	1.	1x za 6 týdnů
Fotemustin	100	i. v.	1. – 3.	1x za 6 týdnů
Procarbazin	100–150	p. os.	1. – 21.	přestávka 4 týd
Cisplatina	60–120	i. v.	1.	1x za 4 týdny
Temozolomid	150–200	p. os.	1. – 5.	1x za 4 týdny
kombinace				
CCNU	110	p. os.	1.	
Procarbazin	60	p. os.	8.- 21.	1x za 6–8 týdnů
Vinkristin	1,4	i. v.	8. a 29.	
Adriamycin	45	i. v.	1.	
Tenipozid	60	p. os.	4. a 5.	1x za 4–6 týdnů
CCNU	60	p. os.	4. a 5.	

4. Komprese míchy

Komprese míchy vzniká u 1–5% nemocných s metastazujícími solidními nádory. Komprese vzniká v 95 % následkem extradurálních metastáz a obvykle následkem zhoršení obratlů, anebo epidurálních bez postižení skeletu. Nejčastěji se vyskytuje v hrudní oblasti (70 %), bederní oblasti (20 %) a krční (10 %). Způsobují ji metastázy všech nádorů (karcinomu plic, prsu, prostaty, ledvin, lymfomů i sarkomů). Metastatická nemoc je velmi heterogenní problém vyžadující individuální rozhodování. Metastázy v epidurálním prostoru míchy, či metastázy mening míchy obecně, mohou způsobit paraplegii, jejíž závažnost je tím větší, čím výše se léze vyskytuje. Léčba by měla začít okamžitě! Tyto stavy se považují za akutní. Včasně ozáření (zejména u lymfomů) léze a dvou sousedních obratlů může mít vynikající účinek.

Přítomnost paralýzy ovlivňuje prognózu velmi významně. Nemocní, kteří při kompresi míchy ještě nemají kompletní paralýzu, mají 50 % šanci na zlepšení chůze, u dalších 30 % bude dosaženo stabilizace stavu. Pouze 10 %

kompletně paralyzovaných nemocných bude mít zlepšení mobility. Prognostický význam má délka období paralýzy a Karnofského index.

Ozařování je možno zahájit 3–4 většími frakcemi a pokračovat normální frakcionací. Větší dávky na frakci by mohly zmenšit terapeutický poměr. Doporučuje se nepřekročit dávku ekvivalentní 40–45 Gy, a to zejména při nutnosti opakovaného ozařování (16).

5. Další nové postupy

Kontinuální pozitivní tlak v průběhu hodin a dnů může zvýšit penetraci molekul nádorovou tkání a okolních tkání mozku. Z toho důvodu byl zkoumán terapeutický systém usnadňující konvekci (convection – enhanced drug delivery) u maligních gliomů. Použití pseudomonádového exotoxinu navázaného na IL-13 nebo IL-4 a s difteriovým konjugátem toxin-transferrin má slibné výsledky. (Na povrchu glioblastomových buněk byly zjištěny receptory pro IL-13 a IL-4) (8, 11, 13).

Literatura

- Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Grada, Avicenum Praha. 2002; 604s.
- Arriagada R, Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *J.Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 183–190.
- Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapies for recurrent gliomas. *Lancet* 1995; 345: 1008–1012.
- DeAngelis LM, Loeffler JS, Mamelak AN. Primary brain tumors. In Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (ed). *Cancer management: A multidisciplinary approach* 6th ed: PRR Melville NY 2002: 545–560.
- DeAngelis LM, Loeffler JS, Mamelak AN. Primary brain tumors. In Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (ed). *Cancer management: A multidisciplinary approach* 6th ed: PRR Melville NY 2002: 561–567.
- Gore EM. Prophylactic cranial irradiation for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2003; 17: 775–779.
- Gregor A, Lind M, Newman H, et al. Phase II studies of RMP-7 and carboplatin in the treatment of recurrent high grade glioma. RPM-7 European study group. *J Neurooncol.* 1999; 44: 137–145.
- Joshi BH, Plautz GE, Puri RK. Interleukin-13 receptor alpha chain: A novel tumor-associated transmembrane protein in primary explants of human malignant gliomas. *Cancer Res.* 2000; 60: 1168–1172.
- Klener P. Protinádorová chemoterapie. Galén Praha 1996: 614s.
- Klener P. Klinická onkologie. Galén, Praha 2002: 686.
- Laske DW, Youle RJ, Oldfield EH. Tumor regression with regional distribution of the targeted toxin TF-CRM107 in patients with malignant brain tumors. *Nat.Med.* 1997; 3: 1362–1368.
- Levin VA, Leibel SA, Gutin PH. Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed). *Principles and practices of oncology* 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001; 2100–2160.
- Patel S, Nicolas J, Bruce J, et al. Treatment of high grade glioma with targeted regional toxin. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (Suppl. 5): 164.
- Perez CA, Brady LW. *Principles and practices of radiation oncology* 3rd ed. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven Publishers 1997: 2341s.
- Steel GE (editor). *Basic clinical radiobiology*. London, Arnold 1997: 254s.
- Šlampa P. Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádorů. KAP CZ, s.r.o. Brno 2000: 67s.
- Vodvářka P, Kozubek S. An isoeffect table for radiation tolerance of the human thoracic spinal cord. *Neoplasma* 1986; 33: 323–331.
- Warren KE, Patel MC, Aikin AA, et al. Phase I trial of lobradimil (RMP-7) and carboplatin in children with brain tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2001; 48: 275–282.
- Westphal M, Delavault P, Hilt D, et al. Placebo-controlled multicenter double-blind randomized prospective phase III trial of local chemotherapy with biodegradable carmustin implants (Gliadel™) in 240 patients with malignant gliomas. Final results. *Neuro-oncol.* 2000; 2: 301 (abstr. 230).
- Yung A, Levin VA, Albright R, et al. Randomized trial of temodal (TEM) vs. Procarbazine (PCB) in glioblastomamultiforme (GBM) at first relapse. *Proc. Am.Soc.Clin.Oncol.* 1999; 18: 139a.
- Zámečník J. *Radioterapie* 2. vyd. Praha Avicenum 1990: 476s.0