

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

Redakcja:
Jacek Fijuth

Zespół autorski:
Jacek Fijuth, Bogdan Gliński, Romuald Krajewski,
Maciej Krzakowski

Spis treści

Część ogólna	39
Epidemiologia	39
Etiologia	39
Patomorfologia	39
Diagnostyka	41
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego	43
Ogólne zasady leczenia	44
Taktyka postępowania w nowotworach mózgu	48
Taktyka postępowania w nowotworach kanału kręgowego	63
Piśmiennictwo	65

Część ogólna

Epidemiologia

Według Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie w 2000 roku stwierdzono w Polsce 2627 zachorowań na pierwotne złośliwe nowotwory mózgu oraz 153 zachorowania na pierwotne nowotwory złośliwe rdzenia kręgowego, nerwów czaszkowych i innych części ośrodkowego układu nerwowego (wskaźnik struktury – około 3%). Standaryzowany współczynnik zachorowalności na złośliwe nowotwory mózgu wyniósł w 1999 roku 6,3/100 000 u mężczyzn i 4,8/100 000 u kobiet, a na nowotwory innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) 0,4/100 000 (mężczyźni) i 0,3/100 000 (kobiety). W 1999 roku stwierdzono 2388 zgonów z powodu pierwotnych nowotworów mózgu (wskaźnik struktury u mężczyzn i kobiet – 2,5% i 3,2%) i 96 zgonów z powodu pierwotnych nowotworów rdzenia kręgowego i nerwów czaszkowych (odpowiednio dla płci, wskaźnik struktury – 0,2% i 0,1%). Standaryzowany współczynnik umieralności na pierwotne nowotwory mózgu wyniósł w 2000 roku – 5,4/100 000 (mężczyźni) i 4,2/100 000 (kobiety), a na nowotwory rdzenia kręgowego i nerwów czaszkowych odpowiednio 0,3/100 000 i 0,1/100 000.

Ponad 50% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych ma pochodzenie neuroepitelialne. Wśród pozostałych najczęstsze są oponiaki (około 25% wszystkich pierwotnych). Nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego występują nieznacznie częściej u mężczyzn, oponiaki są około 2 razy częściej rozpoznawane u kobiet. Zapadalność na złośliwe glejaki i oponiaki wzrasta z wiekiem chorych. Rdzeniaki płodowe i inne prymitywne nowotwory neuroektodermalne (ang. *primitive neuroectodermal tumours*, PNET), gwiaździaki włosowatokomórkowe, wyściółczaki, występują głównie u dzieci i młodocianych, z tendencją malejącą w starszych grupach wiekowych.

Przerzuty nowotworowe są najczęstszymi nowotworami OUN i występują około dwukrotnie częściej niż nowotwory pierwotne.

Etiologia

Etiologia złośliwych nowotworów OUN nie jest znana. Do prawdopodobnych karcinogenów zalicza się promieniowanie jonizujące, pestycydy, herbicydy, substancje petrochemiczne, nitrozoaminy, chlorek poliwinylu, pole elektromagnetyczne (m.in. częstsze występowanie u pracowników przemysłu elektrycznego i u pilotów samolotów). Podejrzewa się (brak jednoznacznych danych), że prawdopodobnymi czynnikami usposabiającymi do wystąpienia oponiaków mogą być także okołoporodowe lub doznane w dzieciństwie urazy mózgu i zakażenia wirusem Epsteina-Barr. Pierwotne chłoniaki mózgu występują częściej u chorych zakażonych wirusem HIV (niezależnie od stopnia osłabienia odporności) i u biorców przeszczepów narządów, poddawanych immunosupresji.

Patomorfologia

Podstawą rozpoznania guzów wewnątrzczaszkowych jest badanie histopatologiczne. Zgodnie ze skróconą wersją klasyfikacji histopatologicznej pierwotnych nowotworów OUN według światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1993 roku wyróżniane są:

- a) nowotwory neuroepitelialne
 - astrocytarne
 - skąpowypustkowe
 - wyściółkowe
 - glejowe mieszane
 - ze splotu naczyńńwkowego
 - neuroepitelialne o niepewnej histogenezie
 - neuronalne i mieszane neuronalno-glejowe
 - z mięszu szyszynki
 - zarodkowe z tkanki neuroepitelialnej
- b) nowotwory nerwów czaszkowych i rdzeniowych
 - nerwiaki osłonkowe
 - nerwiakowlókniaki
 - złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych
- c) nowotwory opon
- d) chłoniaki i nowotwory układu krwiotwórczego
- e) nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych
 - zarodczaki
 - raki zarodkowe
 - guzy zatoki endodermalnej
 - raki kosmówkowe
 - potworniaki
 - mieszane nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych
- f) torbiele i zmiany nowotworopodobne
- g) nowotwory okolicy siodła tureckiego
 - gruczolaki przysadki
 - raki przysadki
 - czaszkogardłaki (ta nazwa jest powszechnie używana)
- h) nowotwory rozprzestrzeniające się przez ciągłość (niezaliczane do pierwotnych nowotworów OUN ani pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych)
 - przyzwojaki
 - struniaki
 - chrzęstniaki i chrzęstniako-mięsaki
 - raki

Badanie histopatologiczne guza usuniętego chirurgicznie lub materiału pobranego na drodze biopsji (otwartej, kierowanej systemem orientacji przestrzennej lub stereotaktycznej) determinuje rokowanie i taktykę leczenia uzupełniającego. Sporadycznie wykonywana może być biopsja dostępnych zmian podejrzanych o ogniska rozsiewu.

Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego jest pomocne w diagnostyce rdzeniaka płodowego, złośliwego wyściółczaka, raka splotu naczyńńwkowego, guzach embrionalnych, chłoniakach oraz guzach penetrujących do układu komorowego. Dla uniknięcia wyników fałszywie dodatnich, badanie powinno być wykonywane przed operacją lub co najmniej w 3 tygodnie po zabiegu. Podejrzenie rozsiewu w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego budzą: podwyższony poziom białka, poziom cukru poniżej 50 mg/ml oraz zmiany koloru i przejrzystości płynu.

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

- wywiad (w tym również od członków rodziny lub towarzyszących osób),
- ogólne badanie przedmiotowe,
- badanie neurologiczne (stan psychiczny, zachowanie, nastrój, poziom intelektualny, zdolności kojarzenia i wypowiedania myśli, stosunek do własnej choroby, koordynacja ruchowa, czucie, odruchy, siła mięśniowa, czynność nerwów czaszkowych); pożądane jest zastosowanie obiektywnej skali oceny stanu neurologicznego i intelektualnego,
- ocena stanu sprawności (według skali WHO lub Karnofsky'go),
- choroby współistniejące i ich leczenie,
- oftalmoskopia (ewentualna obecność tarczy zastoinowej na dnie oka).

Badania obrazowe

- rezonans magnetyczny (MR): badanie z wyboru w większości nowotworów OUN z zastosowaniem kontrastu o właściwościach paramagnetycznych (obrazy T1 wykazują guz oraz jego wysycenie po podaniu kontrastu, obrazy T2 pozwalają na ocenę przestrzeni płynowych oraz obrzęku),
- tomografia komputerowa (TK) z kontrastem: podstawowe badanie w przypadku niedostępności MR (precyzyjniej niż MR ukazuje ogniska zwapnień i strukturę kości czaszki),
- badanie radiologiczne kanału kręgowego (przede wszystkim MR): zastosowanie w przypadku guzów rdzenia i nowotworów wewnątrzczaszkowych dających przerzuty przez płyn mózgowo-rdzeniowy (powinno być wykonywane przed zabiegiem operacyjnym, gdyż obecność krwi i pooperacyjne zmiany zapalne mogą imitować rozsiew nowotworowy),
- angiografia: pozwala ocenić unaczynienie nowotworu, jest pomocna w planowaniu leczenia chirurgicznego oraz umożliwia zamknięcie (embolizację) naczyń zaopatrujących bogato unaczynione guzy,
- mielografia: wykonywana sporadycznie (w przypadku braku dostępności MR).

Badania uzupełniające

- ocena pola widzenia (guzy okolicy siodła tureckiego),
- audiometria i badanie błędników (osłoniaki nerwu przedsionkowego i inne guzy kąta mózdkowo-mostowego),
- elektroencefalografia (diagnostyka i monitorowanie chorych z padaczką),
- poziom markerów nowotworowych (β -HCG, AFP) w płynie mózgowo-rdzeniowym i ewentualnie we krwi obwodowej (nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych),
- biochemiczne badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (ocena obecności swoistych białek i hormonów: rdzeniak płodowy – obecność poliamin, putrescyny lub spermidyny, tkanka neuronalna – enolaza),
- poziom hormonów przysadkowych we krwi obwodowej (gruczolaki przysadki),
- inne badania dodatkowe w zależności od wskazań klinicznych (rentgenografia klatki piersiowej, badanie morfologii krwi z rozmazem, badanie grupy krwi, badanie układu krzepnięcia, badania biochemiczne funkcji nerek i wątroby, badanie ogólne moczu, scyntygrafia kości i inne).

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne nowotworów OUN zależą w pierwszej kolejności od umiejscowienia guza i charakteru wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii). Dzieli się je na objawy ogólne (objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego – bóle głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano, zespół psychoorganiczny – osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, uogólnione napady padaczkowe) oraz na objawy ogniskowe, specyficzne dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe). W Tabeli I przedstawiono obraz badań diagnostycznych typowych dla danego rodzaju guza lub jego lokalizacji.

Tabela I. Obraz badań diagnostycznych w nowotworach OUN

Typ histologiczny nowotworu	Obraz badań diagnostycznych
Gwiaździatek o niższej złośliwości:	
– mózg	– zmiany mogą nie wzmacniać się po podaniu kontrastu w obrazach T1 RM i TK, silniejsze wzmocnienie w obrazie T2 RM
– mózdzek	– jak wyżej
– pień mózgu lub wzgórze	– może się uwidaczniać jedynie w MR jako odgraniczony guz lub rozległy naciek ze zwiększeniem objętości pnia mózgu
– nerw wzrokowy	– odgraniczony guz lub pogrubienie dróg wzrokowych
Gwiaździatek anaplastyczny	– wzmocnienie kontrastowe niejednorodnej masy w MR i TK, patologiczne unaczynienie i efekt masy w angiografii
Glejak wielopostaciowy	– silne wzmocnienie kontrastowe, często hypodensyjny obszar w części centralnej guza odpowiadający martwicy
Oponiak	– wzmocnienie kontrastowe w MR lub TK w obrębie opony, obwodowe położenie, szeroki przyczep do opony twardej z wzmocnieniem kontrastowym, gładkie, dobrze ograniczone brzegi guza, często obecność zwapnień, hiperostoza sąsiadującej kości
Gruczolak przysadki	– wzmacniający się po podaniu kontrastu guz w MR, podwyższony poziom hormonów przysadkowych, ograniczenie pola widzenia i osłabienie ostrości wzroku
Rdzeniak płodowy	– dobrze odgraniczony guz w okolicy robaka mózdzku i IV komory
Wyściółczak	– zazwyczaj dobrze odgraniczony guz umiejscowiony w pobliżu układu komorowego mózgu
Naczyniak	– nieprawidłowe poszerzone naczynia widoczne w MR i w angiografii, dobrze odgraniczony guz z otoczką hemosyderyny w przypadku naczyniaka jamistego

Typ histologiczny nowotworu	Obraz badań diagnostycznych
Gwiaździak o niższej złośliwości:	
Nerwiak osłonkowy	– dobrze odgraniczony guz w kącie mózdkowo-mostowym i w przewodzie słuchowym wewnętrznym, poszerzenie przewodu słuchowego wewnętrznego
Skąpodrzewiak	– zwapnienia w obrazie radiologicznym u około połowy chorych
Szyszyniak, zarodczak	– dobrze odgraniczony guz o charakterystycznej lokalizacji, obecność markerów nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym,
Chłoniak	– rozmyte wzmocnienie kontrastowe w TK
Czaszkogardlak	– torbielowaty guz w okolicy siodła tureckiego w MR, zniszczenie kości w okolicy siodła tureckiego

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego

Ocena zaawansowania klinicznego jest oparta na klasyfikacji AJCC (American Joint Committee on Cancer). Uwzględnia ona 3 cechy: G – stopień złośliwości, T – wielkość i umiejscowienie guza (nadnamiotowe, podnamiotowe), M – przerzuty. Uproszczona klasyfikacja AJCC jest przedstawiona w tabeli II.

Tabela II. Uproszczona klasyfikacja zaawansowania według AJCC w nowotworach OUN

T – Guz pierwotny

TX guz pierwotny niemożliwy do stwierdzenia

T0 guz pierwotny nieobecny

Guzy nadnamiotowe

T1 guz o średnicy ≤ 5 cm w największym wymiarze ograniczony do jednej strony

T2 guz o średnicy > 5 cm w największym wymiarze ograniczony do jednej strony

T3 zajęcie układu komorowego

T4 guz przekracza linię pośrodkową, nacieka przeciwległą półkulę lub struktury podnamiotowe

Guzy podnamiotowe

T1 guz o średnicy ≤ 3 cm w największym wymiarze ograniczony do jednej strony

T2 guz o średnicy > 3 cm w największym wymiarze ograniczony do jednej strony

T3 zajęcie układu komorowego

T4 guz przekracza linię pośrodkową, nacieka przeciwległą półkulę lub struktury podnamiotowe

N – Zajęcie węzłów chłonnych

Nie ma zastosowania

M – Przerzuty odległe

MX przerzuty odległe niemożliwe do stwierdzenia

M0 przerzuty odległe nieobecne

M1 przerzuty odległe obecne

Ogólne zasady leczenia

Leczenie chirurgiczne

Celem leczenia chirurgicznego w nowotworach OUN może być w zależności od sytuacji klinicznej:

- makroskopowe usunięcie guza z pozostawieniem prawidłowej tkanki nerwowej,
- uzyskanie efektu cytoredukcyjnego i zmniejszenie ciasnoty wewnątrzczaszkowej.

W odróżnieniu od innych lokalizacji uzyskanie rozpoznania histopatologicznego guza wewnątrzczaszkowego zawsze wymaga wykonania zabiegu chirurgicznego i jest związane z ryzykiem powikłań. W obrębie OUN tylko wyjątkowo możliwe jest usunięcie nowotworu zgodnie z obowiązującą w chirurgii onkologicznej zasadą resekcji guza w jednym bloku z marginesem zdrowej tkanki. Wynika to z rozległego naciekania mózgu (glejaki) lub sąsiedztwa ważnych czynnościowo struktur. Większość zabiegów resekcji guza wewnątrzczaszkowego można określić jako makroskopowo całkowite (usunięte zostają wszystkie tkanki, które można w czasie zabiegu zidentyfikować jako nowotwór) lub częściowe. Jeżeli pozwala na to dostępność, standardem oceny doszczętności zabiegu jest badanie MR wczesne (w ciągu 24 godzin od zabiegu) lub lepiej śródoperacyjne. W większości nowotworów wewnątrzczaszkowych czas przeżycia chorych jest zależny od doszczętności usunięcia guza i dlatego celem zabiegu powinno być usunięcie makroskopowo całkowite. Zakres resekcji jest jednak ograniczany ryzykiem wystąpienia powikłań (przede wszystkim deficytu neurologicznego). Ryzyko powikłań można znacznie zmniejszyć przez dokładne mapowanie ważnych czynnościowo struktur, monitorowanie elektrofizjologiczne podczas zabiegu i stosowanie zaawansowanych technologicznie metod orientacji w polu operacyjnym (neuronawigacja).

W leczeniu chirurgicznym mają zastosowanie: śródoperacyjna ultrasonografia, ultradźwiękowy aspirator, mikroskop operacyjny, endoskopia. W najbardziej zaawansowanych technologicznie ośrodkach dostępne są również: neuronawigacja, czynnościowe mapowanie śródoperacyjne, śródoperacyjne obrazowanie przy pomocy MR lub TK. Techniki te umożliwiają usuwanie nawet najtrudniej dostępnych zmian z względnie niewielkim ryzykiem powikłań. Glejaki złośliwe naciekają mózg poza obszarem uwidacznianym w badaniach obrazowych i całkowite usunięcie takiego nowotworu (wyleczenie) jest niemożliwe. Celem leczenia chirurgicznego jest przedłużenie życia oraz uzyskanie rozpoznania histopatologicznego. W przypadku biegunowej lokalizacji guza w płacie czołowym, skroniowym lub potylicznym, po wykonaniu kraniotomii, możliwa jest lobektomia z makroskopowo doszczętnym wycięciem nowotworu. W innych lokalizacjach zabieg ograniczony jest do usunięcia guza do prawidłowo wyglądającej tkanki (najczęściej zabiegi wykonywane są z użyciem mikroskopu operacyjnego lub lupy operacyjnej z powiększeniem 3-10 razy).

W przypadku oponiaków wskazane jest usunięcie guza oraz dodatkowo wycięcie zajętej opony twardej i kości w okolicy przyczepu, która najczęściej jest przerośnięta przez nowotwór.

W gruczolakach przysadki wskazania dzielą się na wynikające z ucisku dróg wzrokowych i mózgu (niezależnie od czynności hormonalnej gruczolaka) oraz endokrynologiczne (brak możliwości leczenia farmakologicznego lub jego nieskuteczność). Podstawowym zabiegiem chirurgicznym jest operacja z dostępu zewnątrzczaszkowego przez zatokę klinową. Dostępy wewnątrzczaszkowe są zarezerwowane dla guzów ze znacznym wzrostem nadsiodłowym lub asymetrycznych guzów rozrastających się podczołowo i podskroniowo.

Zastosowanie nowoczesnych metod mikrochirurgicznych pozwala zaoszczędzić prawidłowe utkanie gruczołowe i zmniejszyć ryzyko powikłań w postaci niedomogi hormonalnej.

W przypadku innych nowotworów okolicy siodła tureckiego (oponiaków, czaszko gardlaków, glejaków) stosowane są dostępy wewnątrzczaszkowe.

W przypadku guzów kąta mózdkowo-mostowego celem zabiegu, oprócz usunięcia guza, jest zachowanie funkcji nerwów twarzowego i ślimakowego. Pomocne w tym jest śródoperacyjne monitorowanie fizjologiczne.

W przypadkach guzów niezłośliwych lub o niskiej złośliwości, nienaciekających i dobrze odgraniczonych od prawidłowej tkanki, doszczętne leczenie chirurgiczne jest wystarczające do uzyskania wysokiej szansy trwałego wyleczenia. W większości nowotworów doszczętność resekcji ma znaczenie rokownicze. W guzach o szczególnie trudnej lokalizacji i związanym z tym wysokim ryzykiem operacji (np. w czaszko gardlaku), częściowa resekcja z następowym napromienianiem może być równie skutecznym postępowaniem jak wycięcie doszczętne.

Jeżeli nowotwór blokuje krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego powodując wodogłowie i nie jest możliwe usunięcie przeszkody, stosuje się zabiegi polegające na założeniu zastawki komorowo-otrzewnowej lub endoskopowe przebicie dna komory III, czy udrożnienie wodociągu. U chorych ze znacznym wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego leczenie wodogłowie poprawia stan neurologiczny i komfort życia.

U chorych z torbielowatym, nieoperacyjnym, zwykle nawrotowym guzem (najczęściej dotyczy to czaszko gardlaków), możliwe jest wprowadzenie do torbielowatej części guza cewnika ze zbiornikiem typu np. Rickham. Umożliwia to powtarzanie aspiracji zawartości torbieli i podanie leków cytotoksycznych bezpośrednio w obręb zmiany nowotworowej.

W niektórych przypadkach głęboko położonych guzów, wykonanie resekcji całkowitej, a nawet częściowej jest związane z bardzo dużym ryzykiem. W takich wypadkach należy rozważyć biopsję stereotaktyczną, która jest jedyną dostępną formą uzyskania weryfikacji histopatologicznej. Leczenie zachowawcze bez rozpoznania mikroskopowego powinno być stosowane jedynie w wyjątkowych sytuacjach klinicznych.

W przypadku guzów glejowych pnia mózgu zabieg operacyjny można rozważyć, gdy guz jest dobrze odgraniczony i/lub naciek ma charakter egzofityczny.

Do podjęcia radioterapii (RTH) i/lub chemioterapii (CTH) bez potwierdzenia rozpoznania histopatologicznego nowotworu, upoważnia typowy obraz radiologiczny oponiaka, glejaka nerwu wzrokowego, zmiany o charakterze naczyńniaka, stwierdzenie rozsianej choroby nowotworowej oraz umiejscowienie guza w pniu mózgu lub we wzgórzu. W guzach okolicy szyszynki zabieg i/lub biopsje nie są niezbędne, jeśli stwierdza się podwyższony poziom swoistych markerów.

Obserwacja chorych leczonych chirurgicznie bez pooperacyjnej RTH obejmuje:

- w pierwszym roku po leczeniu chirurgicznym badanie kliniczne i MR co 3 miesiące,
- następnie badanie kliniczne (ze szczególnym uwzględnieniem badania neurologicznego i wywiadu co 3 miesiące, a badanie MR systematycznie co 6 miesięcy lub częściej (zależnie od wskazań)).

Obserwacja chorych leczonych chirurgicznie z pooperacyjną RTH obejmuje:

- pierwsze kontrolne badanie MR mózgu nie wcześniej niż 6-8 tygodni po zakończeniu RTH,
- następnie badanie kliniczne co 3-4 miesiące i MR mózgu co 6 miesięcy (chorzy z obecnością dobrych czynników rokowniczych – badania kliniczne co 6 miesięcy),
- obserwacja wieloletnia ze względu na ryzyko późnej wznowy.

Radioterapia

Podstawową techniką RTH w nowotworach OUN jest frakcjonowana teleradioterapia z zastosowaniem jednorazowej dawki dziennej 1.8-2 Gy na frakcję. Dawka całkowita zależy od typu histologicznego. W RTH paliatywnej, najczęściej stosuje się 5 lub 10 dawek frakcyjnych po odpowiednio 4 lub 3 Gy na frakcję. Prawidłowa tkanka nerwowa reaguje na napromienianie odczynem późnym i dlatego w leczeniu radykalnym nie należy stosować dawek frakcyjnych powyżej 2 Gy. Dodatkowo, w guzach łagodnych lub o niskim stopniu złośliwości (wysokie prawdopodobieństwo wieloletniego przeżycia) należy dążyć do ograniczenia napromieniania prawidłowej tkanki nerwowej. W przypadkach dobrego odgraniczenia guza od tkanki prawidłowej zalecana jest RTH konformalna lub stereotaktyczna. Stereotaktyczna radiochirurgia (SRCH) i stereotaktyczna RTH frakcjonowana (SRF) umożliwiają napromienianie ściśle określonej i niewielkiej objętości tkanki nerwowej (maksymalna średnica zmiany 3,5-4 cm). Planowanie i wykonanie SRCH i SRF wymaga zastosowania ramy stereotaktycznej i odpowiedniego, przestrzennego układu odniesienia, oraz dostosowanego komputerowego systemu planowania leczenia. Dawka podawana jednorazowo w SRCH wynosi od kilku do dwudziestu kilku Gy. W ramach SRF podawanych jest kilka frakcji (najczęściej po 5-7 Gy) lub odtworzony jest schemat teleradioterapii konwencjonalnie frakcjonowanej. Wiązka terapeutyczna może być formowana przy pomocy kolimatorów kołowych o różnych średnicach lub kolimatora mikrolistkowego.

W wyznaczaniu obszarów do napromieniania przy trójwymiarowym planowaniu RTH należy, zgodnie z zaleceniami raportu 50 ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) uwzględniać następujące kategorie:

- GTV (*gross tumour volume*) – obszar uwidocznionego guza nowotworowego,
- CTV (*clinical target volume*) – GTV + obszar subklinicznego szerzenia się nowotworu,
- PTV (*planning target volume*) – objętość planowana do napromieniania, CTV + marginesy uwzględniający ruchomość oddechową i błędy pozycjonowania.

Brachyterapia polega na wprowadzeniu do guza lub łoża pooperacyjnej preparatów promieniotwórczych w celu uzyskania równomiernego rozkładu dawki w stosunkowo niewielkiej objętości (maksymalna średnica guza 5-6 cm). Do najczęściej stosowanych radioizotopów należą ^{192}Ir i ^{125}I . W przypadku zmian torbielowatych możliwe jest zastosowanie izotopów w formie koloidalnej (^{32}P , ^{198}Au , ^{90}Y). Dawki podawane w brachyterapii wahają się od kilkunastu do kilkudziesięciu grejów (w przypadku implantów stałych ^{125}I > 100 Gy). Do prawidłowego umieszczenia aplikatorów i zaplanowania brachyterapii wymagane jest zastosowanie ramy stereotaktycznej. Uzyskany rozkład mocy dawki powinien spełniać kryteria ogólnie stosowanych systemów (np. system Paryski lub Patersona-Parkera).

Podstawowym narzędziem planowania teleradioterapii jest symulator i TK. Zalecane jest wykorzystanie trójwymiarowego systemu planowania leczenia (3D). Planowanie i napromienianie wymaga wykonania indywidualnych masek.

Chemioterapia

CTH w nowotworach OUN ma ograniczone zastosowanie. Niewielką skuteczność CTH w nowotworach OUN powodują następujące czynniki:

- niska chemiowrażliwość pierwotna (wyjątek – zarodczaki, PNET, chłoniaki),
- wczesna chemiooporność wtórna,
- bariera krew-mózg,

- niekorzystne interakcje cytostatyków i innych leków (np. przeciwdrgawkowe),
- neurotoksyczność niektórych leków cytotoksycznych,
- neurotoksyczność skojarzenia niektórych leków cytotoksycznych i RTH.

Do grupy leków przechodzących we względnie wysokim stopniu przez barierę krew-mózg należą: pochodne nitrozomocznika (karmustyna – BCNU, lomustyna – CCNU, nimustyna – ACNU), prokarbazyna (PCB) i temozolomid (TMZ).

W glejakach CTH może być stosowana w wybranych przypadkach nawrotów (indywidualne wskazania), jako leczenie paliatywne po wyczerpaniu możliwości chirurgii i RTH. CTH może być rozważana u chorych rokujących przeżycie przynajmniej 3 miesięcy. Nie wykazano przewagi CTH wielolekowej nad monoterapią (wyjątek stanowią skąpodrzewiaki – program PCV). W monoterapii zalecane jest stosowanie CCNU w dawce 100-130 mg/m² *po* co 6 tygodni lub BCNU 200-240 mg/m² *iv* jednorazowo (alternatywnie 80 mg/m² *iv* przez 3 kolejne dni co 6 tygodni), a w wybranych przypadkach TMZ w dawce 200 mg/m² *po* przez 5 kolejnych dni co 4 tygodnie. Program PCV wykorzystywany w leczeniu skąpodrzewiaków zawiera CCNU – 110 mg/m² *po* w dniu 1, PCB – 60 mg/m² *po* w dniach 8-21 i winkrystynę (VCR) – 1.4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) w dniach 8 i 29 (cykle powtarzane co 6-8 tygodni).

W pierwotnych chłoniakach OUN i niektórych nowotworach z pierwotnych komórek rozrodczych CTH jest zasadniczą częścią leczenia skojarzonego, a w skąpodrzewiakach i niektórych nowotworach zarodkowych może być elementem leczenia radykalnego. W złośliwych glejakach podejmowane są badania kliniczne jednoczesowej chemio-radioterapii i następowej CTH uzupełniającej.

W przypadkach PNET należy rozważyć stosowanie długotrwałej, wielolekowej CTH analogicznie do lokalizacji poza OUN. Leczenie cytostatykami powinno wyprzedzać radioterapię (2-4 kursy przed RTH).

CTH doguzowa (np. śródoperacyjne umieszczanie cytostatyku na biodegradowalnym nośniku, bezpośrednia iniekcja doguzowa lub podawanie cytostatyków przez kaniulę Rickhama) i przetętnicza są metodami eksperymentalnymi. Dokanałowo podawane są najczęściej metotreksat (MTX) i arabinozyd cytozyny (ARA-C). CTH dokanałowa w pierwotnych nowotworach OUN jest wskazana w naciekanii podpajęczynówkowym i rozsiewie nowotworu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego.

Hormony kory nadnerczy

Glukokortykoidy (najczęściej deksametazon) są rutynowo stosowane przed i po leczeniu chirurgicznym oraz u znacznej części chorych poddawanych RTH. Charakter działań niepożądanych wymaga stopniowego (25% dawki co 3 dni) odstawienia deksametazonu lub utrzymania najniższej wymaganej dawki u chorych otrzymujących lek dłużej niż 1-2 tygodnie. W przypadku wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego rutynowo stosowana dobową dawką deksametazonu wynosi 4-16 mg. W przypadkach opornych dobowe dawki leku można zwiększać do 60-80 mg, choć nie jest pewna poprawa efektu leczniczego.

Leki przeciwdrgawkowe

U chorych z padaczką w wywiadzie usunięcie guza może znieść całkowicie napady. Uraz operacyjny i powstająca po zabiegu blizna glejowa, resztkowy guz i zmiany popromienne zwiększają prawdopodobieństwo utrzymywania się napadów, a u kilku procent chorych powodują wystąpienie napadów po leczeniu. Zasadność profilaktycznego stosowania leków

przeciwdrgawkowych u chorych bez wywiadu padaczkowego jest dyskusyjna. Wskazane jest natomiast kontynuowanie leczenia przez przynajmniej 2 lata u chorych, którzy mieli napady przed leczeniem oraz u wszystkich z drgawkami w trakcie obserwacji po leczeniu.

Inne metody leczenia wspomagającego

Chorzy leczeni z powodu nowotworów OUN powinni być poddani specjalistycznej opiece psychologicznej.

Ważnym elementem kompleksowego leczenia jest także rehabilitacja ruchowa i w razie konieczności, rehabilitacja mowy.

Taktyka postępowania w nowotworach mózgu

Glejaki o wyższej dojrzałości (G I)

Chirurgia

Celem leczenia jest możliwie największy zakres resekcji przy jednoczesnym maksymalnym zachowaniu funkcji neurologicznych. Technika leczenia zależy od lokalizacji nowotworu oraz dostępności technik wspomagających resekcję i bezpieczeństwo zabiegu (w przypadku głębokiej lokalizacji guza lub umiejscowienia w obszarach elokwentnych wskazana może być tylko biopsja stereotaktyczna).

Radioterapia

Pooperacyjna RTH nie jest wskazana po doszczętnej resekcji guza. Po resekcji niedoszczętnej u chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi (dobry stan ogólny, wiek poniżej 40-45 lat, bez kontrastowania guza w MR lub TK, bez padaczki w wywiadzie, obecność komponentu skąpodrzewiaka, bez ubytków neurologicznych, lokalizacja podnamiotowa, mała średnica guza, długi okres trwania objawów przed rozpoznaniem) możliwa jest RTH odroczone (stosowana po stwierdzeniu progresji w badaniach obrazowych i/lub klinicznej). W przypadku odroczenia RTH konieczne jest zapewnienie regularnych badań MR lub TK.

RTH powinna być zawsze rozważona w gwiazdkiaku włosatokomórkowym (G I) po niedoszczętnym wycięciu w okolicy skrzyżowania nerwów wzrokowych u dorosłych.

Technika:

Możliwe jest stosowanie techniki RTH 3D lub SRF. Do planowania RTH 3D należy wykonać badanie TK z kontrastem, w unieruchomieniu w masce orfitej, zbierając przekroje co 5 mm. Podstawą do planowania jest także obraz T1 w badaniu MR.

Obszar do napromieniania:

- CTV – kontrastujący się guz resztkowy (GTV) z marginesem 0,5 cm,
- PTV – CTV z marginesem 0,5 cm (w przypadku zmian dobrze ograniczonych i kontrastujących się CTV równy GTV).

Dawka:

Dawka wynosi 50,4 Gy w punkcie ICRU w PTV we frakcjach po 1,8 Gy (jednorodność dawki: 95-107%). Wymagane jest w każdym przypadku określanie dawki w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych, pnia mózgu, gałek ocznych, soczewek, ewentualnie rdzenia kręgowego, jeśli jest napromieniany. W przypadkach dobrze ograniczonych guzów

resztkowych o średnicy poniżej 3cm możliwe jest zastosowanie SRF (dawka całkowita wynosi około 50 Gy, dawka frakcyjna nie powinna przekraczać 2 Gy). Wskazana wartość izodocy obejmującej 90% (wyjątkowo 80%).

Glejaki naciekające (G II)

Chirurgia

W guzach dostępnych leczeniu chirurgicznemu bez nadmiernego ryzyka powikłań obowiązuje usunięcie masy guza (makroskopowo całkowite). Decyzja o operacji zależy od doświadczenia i możliwości ośrodka, w którym chory ma być leczony. W guzach trudno dostępnych i/lub z wysokim ryzykiem operacyjnym przy niejednoznacznym wyniku spektroskopii MR wskazana jest biopsja stereotaktyczna.

Radioterapia

Pooperacyjna RTH w naciekających glejakach o wyższej dojrzałości jest przedmiotem kontrowersji. W przypadku niedoszczętnego leczenia chirurgicznego możliwe jest odstąpienie od pooperacyjnej RTH, jeżeli spełnione są wszystkie poniższe warunki:

- rozpoznanie histopatologiczne wysokozróżnicowanego glejaka mózgu (G II) bez obecności nawet pojedynczych mitoz w obrazie histopatologicznym,
- rozpoznanie histopatologiczne skąpodrzewiaka,
- brak komponentu gemistocytarnego,
- wiek poniżej 40 lat,
- brak wychwytu kontrastu przez guz w badaniach radiologicznych,
- resekcja makroskopowo doszczętna.

Chorzy, którzy nie spełniają warunków opisanych w powyższych punktach są poddawani pooperacyjnej RTH.

Technika:

Konieczna jest RTH 3D. Planowania RTH dokonuje się w systemie 3D. W przypadku dysponowania badaniem MR, badanie TK do planowania należy wykonać bez kontrastu, w unieruchomieniu w masce orfitej, zbierając przekroje co 5 mm.

Obszar do napromieniania:

- CTV \Rightarrow GTV – obraz wzmocnienia T2 (guz + obrzęk) w przedoperacyjnych obrazach RM + 1,5 cm (w planowaniu należy uwzględnić opis zabiegu operacyjnego; w przypadkach, gdy opisane jest nacieczenie struktur, które nie zostało wykazane w obrazie radiologicznym, należy włączyć je do obszaru GTV i dodać margines 1,5 cm),
- PTV \Rightarrow CTV + 0,5.

W przypadku dysponowania wyłącznie obrazami tomografii komputerowej, należy za GTV uznać hipodensyjny obszar guza z obrzękiem. W celu wyznaczenia CTV do powyższej objętości należy dodać margines 2 cm. Pożądana jest w tych przypadkach konsultacja z radiologiem przed wyznaczeniem obszaru do napromieniania. W szczególnych przypadkach, gdy objętość napromieniania PTV jest duża i obejmuje co najmniej 2/3 mózgu, możliwe jest wyznaczenie objętości PTV2 (*boost*), którą stanowi GTV wyznaczony na podstawie MR z marginesem 0,5 cm.

Dawka:

Dawka wynosi 54 Gy w punkcie ICRU w PTV we frakcjach po 1,8 Gy. Zalecana jednodobność dawki w PTV 95-107%. W przypadku dużych objętości do napromieniania,

wystarczające jest objęcie PTV izodozą 90%. W przypadku astrocytoma gemistocyticum zalecane jest podwyższenie dawki do 60 Gy z ewentualnym zmniejszeniem PTV do PTV₂, a nawet GTV po dawce 54 Gy, celem wyłączenia z obszaru napromieniania struktur krytycznych (tj. pnia mózgu, skrzyżowania nn. wzrokowych). W przypadkach dużych objętości PTV (2/3 lub więcej mózgu) zalecane po dawce 45 Gy ograniczenie obszaru napromieniania do PTV₂. Zalecane jest w każdym przypadku określanie dawki w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych, pnia mózgu, gałek ocznych, soczewek, rdzenia kręgowego (jeśli napromieniany). Dawki tolerancji dla narządów krytycznych wynoszą: skrzyżowanie nerwów wzrokowych – 50 Gy (jeśli guz obejmuje lub jest w najbliższym sąsiedztwie – 54 Gy), pień mózgu – 54 Gy, soczewki – 3 Gy (w przypadku bezpośredniego sąsiedztwa oka – 5 Gy).

Zalecane jest napromienianie z zastosowaniem fotonów X (użycie promieniowania ⁶⁰Co dopuszczalne jest w wyjątkowych przypadkach).

RTH paliatywna z zastosowaniem wyższych dawek frakcyjnych w glejakach naciekających może mieć zastosowanie w wyjątkowych sytuacjach (np. szczególnie złe rokowanie chorego z powodu chorób współistniejących). Upośledzony stan neurologiczny nie jest w tych przypadkach jedynym, wystarczającym powodem stosowania RTH hipofrakcjonowanej. Zalecane są schematy 20 frakcji po 2,5 Gy lub 10 frakcji po 3 Gy. Sposób planowania, wybór obszaru do napromieniania należy do decyzji lekarza prowadzącego, w zależności od sytuacji klinicznej.

Chemioterapia

W ramach radykalnego leczenia CTH może być rozważana w przypadku skąpodrzewiaków, zwłaszcza po wykazaniu delecji części chromosomu 1p. CTH może być alternatywą pooperacyjnej RTH, co nie jest jednak standardem postępowania.

Indywidualne wskazania do CTH dotyczą wybranych chorych z postępującą progresją guza, po wyczerpaniu możliwości leczenia chirurgicznego i RTH. Zalecany jest program PCV lub monoterapia (CCNU, BCNU).

Glejaki złośliwe (G III)

Chirurgia

Zasady postępowania chirurgicznego są takie same jak w glejakach naciekających G II.

Radioterapia

Ze względu na wybitnie naciekający charakter wzrostu, pooperacyjna RTH jest standardem w złośliwych glejakach mózgu. Wybór strategii postępowania i stopień radykalności leczenia jest uzależniony od rokowania chorego, w czym pomocny jest poniższy podział na grupy prognostyczne według RTOG:

- Grupa 1 – wiek < 50, AA, prawidłowy stan umysłowy,
- Grupa 2 – wiek ≥ 50, KPS 70-100, AA, objawy >3 mies,
- Grupa 3 – wiek < 50, AA, upośledzony stan umysłowy,
wiek < 50, GBM, KPS 90-100,
- Grupa 4 – wiek < 50, GBM, KPS <90,
wiek ≥ 50, KPS 70-100, AA, objawy ≤3 mies,
wiek ≥ 50, KPS 70-100 GBM, co najmniej częściowa resekcja, zdolny do pracy,
- Grupa 5 – wiek ≥ 50, KPS 70-100, co najmniej częściowa resekcja, niezdolny do pracy,

- wiek ≥ 50 , KPS 70-100, GBM, biopsja, RTH >54.4 Gy,
wiek ≥ 50 , KPS <70 , prawidłowy stan umysłowy,
Grupa 6 – wiek ≥ 50 , KPS 70-100, GBM, biopsja, RTH ≤ 54.4 Gy,
wiek ≥ 50 , KPS < 70 , upośledzony stan umysłowy.

Skróty: AA – glejak anaplastyczny, GBM – glejak wielopostaciowy, KPS – stopień sprawności według Karnofsky'go.

Technika:

- klasyczna RTH frakcjonowana,
- RTH 3D,
- RTH przyspieszona (chorzy o szczególnie złym rokowaniu – grupa prognostyczna 6 i indywidualnie kwalifikowani chorzy na GBM, po biopsji, ze spodziewanym czasem przeżycia poniżej 6 miesięcy).

Obszar do napromieniania:

- CTV \Rightarrow kontrastujący się guz z obrzękiem (obszar wzmocnienia T2 w MR przed zabiegem operacyjnego) z marginesem 2 cm,
- PTV \Rightarrow CTV z marginesem 0,5-1,0 cm.

W przypadku guzów o dużej objętości, ze względu na konieczność wyłączenia struktur krytycznych z obszaru napromieniania, po dawce 50 Gy można zastosować zmniejszenie obszaru do PTV2 równemu GTV (obraz wzmocnienia w czasie T1 w MR lub w TK) z marginesem 1 cm.

Dawka (kolejno, w zależności od pogarszania się rokowania):

- 60 Gy (PTV1 odpowiada CTV + 1cm) we frakcjonowaniu po 2 Gy, po dawce 50 Gy ewentualnie ograniczenie wielkości pól (PTV2 odpowiada GTV + 1cm),
- 42 Gy \Rightarrow 15 x 2,8 Gy w ciągu 3 tygodni,
- 30 Gy \Rightarrow 10 x 3 Gy w ciągu 2 tygodni (CTV + 3cm), 2 tygodnie przerwy, 7 x 3 Gy w ciągu 7 dni (GTV + 1cm),
- 30 Gy \Rightarrow 10 x 3 Gy w ciągu 2 tygodni,
- 20 Gy \Rightarrow 5 x 4 Gy z miesięczną przerwą i ewentualne powtórzenie tego schematu.

Modyfikacje RTH (w ramach badań klinicznych) polegają na:

- podwyższaniu dawki za pomocą radiochirurgii lub brachyterapii,
- radiochemioterapii (np. temozolomid 75 mg/m² dziennie w trakcie radioterapii, a następnie 200 mg/m² przez 5 dni, w kilku kolejnych cyklach co 28 dni).

W przypadku nawrotu powtórna RTH może być rozważona u chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego. Preferowaną formą leczenia jest SRF, SRCH lub brachyterapia śródtkankowa. Technika leczenia i dawki są ustalane indywidualnie. Średnica guza nie może przekraczać 3.5-5 cm (w zależności od stosowanej metody).

Chemioterapia

Zastosowanie uzupełniającej CTH po zakończeniu napromieniania nie jest standardem, mimo stwierdzenia w niektórych badaniach granicznej statystycznie poprawy przeżyć po leczeniu skojarzonym. Przedmiotem badań klinicznych może być zastosowanie uzupełniającej CTH (jedno- lub wielolekowej) u chorych na złośliwe gwiązdzaki.

Wskazania do CTH istnieją w przypadku progresji nowotworu, po wyczerpaniu innych możliwości leczenia.

Wyściółczaki

Chirurgia

Celem leczenia chirurgicznego powinno być makroskopowo doszczętne usunięcie guza z maksymalnym zachowaniem funkcji neurologicznych. Technika leczenia jest uzależniona od lokalizacji nowotworu, zgodnie z ogólnie przyjętymi w neurochirurgii zasadami. W przypadku głębokiej lokalizacji guza lub umiejscowieniu w obszarach ważnych czynnościowo należy wykonać biopsję stereotaktyczną.

Radioterapia

Wskazania do pooperacyjnej RTH istnieją praktycznie we wszystkich przypadkach wyściółczaków. Przedmiotem kontrowersji jest zakres napromieniania mózgu i wskazania do profilaktycznej RTH kanału kręgowego (przestrzeni podpajęczynówkowej).

Według aktualnych danych napromienianie osi powinno mieć miejsce w:

- złośliwych wyściółczakach podnamiotowych u dorosłych,
- wszystkich złośliwych wyściółczakach u dzieci i młodocianych,
- wszystkich wyściółczakach ze stwierdzonym rozsiewem do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Obszar do napromieniania:

- CTV \Rightarrow guz (MR przedoperacyjny) i obszar obrzęku z objęciem przylegającej komory z marginesem 1,5 cm w G2 i 2-2,5 cm w G3,
- PTV1 \Rightarrow CTV + 0,5 cm z objęciem przylegającej komory z marginesem 2-3 cm,
- PTV2 \Rightarrow guz z minimalnym marginesem w razie dużej objętości planowanej do napromieniania (zasady jak w przypadku gwiaździaków).

Dawka:

Mózg

- PTV1 \Rightarrow 45 Gy
- PTV2 \Rightarrow 54 Gy (łagodne wyściółczaki),
 \Rightarrow 60 Gy (złośliwe wyściółczaki),

Układ komorowy

- 36 Gy w dawkach frakcyjnych 1,8 Gy (łagodne) lub 2 Gy (złośliwe)

Chemioterapia

Wskazania do CTH istnieją w przypadku progresji guza, po wyczerpaniu możliwości leczenia chirurgicznego i radioterapii według programów w gwiaździakach.

Rdzeniak płodowy

Chirurgia

Celem leczenia chirurgicznego jest doszczętna resekcja guza z dostępu przez kraniektomię podpotyliczną. Dodatkowo, leczenie powinno umożliwić swobodny pasaż płynu mózgowo-rdzeniowego.

Radioterapia

Wskazania do pooperacyjnej RTH istnieją w każdym przypadku rdzeniaka płodowego, bez względu na zasięg resekcji.

Technika i obszar do napromieniania:

- napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej według zasad podanych poniżej,
- podwyższenie dawki na obszar tylnego dołu czaszki,

Dawka:

- 54-56 Gy ⇒ tylny dół czaszki,
- 35-36 Gy ⇒ mózg, rdzeń kręgowy, przestrzeń podpajęczynówkowa (konieczne objęcie blaszki sitowej),
- ewentualne podwyższenie dawki na objętość guza pierwotnego przy pomocy technik stereotaktycznych (w ramach badań klinicznych),
- 35-36Gy – oś mózgowo-rdzeniowa.

Analogiczna technika jest stosowana w przypadkach PNET, innych niż rdzeniak płodowy. RTH musi być skojarzona z CTH cytostatykami zgodnie z zasadami obowiązującymi dla rozrodzaków. Zasady napromieniania osi nerwowej są przedstawione w osobnym podrozdziale.

Chemioterapia

CTH należy rozważyć w przypadku występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, do których należą przede wszystkim mała doszczętność zabiegu chirurgicznego (<75%) i obecność przerzutów.

Do aktywnych leków cytotoksycznych należą: CCNU, BCNU, PCB, VCR, dibromodulcitol (DBD), melfalan (MPL), cisplatyna (DDP), metotreksat (MTX), karboplatyna (CBDCA). Zalecane są programy wielolekowe złożone z wymienionych leków.

Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych i guzy pochodzące z mięszu szyszynki

Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych dzieli się na rozrodzakiowe i nierozrodzakiowe guzy germinalne (różnią się rokowaniem i taktyką leczenia). Nowotwory te mogą być zlokalizowane w szyszynce, okolicy nadsiodłowej i innych częściach OUN w linii pośrodkowej ciała. Do guzów pochodzących z mięszu szyszynki należą: szyszyniak, szyszyniak zarodkowy i nowotwory szyszynki mieszane/przejęściowe.

Chirurgia

Celem leczenia chirurgicznego jest całkowite usunięcie guza lub przynajmniej cytoredukcja czy biopsja w celu ustalenia rozpoznania histologicznego. Jeżeli obraz kliniczny i radiologiczny jest zgodny z wynikiem badania markerów, biopsja i leczenie operacyjne nie są konieczne. U pozostałych chorych wskazane jest wykonanie biopsji (stereotaktycznej lub endoskopowej). Jeżeli po badaniu histopatologicznym istnieją wskazania do leczenia operacyjnego, celem zabiegu jest całkowite usunięcie guza oraz przywrócenie krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego. U chorych ze wzmożonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym spowodowanym wodogłowiem może być wskazane założenie zastawki komorowo-otrzewnowej lub wentrykulostomia endoskopowa jako pierwszy etap leczenia.

Leczenie chirurgiczne może być również wskazane w przypadku braku regresji po CTH i RTH.

Radioterapia

Wskazania obejmują następujące sytuacje:

- wszystkie typy nowotworów z pierwotnych komórek rozrodczych po zabiegu operacyjnym bez względu na jego doszczętność,

- nieoperacyjne i wzrastające szyszyniaki,
- szyszyniaki zarodkowe.

Technika i obszar do napromieniania:

Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych

- w przypadku guzów zlokalizowanych (bez rozsiewu przez płyn mózgowo-rdzeniowy) napromienianie całego układu komorowego,
- podwyższenie dawki na objętość guza pierwotnego,
- napromienianie całej osi mózgowo-rdzeniowej wyłącznie w przypadku dodatniego wyniku cytologii płynu mózgowo-rdzeniowego lub stwierdzenia przerzutów w badaniu MR osi z potrójną dawką kontrastu paramagnetycznego,
- profilaktyczne napromienianie kanału kręgowego w przypadku niedostępności badania cytologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego lub MR osi.

Guzy pochodzące z miąższu szyszynki

- szyszyniaki \Rightarrow guz z marginesem 1,5-2 cm,
- szyszyniaki zarodkowe \Rightarrow strategia analogiczna jak w rdzeniaku płodowym.

Dawka:

Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych

- 24-30 Gy \Rightarrow układ komorowy,
- podwyższenie dawki na guz pierwotny do 45 Gy (rozrodczakowe guzy germinalne) i 54 Gy (nierozrodczakowe guzy germinalne i guzy szyszyniaki),
- profilaktyczne napromienianie osi do dawki 24 Gy (rozrodczaki) lub 30 Gy (nierozrodczaki).

Guzy pochodzące z miąższu szyszynki

- szyszyniak \Rightarrow 50-60 Gy,
- szyszyniak zarodkowy: cała czaszka \Rightarrow 35-36 Gy, kanał kręgowy \Rightarrow 35-36 Gy, guz pierwotny z marginesem \Rightarrow do 55 Gy

Zasady napromieniania osi nerwowej są przedstawione w osobnym podrozdziale.

Chemioterapia

Rola CTH w zlokalizowanych rozrodczakach nie jest ustalona i jej stosowanie nie jest standardem. CTH przed RTH może być rozważona w przypadku rozległych guzów lub przy znacznym podwyższeniu poziomu β -HCG.

W przypadku nierozrodczaków, guzów mieszanych i rozrodczaków z udokumentowanym rozsiewem istnieją wskazania do CTH przed RTH. Programy CTH są oparte na DDP i CBDCA (analogicznie do stosowanych w nowotworach jądra i jajnika).

Zasady napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej

Wskazania obejmują:

- wszystkie nowotwory zarodkowe (w tym, rdzeniak płodowy i inne PNET, wyściółczak zarodkowy),
- szyszyniaki zarodkowe,
- złośliwe wyściółczaki położone podnamiotowo,
- nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych (w przypadku zajęcia płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdzonego w badaniu cytologicznym lub MR całej osi nerwowej z potrójną dawką kontrastu paramagnetycznego, obecności podwyższonych wartości markerów

AFP i/lub β -HCG w płynie mózgowo-rdzeniowym lub profilaktycznie w przypadku niedostępności powyższych badań),

- inne rzadkie nowotwory (np. rak splotu naczyniówkowego),
- wyjątkowo podnamiotowo położone złośliwe glejaki (gwiazdziaki, skąpodrzewiaki, wyściółczaki) u chorych w młodym wieku ze stwierdzoną obecnością komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym i/lub ogniskami przerzutów.

Technika i obszar do napromieniania:

- planowanie w systemie 3D na podstawie TK w pozycji leczenia, celem zapewnienia odpowiedniej jednorodności dawki w obszarze napromienianym i uniknięcia nałożenia się pól,
- CTV (mózg, rdzeń kręgowy, przestrzeń podpajęczynówkowa (należy uwzględnić wyjście nn. rdzeniowych i położenie blaszki sitowej), granicę dolną stanowi zwyczajowo S2-S3, w przypadku dysponowania badaniem MR kanału kręgowego, granica zgodnie z położeniem worka oponowego),
- PTV (marginesy w stosunku do CTV wyznaczane w zależności od sposobu unieruchomienia chorego i stosowanej energii promieniowania),
- po podaniu połowy dawki zmiana granic łączenia pól, celem zminimalizowania ryzyka nakładania się pól.

Dawka:

- 36 Gy w przypadku profilaktycznego napromieniania (PNET),
- 24 Gy w przypadku zarodczaków,
- 30 Gy w przypadku niezarodczaków,

Zalecana dawka frakcyjna wynosi 1,8 Gy. Zalecana jest energia promieniowania: fotony X 6-10 MeV dla mózgu i rdzenia szyjnego, elektrony o energii zależnej od głębokości rdzenia dla pozostałych elementów osi.

Oponiaki

Chirurgia

Zasady leczenia chirurgicznego podano w części ogólnej. Po doszczętnym wycięciu łagodnych oponiaków chorzy nie wymagają uzupełniającej RTH, natomiast konieczna jest wieloletnia obserwacja kliniczna i diagnostyka radiologiczna.

Radioterapia

Wskazania obejmują:

- oponiaki anaplastyczne i mięsakowe w każdym przypadku,
- oponiaki atypowe (po radykalnym wycięciu dopuszczalna jest ścisła obserwacja z monitorowaniem regularnymi badaniami MR co 3 miesiące),
- łagodne oponiaki po niedoszczętej resekcji w okolicy podstawy czaszki, nawroty, formy angioblastyczne (zwłaszcza u kobiet).

Technika i obszar do napromieniania:

Oponiaki łagodne i atypowe

- CTV (kontrastujący się guz resztkowy (GTV) z marginesem 0,5 cm),
- PTV (CTV z marginesem 0,5 cm).

Oponiaki złośliwe

- CTV (kontrastujący się guz z obrzękiem (obszar wzmocnienia T2 w MRI sprzed zabiegu operacyjnego) z marginesem 2 cm),

- PTV (CTV z marginesem 0,5-1,0 cm),
- w przypadku guzów o dużej objętości, ze względu na konieczność wyłączenia struktur krytycznych z obszaru napromieniania, po dawce 50 Gy można zastosować zmniejszenie obszaru do PTV2 równemu GTV (obraz wzmocnienia w czasie T1 w MR lub w TK) z marginesem 1 cm.

Dawka:

Oponiaki łagodne i atypow:

- 55 Gy (minimum dawki w PTV 50 Gy), dawka frakcyjna \Rightarrow 1,8 Gy

Oponiaki złośliwe

- 60 Gy w 30 frakcjach z redukcją pola po 50 Gy, dawka frakcyjna 2 Gy.

W zależności od wielkości i lokalizacji oponiaka (podstawa czaszki, okolica zatoki jamiastej) możliwe jest zastosowanie technik stereotaktycznych (SRCH lub SRF).

Nowotwory okolicy siodła tureckiego – gruczolak przysadki

Leczenie farmakologiczne

Zastosowanie agonistów dopaminy (bromokryptyna lub kabergolina) jest zasadniczą i często jedyną formą leczenia w przypadku *prolactinoma*. Leki te zmniejszają także wydzielanie hormonu wzrostu w akromegalii. Podobne działanie wywierają analogi somatostatyny. W leczeniu choroby Cushinga ma zastosowanie mitotan.

Chirurgia

Obowiązują zasady postępowania chirurgicznego analogiczne do przedstawionych w odniesieniu do nowotworów pochodzących z mięszu szyszynki.

RTH

Wskazania obejmują:

- niedoszczętne usunięcie naciekających makrogruczolaków,
- przetrwała nadprodukcja hormonalna po operacji wydzielających mikrogruczolaków,
- nawroty i mikrogruczolaki nieoperacyjne z przyczyn medycznych.

Technika:

- planowanie w systemie 3D, technika 3 pól wlotowych lub technika obrotowa, zastosowanie wysokoenergetycznych fotonów X.

Obszar do napromieniania:

- CTV (guz uwidoczniiony w badaniu MR z marginesem 0,5-1 cm),
- PTV CTV z marginesem 0,5 cm, objęcie PTV izodozą 95%.

Dawka:

- 45 Gy we frakcjonowaniu po 1,8 Gy,
- 50,4 Gy w przypadku dużej objętości guza,
- w fazie badań klinicznych SRF (w celu zmniejszenia ryzyka zaburzeń ze strony podwzgórza; dawkowanie jak w przypadku RTH konformalnej).

Nowotwory okolicy siodła tureckiego – czaszko gardlak

Chirurgia

Celem leczenia chirurgicznego jest przynajmniej częściowa resekcja guza oraz ewentualnie odbarczenie układu komorowego w przypadku wystąpienia wodogłowia wewnętrznego. Guz

pierwotny może być usunięty z różnych dostępów zależnych od umiejscowienia i rozległości nowotworu. Ze względu na ściśle przyleganie guza do sąsiadujących struktur anatomicznych, próba radykalnego wycięcia łączy się z ryzykiem uszkodzenia podwzgórza, dróg wzrokowych lub przysadki mózgowej. Wobec powyższego, częściowa resekcja może być najbezpieczniejszym zabiegiem chirurgicznym, pod warunkiem zastosowania po zabiegu leczenia uzupełniającego.

RTH

Wskazania obejmują:

- operacje nieradykalne,
- guzy nieoperacyjne.

Technika i obszar do napromieniania:

- RTH 3D lub SRF,
- technika analogiczna jak w gruczolakach przysadki,
- PTV (GTV z marginesem 1 cm).

Dawka:

- 50-52 Gy we frakcjonowaniu po 1,8 Gy.

W przypadku nawrotu zalecane jest rozważenie radykalnego leczenia chirurgicznego lub stosowanie koloidalnego fosforu.

Guzy pnia mózgu

Guzy pnia mózgu stanowią heterogenną grupę nowotworów, które łączy lokalizacja w tej samej strukturze anatomicznej OUN. Występują częściej u młodszych chorych. Pod względem utkania histologicznego dominują złośliwe gwiaździki, rzadsze są gwiaździki o wyższej dojrzałości i wyściółczaki.

Ze względu na typ wzrostu pierwotne guzy pnia mózgu dzieli się na rozlane (około 70%) i egzofityczne (około 20%).

Chirurgia

Rozlane guzy mostu są praktycznie nieoperacyjne. Możliwość leczenia radykalnego istnieje w egzofitycznych, dobrze odgraniczonych guzach. W przypadku wodogłowia istnieją wskazania do założenia zastawki lub do wentrikulostomii.

RTH

Wskazania do radioterapii istnieją praktycznie w każdym przypadku guza pnia.

Technika i dawka (zależna głównie od typu histologicznego i typu wzrostu guza):

Glejaki wysokodojrzałe o budowie rozlanej

- CTV \Rightarrow cały obszar pnia mózgu, marginesy zależą od sposobu unieruchomienia chorego, w przypadku RTH konwencjonalnej – 1 cm, SRF – 0,5 cm.

Glejaki wysokodojrzałe o budowie egzofitycznej

- CTV \Rightarrow guz z marginesem 1-1,5 cm, marginesy do wyznaczenia PTV są zależne od sposobu unieruchomienia chorego.

Dawka:

- 54 Gy we frakcjonowaniu po 1,8 Gy.

Glejaki złośliwe – formy rozlane

- CTV \Rightarrow cały obszar pnia mózgu ewentualnie z przyległymi nacieczonymi strukturami OUN; jeśli dotyczy połączenia rdzenia szyjnego z rdzeniem przedłużonym (częste

zajęcie w glejaku wielopostaciowym), to w obszar napromieniania włączane są dwa sąsiednie segmenty rdzenia kręgowego do dawki 45 Gy, marginesy do wyznaczenia PTV wynoszą 2 cm.

Glejaki złośliwe – formy egzofityczne

– PTV \Rightarrow guz z marginesem 2-3 cm

Dawka (zależnie od stanu chorego):

- w przypadkach o lepszym rokowaniu – 54 Gy we frakcjonowaniu po 1,8; możliwe podwyższenie dawki wyłącznie na guz do 60 Gy (w ramach badań klinicznych eskalacja dawki przy zastosowaniu hiperfrakcjonacji czy kojarzenie z CTH),
- w przypadkach o gorszym rokowaniu – schematy hipofrakcjonowanej RTH (10x3 Gy) równoległe z intensywnym leczeniem przeciwozłuzkowym i monitorowaniem klinicznym.

Nie wykazano istotnej poprawy skuteczności hiperfrakcjonowanej RTH z podwyższeniem dawki do około 70-78 Gy.

Nowotwory pochodzenia neuronalnego – zwojak

Wycięcie chirurgiczne jest zasadniczym elementem leczenia. Wskazania do RTH istnieją w przypadku postępującej choroby z objawami klinicznymi lub nieoperacyjności zmiany.

Nowotwory pochodzenia neuronalnego – dysembrioplastyczne nowotwory nabłonka nerwowego

Wycięcie chirurgiczne jest zasadniczym elementem leczenia. Wskazania do RTH jak w glejakach o wysokiej dojrzałości.

Nowotwory pochodzenia neuronalnego – nerwiak zwojowokomórkowy ośrodkowy

Wycięcie chirurgiczne jest zasadniczym elementem leczenia. Wskazaniem do uzupełniającej RTH jest komponent anaplastyczny. Uzupełniającą RTH należy także rozważyć w przypadku niedoszczętnego leczenia chirurgicznego.

Ostoniak nerwu przedsionkowego

Ostoniaki nerwu przedsionkowego (nerwiak osłonkowy, Schwannoma) są guzami łagodnymi (WHO G I). Wyrastają z nerwu przedsionkowego, w dnie przewodu słuchowego wewnętrznego. U ponad 90% chorych są pojedyncze, zaś u większości chorych z obustronnymi ostoniakami stwierdza się nerwiakowłókniakowość.

Wskazaniem do leczenia jest progresja guza. Guzy mogą być usuwane z dostępu zasutkowego/podpotylicznego, podskroniowego lub przezbłędniowego. Nowoczesne techniki mikrochirurgiczne połączone z monitorowaniem czynności nerwów pozwalają zachować nerw twarzowy u większości operowanych (zależnie od wielkości guza). Możliwość zachowania słuchu zależy od rozmiaru guza oraz stopnia utraty słuchu przed zabiegiem.

RTH 3D może być rozważana w przypadku progresji niedoszczętnie usuniętego guza lub u chorych z dużym ryzykiem operacyjnym. Nowocześniejszą formą napromieniania jest radiochirurgia (zwłaszcza SRCH), która wykazuje porównywalną skuteczność i mniejsze ryzyko powikłań popromiennych.

Brodawczak i rak spłotu naczyńiówkowego

Nowotwory te są umiejscowione w komorach bocznych (głównie u młodocianych) lub w komorze IV (we wszystkich grupach wiekowych). Brodawczak jest guzem łagodnym (WHO G I), podczas gdy rak jest wysokozłośliwym (WHO G III).

Brodawczak spłotu naczyńiówkowego

Zasadniczym leczeniem jest zabieg chirurgiczny, po ewentualnej poprzedzającej embolizacji naczyń zaopatrujących guz.

Wskazaniem do RTH jest wzrastający guz po niedoszczętnym wycięciu lub nawrót nowotworu. Technika leczenia i zakres napromieniania jest podobny do stosowanego w gwiaździakach (zalecana dawka całkowita wynosi 50-55 Gy).

Rak spłotu naczyńiówkowego

Leczenie chirurgiczne powinno być uzupełnione RTH całej osi mózgowo-rdzeniowej, jak w przypadku guzów zarodkowych. Technika i dawki napromieniania są zbliżone do stosowanych w nowotworach zarodkowych. Można rozważyć CTH według typowych programów stosowanych w glejakach.

Naczyniaki krwionośne zarodkowe (hemangioblastoma)

Naczyniaki krwionośne zarodkowe są łagodnymi guzami pojawiającymi się najczęściej w trzeciej i czwartej dekadzie życia. Są najczęstszymi pierwotnymi nowotworami mózdzku u dorosłych. Rzadko występują nadnamiotowo. Mogą stanowić element choroby Von Hippel-Lindau. Intensywnie wychwytyją kontrast w badaniu TK i MR. Angiografia potwierdza ich naczyniowy charakter.

Leczenie chirurgiczne jest zasadniczą metodą postępowania. W przypadku doszczętniej resekcji nie ma wskazań do leczenia uzupełniającego.

RTH jest wskazana w przypadku niedoszczętniej resekcji, guzów nieoperacyjnych lub nawrotów po leczeniu. Zalecana jest SRCH lub SRF. W przypadku braku dostępności RTH 3D. Obszar do napromieniania: PTV obejmuje GTV równy CTV z marginesem do 0,5 cm (do CTV nie włącza się torbieli). Dawki: SRCH – jednorazowa dawka zależna od średnicy zmiany (15-24 Gy), SRF – hipofrakcjonowana RTH (np. 5 frakcji po 5 Gy), RTH 3 D – około 50-55 Gy.

Obłoniak (hemangiopericytoma)

Obłoniaki są wysoce złośliwymi nowotworami OUN. Mogą lokalizować się na podstawie czaszki, lecz także w innych okolicach. Mogą dawać krwiopochodne przerzuty odległe.

Chirurgia jest zasadniczą formą leczenia naczyniaków zarodkowych. Technika operacji jest uzależniona od lokalizacji guza.

Wskazaniem do RTH jest napromienianie pooperacyjne bez względu na stopień doszczętności wycięcia. Technika napromieniania jest analogiczna jak w złośliwych glejakach. Dawki wynoszą do 60 Gy.

Guzy podstawy czaszki

Najczęstszymi pierwotnymi nowotworami podstawy czaszki są: oponiaki, struniaki, chrzęstniako-mięsaki, rzadziej kostniaki i guzy olbrzymiokomórkowe.

Struniak

Ze względu na lokalizację, późne rozpoznawanie i naciekający charakter wzrostu rzadko możliwe jest doszczętne wycięcie operacyjne. Celem leczenia operacyjnego, które wymaga stosowania złożonych technik operacyjnych chirurgii podstawy czaszki, jest całkowite usunięcie guza.

Pooperacyjna RTH ma w zdecydowanej większości przypadków charakter paliatywny, zwłaszcza po zastosowaniu klasycznej RTH fotonowej. Zdecydowanie wyższą skuteczność ma w przypadku struniaka promieniowanie protonowe lub mieszane fotonowo-protonowe, jakkolwiek lepsze wyniki mogą być efektem selekcji chorych.

Chrzęstniako-mięsaki

Zabieg chirurgiczny, mający na celu całkowite usunięcie guza, jest podstawowym elementem leczenia. Pooperacyjne napromienianie, podobnie jak w struniakach, ma charakter paliatywny.

Pierwotne chłoniaki mózgu

Pierwotne chłoniaki mózgu występują z reguły u osób starszych, częściej u mężczyzn. Grupę ryzyka stanowią chorzy z niedomogą układu odpornościowego w wyniku immunosupresji po przeszczepach narządów, w przebiegu AIDS, w przypadkach niedoborów IgA, a także w toczniu rumieniowatym i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Przeważają chłoniaki o wysokiej złośliwości (75%), o fenotypie B.

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie biopsji lub badania cytologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego. Obowiązuje rozszerzona diagnostyka laboratoryjna:

- morfologia krwi, poziom enzymów wątrobowych, elektrolitów, proteinogram, klirens kreatyniny, układ krzepnięcia,
- rentgenografia klatki piersiowej i nosogardła,
- TK klatki piersiowej i jamy brzusznej,
- ultrasonografia jamy brzusznej,
- echokardiografia serca,
- MR lub TK mózgu,
- trepanobiopsja szpiku, punkcja lędźwiowa.

Chirurgia

Celem leczenia chirurgicznego jest weryfikacja histopatologiczna guza na drodze biopsji otwartej lub stereotaktycznej.

Chemioterapia

Pierwotne chłoniaki mózgu wykazują odpowiedź na CTH w postaci:

- wysokodawkowego MTX,
- programów wielolekowych: CHOP lub MACOP-B, MEVA i ich modyfikacji.

Wybór schematu leczenia jest uzależniony od wieku chorych i stanu sprawności:

- powyżej 65 roku życia i stopień sprawności WHO 0-1: program MEVA (DOX 50 mg/m² *iv* d. 1, CTX 800 mg/m² *iv* d. 4, MTX 20 mg/m² *iv* d. 6, VCR 2 mg *iv* d. 7 – co 21 dni) +/- dokanałowo MTX 15 mg d. 1 i deksawen 4 mg,
- powyżej 65 roku życia i stopień sprawności WHO 2-3: program CHOP/CNOP (CTX 800 mg/m² *iv* d. 1, VCR 2 mg *iv* d. 1, DOX 50 mg/m² *iv* d. 1 lub MTZ 12 mg/m² *iv* d. 1, prednison 100 mg *po* d. 1-5 – co 21 dni; 4 kursy),
- poniżej 65 roku życia i stopień sprawności WHO 0-1: HD-MEVA (DOX 50 mg/m² *iv* d. 1, CTX 800 mg/m² *iv* d. 4, MTX 1000-3000 mg/m² *iv* d. 6, VCR 2 mg *iv* d. 7 – co 21-28 dni) +/- dokanałowo MTX 15 mg d. 1 i deksawen 4 mg,
- chorzy poniżej 65 roku życia i stopień sprawności WHO 2: program MEVA (4 kursy) +/- dokanałowo MTX 15 mg d. 1 i deksawen 4 mg.

Radioterapia

RTH jest nieodzownym elementem leczenia skojarzonego chorych na pierwotne chłoniaki mózgu. Przeprowadzana jest po CTH.

Technika i obszar do napromieniania

- napromienianie całego mózgu do dawki około 37-40 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,6-1,8 Gy,
- podwyższenie dawki o około 7-20 Gy na obszar pierwotnie zajęty (przed CTH): GTV obejmuje obszar wzmocnienia (guz + obrzęk) w badaniu TK lub MR, CTV obejmuje GTV z marginesem 1,5 cm, PTV obejmuje CTV z marginesem 0,5 cm.

Dawka:

Dawka jest uzależniona od intensywności CTH. W przypadku pozytywnej cytologii płynu mózgowo-rdzeniowego do rozważenia napromienianie kanału kręgowego według zasad opisanych w innym podrozdziale.

Leczenie paliatywne

Chorzy powyżej 60 roku życia i w stopniu wydolności 3 lub niższym:

- leczenie skojarzone CMT (program CHOP +/- dokanałowo MTX 12 mg i deksawen 4 mg),
- RTH całego mózgu do dawki 30-40 Gy /frakcje po 2-3 Gy,

Nowotwory przerzutowe mózgu

Wybór metody leczenia uwzględnia stan ogólny, charakter guza pierwotnego i stopień jego wyleczenia, czas od leczenia pierwotnego, obecność innych przerzutów odległych, liczbę i lokalizację przerzutów w mózgu i spodziewany czas przeżycia. Pomocne może być zastosowanie klas prognostycznych według RTOG:

- Klasa 1: wiek <65 lat, KPS ≥70, meta tylko OUN i wyleczone ognisko pierwotne,
- Klasa 2: KPS ≥70, wiek ≥65 lat i/lub obecne meta poza OUN (nie są spełnione kryteria klasy 1 lub 3),
- Klasa 3: KPS <70.

Chirurgia

Leczenie chirurgiczne ma zastosowanie w przypadku pojedynczych lub nielicznych ognisk przerzutowych dostępnych operacyjnie bez dużego ryzyka powikłań. Jeżeli zmiana jest usunięta doszczętnie i zapewniona jest możliwość regularnych obrazowych badań kon-

trólnych, dopuszczalna jest wyłączna obserwacja. Dotyczy to zwłaszcza nowotworów o wolnej dynamice, z wyleczonym ogniskiem pierwotnym, bez obecności innych przerzutów.

Radioterapia

W przypadku, gdy nowotwór ma szybką dynamikę, a okres od pierwotnego leczenia jest krótki (kilka miesięcy), należy rozważyć paliatywne napromienianie całego mózgu.

W przypadku pojedynczych lub dwuogniskowych zmian położonych w głębokich strukturach mózgu istnieją wskazania do SRCH (rzadziej brachyterapii). Chory musi spełniać kryteria leczenia chirurgicznego.

Najczęściej stosowaną metodą zachowawczego leczenia przerzutów do mózgu jest frakcjonowana RTH. Zazwyczaj stosuje się dawkę 30 Gy we frakcjach po 3 Gy lub w przypadku chorych w upośledzonym stanie ogólnym i z gorszym rokowaniem 20 Gy we frakcjach po 4 Gy. W tym ostatnim przypadku, gdy uzyskana jest poprawa lub stabilizacja, możliwe jest powtórzenie serii napromieniania po upływie 3-4 tygodni.

Dawki jednorazowe stosowane w SRCH wynoszą od kilkunastu do 24 Gy i zależą od średnicy guza przerzutowego.

Chemioterapia

W przypadku przerzutów do mózgu nowotworów chemiowrażliwych (np. drobnokomórkowy rak płuca, rak piersi, nowotwory zarodkowe, cięższa choroba trofoblastyczna) możliwe jest prowadzenie CTH, która może być alternatywą RTH (wskazania i zasady CTH przedstawione są w rozdziałach poświęconych odpowiednim nowotworom pierwotnym).

Obserwacja po leczeniu

Rytm i zakres badań kontrolnych jest uzależniony od stanu ogólnego chorych i stopnia kontroli ogniska pierwotnego i innych zmian przerzutowych.

Nawroty po leczeniu

Chirurgia

W przypadku nawrotu leczenie chirurgiczne powinno być rozważone u chorych w dość dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych ubytków neurologicznych oraz w przypadkach, gdy zabieg operacyjny pozwoli istotnie zmniejszyć objawy choroby – przede wszystkim objawy wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Dotyczy to zmian torbielowatych lub litych w łatwo dostępnych okolicach anatomicznych.

Radioterapia

Wskazania do powtórnej RTH są rozważane indywidualnie, w przypadku dyskwalifikacji od leczenia chirurgicznego. Powtórne napromienianie ma z reguły charakter paliatywny. Zmiany o średnicy nieprzekraczającej około 3,5 cm mogą być napromieniane w warunkach stereotaktycznych. W przypadku bardziej powierzchniowych, dostępnych chirurgicznie zmian można rozważać paliatywną brachyterapię. Dawki zależą od objętości zmiany, sąsiedztwa promieniowrażliwych struktur krytycznych, dawki podanej w przeszłości.

Chemioterapia

U chorych w zadowalającym stanie sprawności (przynajmniej 50 w skali Karnofsky'go) można rozważać CTH. Zasady leczenia i programy podano poprzednio.

Taktyka postępowania w nowotworach kanału kręgowego

Charakterystyka kliniczna

Guzy kanału kręgowego dzieli się ze względu na lokalizację na wewnątrz- i zewnątrz-twardówkowe. Guzy wewnątrz-twardówkowe dzieli się na wewnątrz- i zewnątrz-rdzeniowe. Wśród guzów wewnątrz-twardówkowych, około 80% stanowią zewnątrz-rdzeniowe.

Klasyfikacja nowotworów rdzenia kręgowego ze względu na lokalizację oraz stosunek do rdzenia kręgowego i opony twardej przedstawia tabela III.

Tabela III. Klasyfikacja nowotworów rdzenia kręgowego

Lokalizacja	Najczęstszy typ nowotworu
Zewnątrz-twardówkowe	Przerzuty (rak, chłoniak, czerniak, mięsak), struniak, pierwotne nowotwory kręgosłupa
Wewnątrz-twardówkowe * zewnątrz-rdzeniowe (80%) * wewnątrz-rdzeniowe (20%)	* nerwiaki (30%), oponiaki (25-46%), mięsaki (10%), tłuszczaki, naskórzaki i in. (10%) * wyściółczaki (50-60%), gwiaździaki (30%), tłuszczaki, naskórzaki, potworniaki, skórzaki, naczyniaki płodowe (10%)

Oponiaki są umiejscowione najczęściej w odcinku piersiowym, na brzusznej lub brzuszno-bocznej powierzchni rdzenia. Częściej występują u kobiet. Nerwiaki umiejscawiają się na całej długości rdzenia. Wywodzą się z korzeni i mogą imitować zespół korzeniowy. W razie wychodzenia przez otwór międzykręgowy mogą dawać objawy guza w trójkącie bocznym szyi lub guz śródpiersia. Guzom dysontogenetycznym może towarzyszyć nieprawidłowy zarost w linii środkowej nad kręgosłupem lub przetoka skórna.

Guzy wewnątrz-rdzeniowe z reguły wzrastają powoli. Objawami klinicznymi są zaburzenia czucia bólu i temperatury, następnie zespół połowicznego i poprzecznego uszkodzenia rdzenia. Wczesnym objawem wyściółczaków ogona końskiego są zaburzenia zwieraczy i niedowład kończyn dolnych. Rzadkim objawem guzów wewnątrz- i zewnątrz-rdzeniowych jest zespół Hornera. Wynikiem naciekania jąder nerwu przeponowego i uszkodzenia poprzecznego w odcinku szyjnym rdzenia może być niewydolność oddechowa. Objawem przerzutów do kanału kręgowego jest najczęściej ból nad miejscem przerzutu, przechodzący w ból opasujący. W przypadku złamania kompresyjnego naciezonego kręgu, objawy poprzecznego uszkodzenia rdzenia pojawiają się nagle.

Diagnostyka obrazowa

Podstawowe i najbardziej użyteczne jest badanie RM, ponieważ obrazuje wszystkie elementy kanału kręgowego, na całej jego długości. Badanie to różnicuje guzy zewnątrz- i wewnątrz-rdzeniowe, ukazuje ewentualne nacieczenie kręgosłupa i sąsiadujących tkanek. TK dobrze uwidacznia struktury kostne. Mielotomografia ma ograniczone znaczenie, głównie ze względu na ograniczoną ilość poziomów możliwych do zobrazowania. Selektowna angiografia rdzeniowa służy do ukazania patologicznego unaczynienia guza. Klasyczna mieloradiografia została zastąpiona przez badanie RM.

Leczenie

Chirurgia

Leczenie chirurgiczne jest podstawową metodą postępowania w guzach kanału kręgowego. Dostęp do kanału kręgowego uzyskuje się poprzez wykonanie jedno- lub wielopoziomowej, jedno- lub obustronnej laminektomii. Drogą tą można usunąć guzy położone na grzbietowej, bocznej lub, w niektórych przypadkach, brzuszno-bocznej powierzchni rdzenia. W przypadku lokalizacji brzusznej istnieje w przypadku laminektomii wysokie ryzyko uszkodzenia rdzenia na skutek jego wypchnięcia i zaburzenia ukrwienia. Dostęp do guza może być wówczas uzyskany na drodze kostotranswerssektomii, z usunięciem żebra, wyrostka poprzecznego, nasady łuku i stawów międzykręgowych lub od przodu (przez torakotomię w odcinku piersiowym i laparotomię w odcinku lędźwiowym).

Przy resekcji guzów wewnątrzrdzeniowych może być pomocna śródoperacyjna ultrasonografia. Rdzeń nacina się w miejscu, gdzie guz znajduje się najbliżej powierzchni rdzenia. Zabieg może być monitorowany metodą somatosensorycznych potencjałów wywołanych. Rutynowo podaje się wysokie dawki sterydów jako osłonę rdzenia przed urazem chirurgicznym.

W przypadku guzów przerzutowych wykonanie zabiegu i jego rozległość są uzależnione od stanu ogólnego chorego i czasu spodziewanego przeżycia. Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie przerzutu, odbarczenie struktur nerwowych, usunięcie bólu, zabezpieczenie przed narastaniem objawów neurologicznych i trwałym uszkodzeniem rdzenia oraz zapewnienie stabilności kręgosłupa. Zabiegi ograniczone do odbarczenia rdzenia kręgowego są niewystarczające i nie poprawiają jakości życia chorych. W wybranych przypadkach można wykonać usunięcie trzonu kręgowego z przerzutem i wszczepienie protezy trzonu lub przeszczep kości. Zabieg, w miarę potrzeby, może być poszerzony o laminektomię i usztywnienie lub o stabilizację kręgosłupa w przypadku szerszego zakresu.

Radioterapia

Wskazania obejmują:

- złośliwe glejaki (niezależnie od zakresu resekcji),
- wyściółczaki niezależnie od zakresu resekcji (poza wyściółczakiem nici końcowej po resekcjach doszczętnych),
- oponiaki po niedoszczętnych resekcjach (z objawami klinicznymi),
- wysokodojrzałe glejaki po niedoszczętnych resekcjach,
- struniaki w każdym przypadku,
- przerzuty (w większości przypadków napromienianie paliatywne).

Dawka:

Gwiaździaki

- 50 Gy (maksymalna dawka całkowita w odcinku szyjnym i górnym piersiowym rdzenia), dawki frakcyjne nieprzekraczające 1,8 Gy; w wyjątkowych przypadkach resztkowych, nierozległych glejaków anaplastycznych (długość pola napromieniania < 10 cm), po akceptacji przez chorego ryzyka uszkodzenia rdzenia, można rozważyć przekroczenie dawki 50 Gy,

Wyściółczaki, oponiaki i wysokorozóżnicowane glejaki w wyższych odcinkach rdzenia kręgowego

- 45 Gy,

Guzy nici końcowej i ogona końskiego

- 54 Gy, we frakcjonowaniu po 1,8 Gy.

Technika:

- w zakresie rdzenia szynowego 2 pola przeciwległe,
- w pozostałych odcinkach rdzenia elektrony lub pola skośne według planu z systemu 3-D, metoda „zmniejszających się pól” w przypadku glejaków złośliwych: do 45 Gy guz z marginesem 6 cm, do 50 Gy guz z marginesem 3 cm i ewentualnie powyżej 50 Gy guz bez marginesu.
- wyściółczaki rdzenia kręgowego – guz z marginesem 3-6 cm w zależności od stopnia złośliwości, w praktyce 2 kręgi marginesu (nigdy nie napromienia się osi, za wyjątkiem udokumentowanego rozsiewu),
- jamy syringomieliczne nie muszą być objęte obszarem napromieniania (duża toksyczność radioterapii w tym przypadku).

Chemioterapia

Wskazania do CTH w przypadku pierwotnych guzów kanału kręgowego nie są jednoznacznie ustalone. CTH może być rozważana w przypadku nawrotu, po wyczerpaniu możliwości dalszego leczenia chirurgicznego i napromieniania. Taktyka leczenia jak w przypadku guzów mózgu o analogicznym utkaniu histologicznym.

Obserwacja po leczeniu

Pierwsze badanie MR kanału kręgowego po 8 tygodniach od zakończenia leczenia. W pierwszym roku obserwacji badania kliniczne i RM co 4-6 miesięcy. W drugim i trzecim roku badanie MR co 6 miesięcy. Po piątym roku obserwacji badanie MR jeden raz w roku. Okresowa konsultacja neurologiczna. Okresowe badania morfologiczne krwi, zwłaszcza w przypadku napromieniania długiego odcinka kręgosłupa.

Piśmiennictwo

- Brada M i wsp. Tumours of the brain and spinal cord in adults. W: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot J-C (red.). *Oxford Textbook of Oncology*. (wyd. 2). Oxford, Oxford University Press, 2002: 2707-2757.
- Cho KH i wsp. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 45: 1133-1141.
- Darkes MJM, Plosker GL, Jarvis B. Temozolomide. A review of its use in the treatment of malignant gliomas, malignant melanomas and other advanced cancers. *Am J Cancer* 2002; 1: 55-80.
- Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku*. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii, Warszawa, 2003.
- Fijuth J, Kępka L. Radioterapia stereotaktyczna guzów ośrodkowego układu nerwowego. *Nowotwory* 1999; 49: 566-572.
- Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011-1018.
- Karim ABMF i wsp. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 549-556.

- Kleinberg L i wsp. Short course radiotherapy is an appropriate option for most malignant glioma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 31-36.
- Kojder I: Guzy wewnątrzczaszkowe. W: Ząbek M (red.). *Zarys Neurochirurgii*. Warszawa, PZWL, 1999.
- Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64: 259-273.
- Leibel SA, Sheline GE. Radiation therapy for neoplasms of the brain. *J Neurosurg* 1987; 66: 1-22.
- Mehta MP i wsp. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: Report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 541-549.
- Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three, brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 745-751.
- Sarkaria JN i wsp. Radiosurgery in the management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 931-941.
- Shaw E i wsp. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG Protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 291-298.
- Shepherd SF i wsp. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 393-398.
- Simpson JR i wsp. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme. Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 239-244.
- Sneed PK i wsp. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 519-526.
- Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effectrelationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1725-1731.
- Wara WM, Bauman GS, Sneed PK. Brain. Brain stem and cerebellum. W: Perez CA, Brady LW (red.). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1998.