

Diagnostika, operační a systémová terapie metastáz solidních nádorů

Tomáš Kazda^{1,2,3}, Radek Lakomý^{4,5}, Petr Pospíšil^{1,2}, Ludmila Hynková^{1,2}, Jiří Šána^{3,4,5}, Pavel Fadrus⁶, Radim Jančálek^{7,8}, Robert Bartoš^{9,10}, Renata Belanová^{8,11}, Ondřej Slabý^{3,4,5}, Pavel Šlampa^{1,2}

¹Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Klinika radiační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

³CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova Univerzita, Brno

⁴Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵Klinika komplexní onkologické péče, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

⁶Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

⁷Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

⁸Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

⁹Neurochirurgická klinika Univerzity J. E. Purkyně, Masarykova nemocnice, KZ a. s., Ústí nad Labem

¹⁰Anatomický ústav 1. LF UK, Praha

¹¹Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Sekundární mozkové nádory, mozkové metastázy, se vyskytují až u 30–40 % všech onkologických pacientů se solidními nádory, přičemž riziko jejich výskytu a incidence nadále narůstá. Cílem tohoto přehledového článku je poskytnout základní a zároveň aktuální informace o současných léčebných možnostech pacientů s mozkovými metastázami s výjimkou radioterapie, která je diskutována v samostatném, navazujícím, přehledovém článku. Snahou je, v souladu se zaměřením časopisu, poskytnout didakticky a prakticky podané informace o problematice sekundárních mozkových nádorů s důrazem na jejich využitelnost v denní klinické praxi. S rozšiřujícími se léčebnými možnostmi, včetně operačních výkonů a moderní cílené terapie a imunoterapie, lze do budoucna očekávat více personalizovaný přístup v léčbě tohoto onemocnění.

Klíčová slova: mozkové metastázy, neurochirurgie metastáz, cílená terapie, imunoterapie.

Diagnosis, surgery and systemic treatment of brain metastases

Secondary brain tumors, brain metastases, develop in up to 30–40% of all solid tumor cancer patients, with increasing incidence. The aim of this review is to provide both basic as well as current information on up-to-date treatment options for patients with brain metastases except of radiotherapy, which is discussed in separate, company review. The aim is, in accordance with the focus of the journal, to provide didactical and practical information on the issue of secondary brain tumors with an emphasis on their usefulness in daily clinical practice. With increasing therapeutic options, including surgery and advanced targeted therapy and immunotherapy, a more personalized approach to the treatment of this disease can be expected in the future.

Key words: brain metastases, neurosurgery, targeted therapy, immunotherapy.

Úvod do problematiky

Sekundární mozkové nádory (mozkové metastázy) vznikají metastazováním do mozku

z nejrůznějších primárních nádorů, kdy mezi nejčastější patří bronchogenní karcinom, nádory prsu, ledvin a maligní melanom (1). Jedná

se tedy o velice heterogenní skupinu pacientů, jejichž terapeutické možnosti jsou dány také typem a rozsahem extrakraniálního onemocnění.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D., tomas.kazda@mou.cz

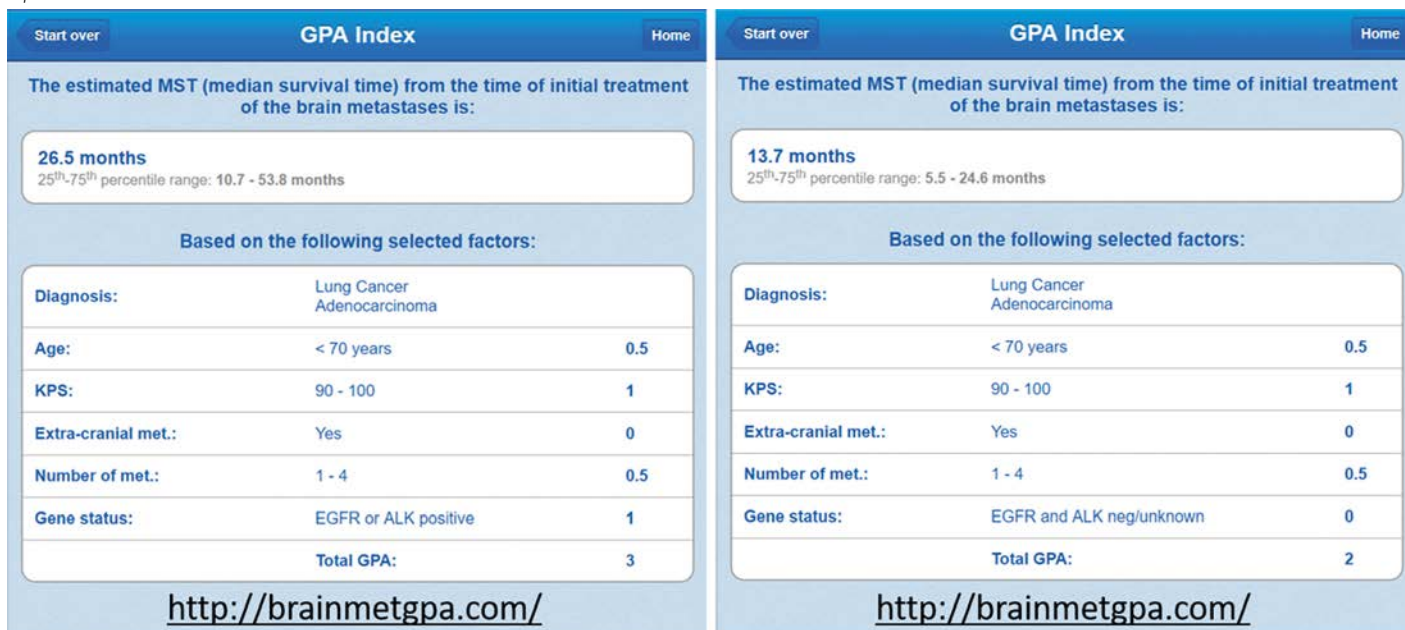
Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(3): 123–128

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2019

Článek přijat k publikaci: 20. 4. 2019

Obr. 1. Náhled grafického výstupu z <http://brainmetgpa.com/> při modelovém odhadu přežití u pacienta s, respektive bez aktivačních mutací EGFR/ALK u plicního adenokarcinomu



Léčebný postup solitární mozkové metastázy tak bude odlišný u silně předléčeného pacienta s lokálně progredujícím bronchogenním nádorem a s mnohočetnými aktuálně progredujícími viscerálními metastázami a u jiné modelové pacientky s odléčeným nádorem prsu a nově diagnostikovanou solitární mozkovou metastázou jakožto jediným místem aktuální progresy onemocnění. Za základní studijní materiál lze považovat, krom mnoha přehledových článků jako je například review od Archol a kol. publikované na začátku roku 2019 v Nature Reviews (2), oficiální doporučení evropské neuroonkologické asociace (EANO guidelines) z roku 2017 (3).

Cílem tohoto přehledového článku je poskytnout základní a zároveň aktuální informace o současných léčebných možnostech pacientů s mozkovými metastázami. Snahou je, v souladu se zaměřením časopisu Onkologie (společnost Solen), poskytnout didakticky a prakticky podané informace o problematice sekundárních mozkových nádorů s důrazem na jejich využitelnost v denní klinické praxi.

Mozkové metastázy jsou nejčastějším nádorovým onemocněním mozku s asi desetinásobnou incidencí v porovnání s primárními mozgovými nádory. Odhaduje se, že k rozvoji mozkových metastáz dochází až u 30 % pacientů se solidními nádory (4). Lze důvodně předpokládat, že incidence bude nadále vzrůstat díky větší dostupnosti magnetické rezonance a především díky rozšiřujícím se indikacím moderní systémové terapie (cílená léčba, imunoterapie),

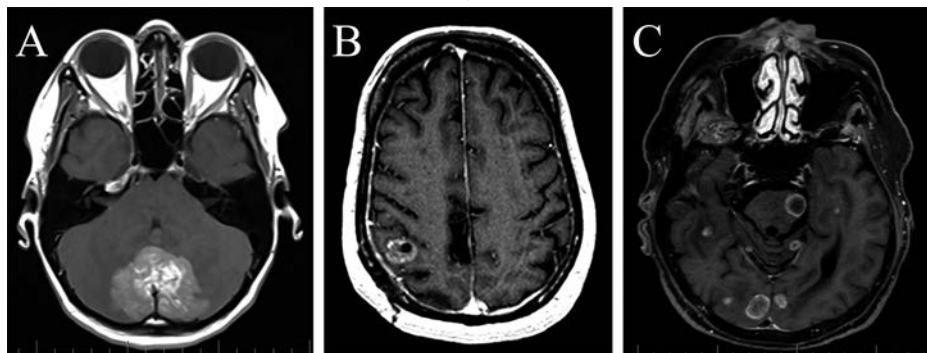
kteřá však jen omezeně proniká do centrálního nervového systému (CNS), vedoucím k obecně delšímu celkovému přežívání diseminovaných pacientů, u kterých pak stoupá riziko další diseminace do této lokality.

Prognóza pacientů s mozgovými metastázami je i přes výše naznačené úspěchy moderní onkologické léčby nadále velice vážná s mediány celkového přežití udávanými v řádu měsíců. Existují ale velké rozdíly v přežívání jednotlivých pacientů, kdy lze u některých pacientů dosáhnout kombinovanou onkologickou léčbou přežití (a to s dobrou kvalitou života) až několika let (5). V souvislosti s reportováním klasických onkologických léčebných cílů (celkové přežití nebo přežití do progresu) je nutné poznamenat, že se v případě léčby mozkových metastáz jedná vždy o léčbu s paliativním záměrem (s tzv. krátkodobým nebo tzv. dlouhodobým paliativním záměrem), kdy není hlavním cílem prodloužení celkového přežití, ale udržení, nebo dokonce zlepšení, kvality života a neurokognitivních funkcí (6). Teprve v posledních letech jsou k dispozici výsledky randomizovaných studií, které jsou přímo designované k posouzení vlivu jednotlivých léčebných intervencí na kvalitu života jakožto primárního cíle těchto studií (7, 8).

Vzhledem k popisovaným rozdílům v přežívání pacientů je odhad prognózy u konkrétního pacienta s nově diagnostikovanou metastázou extrémně důležitý při rozvaze o nejhodnějším diagnosticko-terapeutickém postupu. V této souvislosti je nutno, především pro neurochi-

rgurg a radioterapeutu, zdůraznit vhodnost konzultace ošetřujícího klinického onkologa, který zná pacienta dlouhodobě, včetně detailní historie tolerance předchozí onkologické léčby. Navíc je důležité znát, jaké jsou další možnosti systémové onkologické léčby. V denní rutinní praxi jsou také neocenitelnou pomůckou nejčastěji prognostické skórovací systémy umožňující u daného pacienta validní odhad celkového přežití (9). Nejznámějším, přes dvacet let užívaným, systémem je RPA (Recursive Partitioning Analysis – statistická metoda multivariační analýzy), pomocí kterého lze zhodnocením celkového výkonnostního stavu (Karnofsky index), věku, kontroly primárního onemocnění a přítomnosti extrakraniálních metastáz rozdělit pacienty do tří skupin s predikcí mediánu přežití 7,1 měsíce, 4,2 měsíce a 2,3 měsíce (10). V současné době existuje bezpočet dalších skórovacích systémů, zohledňujících mimo jiné i molekulárně biologické charakteristiky daných nádorů (např. aktivační mutace EGFR u nemalobuněčných plicních nádorů, mutace BRAF V600 u melanomu). Pro denní ambulantní praxi lze doporučit online dostupné systémy. Příkladem je DS-GPA (disease specific graded prognostic assessment) dostupný online na <http://brainmetgpa.com/> (11). Tak například odhad celkového přežití u pacienta (věk < 70 let, Karnofsky 90, přítomny extrakraniální metastázy a jedna mozková metastáza) s plicním adenokarcinomem a aktivačními EGFR a ALK mutacemi je 26,5 měsíců, ale bez těchto mutací pouze 13,7 měsíců (náhled grafického

Obr. 2. Příklady MR nálezů mozkových metastáz. A: objemná metastáza v mozečku, B: drobná metastáza v centrální krajině vpravo, C: mnohočetné metastázy supra- a infratentoriálně



výstupu z <http://brainmetgpa.com/> na obrázku 1). Další rozvoj individuálních prognostických indexů je nutný u specifických skupin pacientů, jako jsou např. pacienti po metastazektomii, kdy je popisována výrazná genetická diverzifikace při srovnání molekulárního profilu původního primárního tumoru a metastatického onemocnění (12). Na základě této skutečnosti je tedy poměrně obtížné přesněji predikovat přežití. I přes zmiňované individualizované prognostické indexy (pro pacienty po metastazektomii, pro pacienty s primárním nádorem plic, melanomem apod.) je nutné zdůraznit obecné prognostické faktory platné pro všechny pacienty. Především se jedná o celkový stav pacienta (jakožto samostatné kritérium determinující kohortu pacientů s nejhorší prognózou v již zmiňovaném RPA skórovacím systému), nebo rozsah nově diagnostikovaného, případně již léčeného extrakraniálního onemocnění. V případě kontrolovaného extrakraniálního onemocnění se dá předpokládat také větší pravděpodobnost kontroly intrakraniálního onemocnění, kdy mohou mít tito pacienti benefit z agresivnější léčby mozkových metastáz, včetně více sofistikovaných metod radioterapie s efektem příznivějšího profilu nežádoucích účinků (alterace neurokognitivních funkcí). Tato problematika je blíže diskutována v navazujícím článku o radioterapii mozkových metastáz, jež bude následovat.

Klinické příznaky a diagnostika mozkových metastáz

Velká variabilita v klinických příznacích je dána mimo jiné lokalizací metastázy (např. centrální krajina, mozeček, temporální lalok dominantní hemisféry) a přítomností perilezionálního otoku, který je pro metastázy typický, nebo např. zakrvácením, které se častěji vyskytuje u některých histologických typů. Velikost metastázy

nekoreluje přímo s velikostí otoku, který může být velice rozsáhlý i u malých solitárních lézí a naopak nemusí být přítomen u velkých metastáz (obrázek 2A). Mezi typické příznaky patří ložisková iritační (epilepsie) nebo zániková (paréza, hypostezie) neurologická symptomatologie a/nebo intrakraniální hypertenze projevující se bolestmi hlavy, závratěmi, nevolností a zvracením, případně dvojitým viděním (13). Na druhou stranu, mozkové metastázy mohou být dlouho asymptomatické a pacienti jsou diagnostikováni již s rozsáhlým postižením CNS. Dalšími symptomy mozkových metastáz jsou náhlé neurokognitivní a psychické změny u pacienta. Na možnost mozkových metastáz je nutno pomýšlet vždy při objevení se uvedených symptomů u onkologických pacientů, především u výše jmenovaných primárních nádorů.

Mozkové metastázy jsou nejčastěji diagnostikovány pomocí zobrazovacích metod (CT, MR) indikovaných pro typické neurologické symptomy, případně v průběhu stagingu nádorového onemocnění u asymptomatických pacientů. Staging CNS je doporučován u pacientů s nově diagnostikovaným malobuněčným plicním karcinomem. U nemalobuněčných plicních karcinomů je provádění vstupního stagingu v oblasti CNS diskutabilní, lze ho doporučit u lokálně velmi pokročilých nálezů, případně u výskytu extrakraniálních metastáz.

V rámci akutní diagnostiky je často indikováno CT vyšetření, nicméně za zlatý standard nutno považovat vyšetření magnetickou rezonancí, kdy je preferovanou sekvencí T1 vážené zobrazení s aplikací kontrastní látky. Nejčastěji je pozorována kortikosubkortikálně lokalizovaná kulovitá sytící se léze s ostrou hranicí oproti okolní tkáni a s perifokálním edémem. Nález na MR je často určující v rozvaze o nejvhodnějším terapeutickém postupu (obrázek 2). MR zob-

razování je také důležité v rámci sledování po léčbě. Nejznámější RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kritéria, používaná především při hodnocení léčebné odpovědi extrakraniálních lézí, mají určité limity v hodnocení mozkových metastáz (především neberou v potaz neurologické symptomy nebo užívání kortikoidů). RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) pracovní skupina je multidisciplinární mezinárodní uskupení pracující na definování a zavedení systémů hodnocení léčebné odpovědi v oblasti CNS. Bylo publikováno několik doporučení stran mozkových a leptomeningeálních metastáz (14, 15), kdy je zohledněn také celkový stav pacienta, nebo užívání kortikoidů, včetně stavu extrakraniálního onemocnění (RANO-BM, tabulka 1). Zvláštní pozornost je potřeba věnovat hodnocení prvních MR snímků po cílené stereotaktické vysokodávkované radioterapii a radiochirurgii, kdy je často pozorován fenomén pseudoprogrese (16). V rutinní praxi je tedy při hodnocení MR nálezů důležitá spolupráce radiologa a ošetřujícího klinického onkologa, respektive radioterapeuta.

Chirurgická léčba mozkových metastáz

Neurochirurgický výkon je nejčastěji indikován u pacientů s chirurgicky dostupnou solitární metastázou, kteří jsou v dobrém celkovém stavu a s absencí extrakraniálního onemocnění, resp. v případech dobře kontrolovaných extrakraniálních metastáz, případně u pacientů s perspektivou další systémové terapie. Především u pacientů s objemnou metastázou a velkým perifokálním edémem je intervence spojena s velkým klinickým zlepšením v důsledku dekomprese. Zvláště u takovýchto pacientů nelze od alternativní léčebné metody – radioterapie – očekávat větší klinický benefit. Operační výkon v takovém případě také umožní snížení nebo vysazení kortikoterapie. Při rozhodování o indikaci chirurgického řešení je vhodné vzít v potaz také možnosti daného onkologického pracoviště (např. dostupnost stereotaktické radioterapie), jelikož chirurgické řešení solitární metastázy následované WBRT je doporučováno jako preferovaná léčba před pouhým WBRT (17). Nezanedbatelným výstupem neurochirurgického výkonu je získání tkáně pro histologické vyšetření, což je důležité nejen u pacientů s neznámým primem onemocnění, ale i u všech

ostatních pacientů vzhledem k možnosti molekulární subtypizace onemocnění mozku. Do budoucna lze očekávat čím dál větší uplatnění cílené léčby mozkových metastáz, kdy aktualizace molekulárního profilu může mít prediktivní význam s identifikací nových terapeutických cílových molekul. Cílem operačního řešení je ale především zachování a/nebo zlepšení kvality života pacienta. Možnosti operačního řešení je tak nutno zvažovat s ohledem na elokventnost (funkční důležitost) dané lokality, možnosti jiné terapie a především s ohledem na celkový stav a prognózu pacienta. Operace metastázy v elokventní oblasti mozku tak v absolutní většině není indikována k operačnímu řešení (metastázy v elokventních oblastech mozku, obrázek 2B).

Naopak často z odstranění nádoru klinicky výrazně profitují pacienti s metastázou v mozečku, zejména pokud je současně přítomen obstrukční hydrocefalus, ne zřídka postupem je právě selektivní resekce cerebelární metastázy s pokračováním léčbou pomocí radioterapie. Na většině neurochirurgických pracovišť je hlavním morfologickým kritériem k indikaci operační/neoperační léčby kromě lokalizace také velikost metastázy (> 3 cm) a dále jejich celkový počet. Zcela výjimečně neurochirurg provede resekci 2 metastáz najednou, tento postup preferuje, pokud je možno použít stejný přístup nebo neměnit polohu pacienta při jednodobé operaci, například při resekci metastázy v zadní jámě lební a okcipitálně. Urgentní načasování operace, kromě resekce v zadní jámě lební, vyžaduje i deteriorace neurologického stavu při prokrvácení metastázy. Vhodná je i individuální domluva neurochirurga s radioterapeutem (zejména v případě plánování SRS), v případě velké cystické složky metastázy, kdy neurochirurg re-

sekcí její stěny a zmenšením celkového objemu nádoru (zejména pokud solidní část zasahuje do elokventních oblastí) připraví podmínky pro stereotaktické vysokodávkované ozáření.

Pooperační léčba je blíže diskutována v samostatném přehledovém článku navazujícím na tuto práci.

Systémová léčba mozkových metastáz

Systémová terapie mozkových metastáz je obecně velice limitovaná, jednak předléčeností většiny pacientů, jednak přítomností hematoencefalické bariéry, která brání efektivnímu průniku většiny léčiv s protinádorovým účinkem do mozku. Proto je téměř vždy nejprve zvažována možnost operace nebo radioterapie (SRS, SRT, WBRT). O tom, zda se rozhodneme indikovat také chemoterapii, cílenou léčbu nebo moderní imunoterapii rozhoduje vždy několik faktorů. K základním patří celkový stav pacienta a jeho spolupráce, rozsah mozkového postižení, možnosti chirurgické či radioterapeutické léčby, kontrola extrakraniálních metastáz a samozřejmě i pravděpodobnost ovlivnění dalšího průběhu celého onemocnění. Základním předpokladem intrakraniální účinnosti systémové léčby je vedle prostupnosti léku přes hematoencefalickou bariéru také její vysoká orgánově specifická efektivita. V případě chemoterapie lze zvážit indikaci cytostatik u chemosenzitivních malignit, jako jsou germinální nádory, malobuněčný plicní karcinom, případně karcinom prsu (např. cisplatina, karboplatina, etoposid, cyklofosamid, ifosfamid, vinkristin, 5-fluorouracil, kapecitabin). Naopak u pacientů s primárně chemorezistentními tumory, mezi něž patří maligní melanom nebo hepatocelulární karcinom, je indikace paliativní

chemoterapie sporná, protože celkové přežití zásadně neovlivní. V případě moderních léků z oblasti cílené léčby a imunoterapie s checkpoint inhibitory je situace složitější. Dříve proběhlé velké randomizované klinické studie buďto pacienty s mozkovými metastázami nezařazovaly nebo metastázy musely být ošetřeny chirurgicky či radiochirurgicky a nesměly být aktivní (symptomatické). Doporučení byla proto dříve nejasná. S postupem času se ale ukázalo, že moderní cílená léčba a imunoterapie může být u pacientů s mozkovým postižením stejně efektivní jako u extrakraniálních metastáz, a to i bez předchozí operace nebo radioterapie. Nejříve se objevily pozitivní výsledky z retrospektivních analýz malých souborů. Nyní již máme u některých diagnóz výsledky i z prospektivních studií.

V případě pacientů s nemalobuněčným plicním karcinomem lze jmenovat například EGFR tyrozinkinázový inhibitor 3. generace osimertinib nebo ALK inhibitor alectinib (18). U pacientek s HER2 pozitivním nádorem prsu (19) (kde je relativně větší riziko rozvoje mozkových metastáz) nutno zmínit studii LANDSCAPE, jednoramennou prospektivní studii hodnotící efekt tyrozinkinázového inhibitoru lapatinibu podávaného v kombinaci s kapecitabinem u pacientek s HER2 pozitivními karcinomy prsu a mozkovými metastázami (20). Objektivní odpověď na léčbu byla pozorována u 66 % pacientek (20). U maligního melanomu s mozkovými metastázami máme dnes k dispozici výsledky jak studie s cílenou léčbou při mutaci onkogenu BRAF, tak s imunoterapií (21).

Lepší výsledky lze očekávat u pacientů s asymptomatickým mozkovým postižením. Dle studie 2. fáze COMBI-MB s dabrafenibem a trametinibem dosahuje četnost intrakraniálních

Tab. 1. Přehled RANO-BM kritérií hodnocení mozkových metastáz (14)

	Kompletní odpověď	Částečná odpověď	Stabilizace nemoci	Progrese
Cílové léze	Žádné	≥ 30% zmenšení součtu nejdelších rozměrů vzhledem k výchozímu stavu	< 30% zmenšení vzhledem k výchozímu stavu, ale < 20% zvětšení součtu nejdelších rozměrů vzhledem k nádoru	≥ 20% zvětšení součtu nejdelších rozměrů vzhledem k nádoru ¹
Necílové léze	Žádné	Stabilní nebo zlepšené	Stabilní nebo zlepšené	Jednoznačné zhoršení ¹
Nová(é) léze ²	Žádné	Žádné	Žádné	Přítomna(y) ¹
Kortikosteroidy	Žádné	Stabilní nebo snížení	Stabilní nebo snížení	Nerelevantní ³
Klinický stav	Stabilní nebo zlepšení	Stabilní nebo zlepšení	Stabilní nebo zlepšení	Zhoršení ¹
Potřebné splnění požadavků	Vše	Vše	Vše	Jakýkoliv ³

U pacientů s více jak jednou měřitelnou lézí je celkem až 5 metastáz (5 největších) označeno za cílové léze.

1) Progrese nastává, je-li splněno toto kritérium. 2) Nová léze je ta, která se neobjevuje na předchozích snímcích a je viditelná minimálně ve dvou projekcích. Pokud je nová léze nejednoznačná, například vzhledem k malé velikosti, může se zvážit pokračování léčby a to, zdali nová léze představuje skutečnou progresi, se objasní během sledování. Pokud opakovaný sken s jistotou potvrdí novou lézi, měla by být konstatována progrese k datu původního vyšetření, které lézi odhalilo. Při imunoterapii nové léze samy o sobě nedefinují progresi. 3) Navýšení dávky kortikosteroidů samo o sobě není bráno při hodnocení progrese v potaz bez přetrvávajícího zhoršení klinického stavu.

odpovědí 58 % (4 % kompletních remisí) (22). Dostatečně efektivní se jeví i imunoterapie, jejíž nespornou výhodou je větší šance na dlouhodobou léčebnou odpověď. Dle publikovaných výsledků studií 2. fáze (ABC trial a CheckMate 204) se jeví jako nejúčinnější kombinace ipilimumabu a nivolumabu (četnost odpovědí 46–56 %, četnost intrakraniálních kompletních remisí 17–26 %) (23, 24).

Do budoucna lze předpokládat rozšiřování indikací k podávání moderních přípravků systémové terapie, které spolu s dalším rozvojem neurochirurgických a radioterapeutických postupů diskutovaných v tomto přehledovém článku, povede k další optimalizaci léčby pacientů s mozkovými metastázami. Určitou limitací mohou být pravidla úhrady moderní léčby.

Podpurná a symptomatická léčba

Nedílnou součástí je také podpurná a symptomatická terapie. Mezi systémovou léčbu se řadí také kortikoterapie, která je indikována prakticky u všech pacientů, minimálně v době diagnózy mozkových metastáz (2, 25). I když jsou kortikoidy v neuroonkologii používány již několik desítek let, nejsou k dispozici jednoznačná data a doporučení stran správného dávkování. U jednotlivých pacientů je potřeba brát v potaz také četné nežádoucí účinky, především při dlouhodobém užívání (hyperglykemie, proximální myopatie, gastritida, perforace střeva, infekce, orální kandidóza, osteopenie, psychické změny, trombembolické příhody, cushingoidní

habitus a další). V průběhu kortikoterapie se tak standardně indikuje také preventivní podávání inhibitoru protonové pumpy (např. omeprazolu 20 mg 1x denně nalačno). Dávka kortikoidů (nejčastěji používaného dexametazonu s nejpriznivějším poměrem mezi glukokortikoidním a mineralokortikoidním účinkem) je tak vždy individuální a závisí na typu, velikosti a lokalizaci metastáz a na rozsahu okolního vazogenního edému. Snahou je vždy najít nejnižší účinnou dávku steroidů, která ještě dostačuje ke kontrole symptomů. V některých případech, například v průběhu vysokodávkové cílené radioterapie, se doporučuje přechodně dávku kortikoidů navýšit. Není jednota v dělení celkové dávky s podáváním několikrát v průběhu dne. Obecně se doporučuje, vzhledem k přirozeným diurnálním rytům, podávání kortikoidů v ranních hodinách. Poločas rozpadu 36–54 hodin opravňuje podávání léku pouze jednou denně, byť je v praxi celková dávka často dělena.

Dalším lékem užívaným v terapii edému je osmotické diuretikum manitol. Jeho antiedematozní efekt v mozku je kombinovaný, za prvé zlepšuje mozkový perfuzní tlak v důsledku přechodného zvýšení srdečního výdeje, za druhé způsobuje reflexní mozkovou vazokonstrikci a za třetí působí bezprostředním plasma-expanzivním efektem, kdy osmotický gradient mezi plasmou a mozkovou buňkou vede k přesunu vody do systémového oběhu, a tím dojde ke snížení otoku mozku. U symptomatického pacienta (rozsáhlý edém s vyjádřeným syndromem nitrolební hypertenze, případně

s hemiparézou a horšícím se stavem vědomí) je možností například následující postup (dle aktuálních doporučených postupů Masarykova onkologického ústavu v Brně; www.mou.cz): intravenózní dexametazon 16–24 mg/den (resp. 8 mg 2–3x denně), případně lze na začátku aplikovat bolus (např. 40 mg i.v.). K tomu lze indikovat brzké podání manitolu rychle podanou infuzí (1,0–2,0 g/kg t.hm. / den, tj. např. u 70 kg člověka 70 až 140 g/den). V praxi se nejčastěji jedná o podání 200 ml 15 % Manitolu rychlou i.v. infuzí první 3 dny á 8 hod, čtvrtý den á 12 hod, pátý den 1x a poté vysadit. Při takovéto terapii je nutno sledovat bilanci tekutin, iontogram (Na⁺, K⁺), TK, glykemii u diabetiků.

Další detailnější rozbor podpurné a symptomatické terapie je již nad rámec tohoto textu. Odkázat lze alespoň na aktuální doporučení stran antiepileptické profylaxe a kortikoterapie z března 2019, simultánně publikované v hlavních časopisech onkologické (Journal of Clinical Oncology) a neuroonkologické (Neuro-Oncology) obce (26, 27).

Tato práce byla částečně podpořena

Ministerstvem zdravotnictví České republiky – Konceptní rozvoj výzkumné organizace (MMCI 00209805). Výsledky tohoto výzkumu byly získány v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601) s finančním příspěvkem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci zvláštní podpory z prostředků Národního programu pro udržitelnost II.

Práce byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č.18–00469A a č.18–00398A.

LITERATURA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(1): 7–34.
2. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): 5.
3. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017; 19(2): 162–174.
4. Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, et al. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. *Neuro Oncol.* 2012; 14(9): 1171–1177.
5. Shen CJ, Lim M, Kleinberg LR. Controversies in the Therapy of Brain Metastases: Shifting Paradigms in an Era of Effective Systemic Therapy and Longer-Term Survivorship. *Curr Treat Options Oncol.* 2016; 17(9): 46.
6. Meyers CA, Rock EP, Fine HA. Refining endpoints in brain tumor clinical trials. *J Neurooncol.* 2012; 108(2): 227–230.
7. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEG3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8): 1049–1060.
8. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with formal avoidance of the hippocampal neural cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32(34): 3810–3816.
9. Kazda T, Kuklova A, Pospisil P, et al. Utilization of Prognostic Indexes for Patients with Brain Metastases in Daily Radiotherapy Routine – is the Complexity and Intricacy Still an Issue? *Klin Onkol.* 2015; 28(5): 352–358.
10. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(4): 745–751.
11. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77(3): 655–661.
12. Berghoff AS, Brastianos PK. Toward Precision Medicine in Brain Metastases. *Semin Neurol.* 2018; 38(1): 95–103.
13. Jančálek R. Funkční anatomie a neurologické projevy mozkových metastáz. *Postgraduální medicína.* 2011; 13(4): 420–426.
14. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. *Lancet Oncol.* 2015; 16(6): e270–278.
15. Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, et al. Leptomeningeal metastases: a RANO proposal for response criteria. *Neuro Oncol.* 2017; 19(4): 484–492.
16. Ruzevick J, Kleinberg L, Rigamonti D. Imaging changes following stereotactic radiosurgery for metastatic intracranial tumors: differentiating pseudoprogression from tumor progression and its effect on clinical practice. *Neurosurg Rev.* 2014; 37(2): 193–201.
17. Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Surgery in the Management of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019; 84(3): E152–E155.
18. Kelly WJ, Shah NJ, Subramaniam DS. Management of Brain Metastases in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2018; 8: 208.

19. Raghunath A, Desai K, Ahluwalia MS. Current Treatment Options for Breast Cancer Brain Metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2019; 20(3): 19.
20. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14(1): 64–71.
21. Glitza Oliva I, Tawbi H, Davies MA. Melanoma Brain Metastases: Current Areas of Investigation and Future Directions. *Cancer J.* 2017; 23(1): 68–74.
22. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600 – mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(7): 863–873.
23. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 722–730.
24. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 672–681.
25. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010; 96(1): 103–114.
26. Chang SM, Messersmith H, Ahluwalia M, et al. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: summary of SNO and ASCO endorsement of the Congress of Neurological Surgeons guidelines. *Neuro Oncol.* 2019; 21(4): 424–427.
27. Chang SM, Messersmith H, Ahluwalia M, et al. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: summary of SNO and ASCO endorsement of the Congress of Neurological Surgeons guidelines. *J Clin Oncol.* 2019; JCO1802085.