

Jak léčit nádory mozku v současnosti

MUDr. Jiří Polívka, CSc.¹, Ing. Jiří Polívka², Ph.D., MUDr. Pavel Potužník¹

¹Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

²Ústav histologie a embryologie a Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Nádorová onemocnění jsou v České republice druhou nejčastější příčinou úmrtí. Primární zhoubné nádory mozku mají incidenci přibližně 8/100 000 a metastatické postižení CNS je až 9× vyšší. Tento článek je věnován novým reálným možnostem a perspektivám jejich léčby vycházejícím z aplikace výzkumu onkogeneze. Uvádí některé klasické biomarkery, které podstatně změnily klasifikaci gliomů – největší skupiny primárních nádorů mozku. Uvádí příklady zásadních studií, které změnily přístup k léčbě gliomů. Odkazuje na nejnovější doporučení „EANO Guidelines“ pro léčbu difuzních gliomů. Stručně zmiňuje podstatu a nové možnosti personalizované imunologické léčby primárních nádorů i metastáz. Je uveden modelový postup pro diagnostiku a léčbu lymfomů. V textu jsou uvedeny i nežádoucí účinky imunologické onkologické léčby.

Klíčová slova: primární nádory CNS, mozkové metastázy, nové biomarkery, integrovaná diagnostika, personalizovaná onkologická léčba.

Current treatment of brain tumours

Cancer diseases are the second leading cause of death in the Czech Republic. The incidence of primary malignant brain tumours is approximately 8/100,000 and metastatic CNS involvement is nine times higher. This article deals with new real options and perspectives of their treatment resulting from the application of oncogenesis research. It presents some classic biomarkers that have substantially changed the classification of gliomas – the largest group of primary brain tumours. Examples of essential studies are given which have changed the approach to glioma treatment. References are made to the latest EANO guidelines on the treatment of diffuse gliomas. Briefly discussed are the nature and new options of personalized immunological treatment of primary tumours as well as metastases. A model approach to the diagnosis and treatment of lymphomas is presented. Information on adverse effects of immunological cancer treatment is also provided.

Key words: primary CNS tumours, brain metastases, novel biomarkers, integrated diagnosis, personalized cancer treatment.

Úvod

Nádorová onemocnění jsou v České republice druhou nejčastější příčinou úmrtí s podílem 24,1 % u mužů a 21,9 % u žen, více než půl milionu osob žije s nádorovým onemocněním (Zdravotnická ročenka České republiky 2018 – ÚZIS ČR). Primární zhoubné nádory centrálního nervového systému (WHO Klasifikace C70-C72) mají incidenci 9,4/100 000 u mužů a 7,3/100 000 u žen, průměr evropských zemí je 10,4 u mužů a 6,9 u žen. Incidence sekundárních nádorů centrálního nervového systému není přesně

známá, ale je udávána jako podstatně, až 9× vyšší než incidence primárních zhoubných mozkových nádorů (Fox et al., 2011; Lassman and DeAngelis, 2003). Na postižení centrálního nervového systému se kromě metastáz podílejí také paraneoplastické projevy a nežádoucí účinky onkologické léčby.

Klasické léčebné modality

Léčba mozkových nádorů zahrnuje tři hlavní součásti. Neurochirurgické odstranění co největší masy nádoru, radioterapie (RT) – fotonové nebo protonové záření, me-

dikamentózní protinádorová léčba. Využití jednotlivých typů léčby se řídí bližší charakteristikou nádoru, jeho lokalizací, klinickým stavem a další morbiditou nemocného. Neurochirurgická léčba je problematikou přesahující rámec tohoto sdělení. Léčba zářením a medikamentózní léčba jsou pro jednotlivé druhy nádorů přesně definovány a aktualizovány Českou onkologickou společností (ČOS) JEP v dokumentu Modrá kniha ČOS. Poslední, 27. aktualizace z 13. 3. 2021 (Kiss et al., 2021). Všechny součásti léčby se dynamicky rozvíjejí, významný je i pokrok v oblasti medi-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Polívka, CSc., polivka@fnplzen.cz
Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(3): 206–211
Článek přijat redakcí: 21. 3. 2021
Článek přijat k publikaci: 26. 5. 2021

kamentózní. Stručně zmíníme důvody této skutečnosti. Rozhodující význam má výzkum v oblasti onkogeneze, maximálně podrobná charakteristika nádorů, vývoj nových léků a jejich začleňování do léčebných postupů.

Nádorové biomarkery a význam integrované diagnostiky nádorů CNS

V roce 1994 byla popsána specifická chromozomální aberace oligodendroglálních nádorů – kodelece 1p/19q. Je považována za první biomarker mozkových nádorů (Reifenberger et al., 1994). Dalším velmi důležitým biomarkerem jsou mutace genu izocitrát dehydrogenázy 1 nebo 2 (IDH1/2). Tyto mutace se vyskytují často u nízkostupňových gliomů, jen zřídka u glioblastomů – tehdy se obvykle jedná o sekundární glioblastomy mladších jedinců. Bylo zprvu empiricky zjištěno, že výskyt těchto biomarkerů je spojen s příznivější prognózou nemocných na rozdíl od nemocných s „IDH-wild type“ nízkostupňovými gliomy. Ty jsou méně časté, ale mají výrazně horší prognózu. Například IDH-wild type anaplastický astrocytom má velmi podobné biologické chování a prognózu jako primární glioblastom. Dosud platné 4. vydání klasifikace nádorů CNS zohledňuje tyto rozdíly zavedením jednotek respektujících IDH mutační status (např. difuzní astrocytom IDH-mutovaný a difuzní astrocytom IDH-wildtype; analogicky pro anaplastický astrocytom a glioblastom) (Louis et al., 2016). Přípravované 5. vydání WHO klasifikace půjde pravděpodobně ještě dále rozdělením astrocytomů s IDH mutací na stupeň II–IV, kdy stupeň III odpovídá původnímu anaplastickému astrocytomu s IDH mutací a stupeň IV nahrazuje původní glioblastom s IDH mutací. Termín glioblastom se již nebude používat pro IDH mutované astrocytární gliomy vzhledem k biologicky odlišnému chování od mnohem běžnějších glioblastomů IDH-wild type. Dalším biomarkerem vysokostupňových gliomů je metylace promotoru genu MGMT. Gen produkuje metyl-guanin-metyl-transferázu, která je schopna reparovat nádorovou tkáň poškozenou alkylačním cytostatikem (např. temozolomidem, používaným jako základní chemoterapeutický lék u těchto nádorů). Pokud je gen normálně aktivní, účinnost

temozolomidu je nízká, pokud je promotor genu metylován, účinnost temozolomidu je vyšší. Metylace promotoru MGMT může být využita jako prediktivní biomarker pro monoterapii temozolomidem u starších nemocných (nad 70 let) a nemocných s dalšími nepříznivými prognostickými faktory, kteří by špatně tolerovali kombinovanou chemo-radioterapii (Malmström et al., 2012; Wick et al., 2012).

Původní mezinárodní klasifikace mozkových nádorů (Louis et al., 2007) byla založena na histologicko-patologické charakteristice jednotlivých nádorů. V roce 2016 došlo k úpravě klasifikace (Komori, 2017; Louis et al., 2016), která zahrnuje kromě histopatologie také různé molekulárně genetické biomarkery, včetně výše jmenovaných. Kombinace obou metod – tzv. integrovaná diagnostika nádorů CNS (histopatologie a molekulární biologie) umožňuje přesněji vymezit jednotlivé typy nádorů. Podrobně byla problematika biomarkerů a úprava mezinárodní klasifikace nádorů v naší literatuře popsána v roce 2017 (Polívka et al., 2017). Stanovení biomarkerů v nádorové tkáni se stalo standardním postupem také pro nádory CNS a má svoje místo rovněž v rozhodnutí o onkologické léčbě.

Rozvoj výzkumu nádorové problematiky je velmi dynamický, jsou nacházeny a studovány další molekulární biomarkery, které dále upřesňují klasifikaci nádorových entit. O přiblížení těchto nových biomarkerů klinické praxi a maximální aktualizaci WHO klasifikace se snaží mezinárodní konsorcium cIMPACT-NOW (The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy – not official WHO), které publikovalo již sedm dodatků (Louis et al., 2017). Aktuální doporučení pro diagnostiku a léčbu difuzních gliomů „EANO guidelines“ vydané Evropskou neuroonkologickou asociací (European Association of Neuro-Oncology – EANO) bylo elektronicky publikováno v prosinci 2020 a vydáno tiskem v březnu 2021 (Weller et al., 2021). Kromě základních výše uvedených biomarkerů pracuje také s dalšími, jako například ztráta nukleární exprese ATRX, mutace H3.3 K27M, mutace H3.3 G34R/V, homozygotní delece CDKN2A/CDKN2B, amplifikace EGFR, mutace promotoru TERT, +7/-10 cytogenetické změny, mutace BRAFV600E. Podrobnější charakteristika

uvedených biomarkerů a možnosti experimentální léčby cílené na ovlivnění přesně určených patologických procesů přesahují rámec tohoto sdělení (Kristensen et al., 2019). EANO doporučuje stanovovat biomarkery v nádorové tkáni ze dvou hlavních důvodů: 1) maximálně přesná specifikace nádoru, 2) možnost cíleného, personalizovaného léčebného ovlivnění.

Klinické studie, které ovlivnily léčebné postupy gliomů

Krátce zmíníme výstupy několika klinických studií s rozhodujícím již historickým významem pro další léčebný postup. Jako první je to Stuppova klinická studie prokazující účinnost temozolomidu u glioblastomu. Je zajímavé, že rozdíl mediánu celkového přežití byl pouhé tři měsíce ve skupině temozolomidem léčené. MGMT ani IDH tehdy nebyly zkoumány (Stupp et al., 2005).

Dvě klinické studie srovnávající skupinu pacientů s oligodendrogliomy a oligoastrocytomy (v době zahájení studií ještě termín oligoastrocytom byl běžně používán) léčenými neurochirurgickým odstraněním nádoru s následným ozářením a adjuvantní chemoterapií kombinací prokarbazin, nitrosourea-carmustin, vincristin (PCV) nebo s adjuvantní chemoterapií PCV a následnou chemoterapií, v obou studiích se skupinou nemocných bez chemoterapie. Mutace IDH nebyla primárně zkoumána. Přibližně sedm prvních let sledování byly studie považovány za negativní, když chemoterapie nepřinášela podstatnější benefit. Teprve v delším sledování byl pozorován rozdíl celkového přežití (OS) – přibližně o sedm let ve prospěch skupiny léčené PCV oproti skupině bez chemoterapie u nemocných s nádory pozitivními na kodelecí 1p/19q (Cairncross et al., 2013; van den Bent et al., 2013).

Studie zkoumající účinek RT a adjuvantní chemoterapie PCV na období do progresu nádoru (PFS) a OS u nemocných s nízkostupňovými gliomy (věk nižší než 40 let s reziduálním pooperačním radiografickým nálezem – partiální resekce nebo biopsie, a věk vyšší než 40 let po jakémkoli operačním zásahu; skupina s RT a skupina s RT+PCV). Byl prokázán pozitivní účinek na PFS i OS u kombinované léčby RT+PCV oproti samotné RT (Shaw et al., 2012; van den Bent, 2014).

Výsledky uvedených studií prokazují nutnost aktivního přístupu k léčbě oligodendrogliomů i nízkostupňových astrocytomů, tedy mezi primárními mozkovými nádory čteně zastoupené skupiny tzv. „low grade glioma“, přinášejí podstatnou změnu myšlení, eliminaci vyčkávání (postupu „wait and see“). V naší odborné literatuře byla problematika přehledně popsána již v letech 2014 a 2016 (Polivka et al., 2016, 2014) a v minimonografii Konečné a Netuky v roce 2020 (Konecna et Netuka, 2020). Léčebné strategie plynoucí z výsledků těchto studií byly začleněny do Modré knihy ČOS jako léčebné standardy.

U nově diagnostikovaných či rekurentních glioblastomů je v EU a USA nově schválena antimitotická léčba tumor-treating fields (TTF) na podkladě výsledků studie EF-14 (Stupp et al., 2017). Systém používá střídavá elektrická pole nízké intenzity střední frekvence neboli „pole léčící nádory“ (TTF), jež mají potenciál selektivně zničit či zpomalit růst rychle se dělících buněk – zabrání vzniku mitotického vřeténka a podporují rozpad buněčné membrány během cytokineze. Pole jsou aplikována individuálně dle uložení tumoru zobrazeného magnetickou rezonancí.

Problematika primárních lymfomů CNS

Uvádíme ji zde maximálně stručně. Jedná se o problematiku především hematonekologickou, ale důvodem je opět zdůraznění aktivního přístupu, v tomto případě věcného i časového. Incidence lymfomů stoupá vzhledem ke stoupajícímu procentu imunokompromitované populace. Jedná se o malignitu difúzně postižující CNS. Příznaky jsou proto zpočátku často nespecifické a obvykle až výraznější koncentrace nádorových struktur do určitých lokalizací způsobí ložiskové příznaky a/nebo jsou zobrazitelné v CT/MR vyšetření. Vzhledem k difúznímu postižení CNS NCH odstranění masy nádoru není indikované až na výjimky (lokalizace působící hydrocefalus nebo útlak vitálně důležitých kmenových struktur).

Léčebný postup jako u dalších hematologických malignit zahrnuje agresivní onkologickou léčbu vysokou dávkou obvykle kombinované chemoterapie a následnou pokračující chemoterapii, toto v kombinaci

s radioterapií. Prognóza adekvátně léčených je závislá na věku, celkovém stavu nemocných (Karnofského skóre), léčbě a její toleranci. Na lymfom je nutno již z anamnézy a klinického nálezu myslet a další diagnostiku realizovat bez časové prodlevy, obrazně obdobně jako nelze připustit prodlevu v péči o ikty. Tedy bezodkladně MR, biopsie a v nejkratším možném čase zahájení léčby. Urgentní přístup eliminuje kortikoterapii, která znesnadňuje diagnostiku, avšak která je nutnou součástí již cílené agresivní léčby. Urgentní přístup může zahrnovat i vyšetření likvoru včetně cytoflowmetrie, ale výtěžnost je relativně nízká a vyšetření likvoru by nemělo zpomalit diagnostický proces (Ferreri et al., 2019; Fox et al., 2019; von Baumgarten et al., 2018).

Problematika metastatického postižení CNS

Tvorba vzdálených metastáz je jeden ze základních atributů nádorů (Hanahan et Weinberg, 2011). Metastázy různých solidních nádorů do CNS se vyskytují až 9× častěji než primární zhoubné mozkové nádory (Lassman et DeAngelis, 2003). Pokrok v diagnostice a protinádorové léčbě umožňuje delší dobu přežití mnoha nádorů různých lokalizací, a tím větší čas k jejich metastazování do CNS. Zvyšující se prevalence nádorů odpovídá i narůstající prevalence mozkových metastáz (Nayak et al., 2012). Nejčastějšími zdroji metastáz CNS jsou plicní karcinom (48 %), karcinom prsu (15 %), melanom (10 %) a karcinom ledvin (5–10 %). Plicní karcinom metastazuje do CNS v 10–30 %, karcinom prsu v 10–15 %, avšak melanom stadia 4 více než v 60 % (Leone et Leone, 2015; Sandru et al., 2014). Doporučuje se zahájit léčbu neurochirurgickou resekci či stereotaktickým ozářením metastáz Leksellovým gama nožem. Medikamentózní léčba vychází ze dvou prokázaných předpokladů. Průnik léků je lépe umožněn částečně poškozenou hematoencefalickou bariérou oproti primárním nádorům CNS a chemosenzitivita primárních nádorů a metastáz je obdobná (Chamberlain et al., 2017).

Metastázy plicních karcinomů

Základní dělení plicních karcinomů zahrnuje dva typy nádorů – malobuněčný (SCLC)

z neuroendokrinních buněk a nemalobuněčný (NSCLC) plicní karcinom, zahrnující převážně subtypy z velkých skvamózních buněk a adenokarcinom (Herbst et al., 2008). Primárním řešením vícečetných metastáz u SCLC je radioterapie, v případě limitovaného počtu metastáz stereotaktická radiochirurgie Lexellovým gama nožem (Le Pechoux et Levy, 2020). SCLC sice vykazuje chemosenzitivitu, avšak u metastáz v CNS je radioterapie kombinovaná s chemoterapií málo účinná (Reveiz et al., 2012). NSCLC byl považován za chemorezistentní. V posledních letech však dochází k pokroku v léčbě NSCLC pomocí cílených léčiv zasahujících pouze mutace určitých onkogenů specifických pro tyto nádory. Jedná se o nízkomolekulární inhibitory tyrosinkinázy – například mutovaného receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Zatímco zpočátku používané malé molekuly erlotinib a gefitinib neměly u metastáz CNS v kombinaci s radioterapií větší léčebný efekt než radioterapie samotná (Dempke et al., 2015), osimertinib má prokázán efekt a menší nežádoucí účinky (Soria et al., 2018). Dalšími novými léky jsou crizotinib a alectinib. Tyto nízkomolekulární tyrosinkinázové inhibitory jsou účinné u různých tumorů včetně NSCLC vykazujících onkogenní genové fúze EML4 a ALK (Shaw et al., 2013). Dalším lékem ze skupiny moderní protinádorové imunoterapie (ovlivňující kontrolní body imunitní reakce – tzv. checkpoint inhibitory) je pembrolizumab – monoklonální protilátka blokující PD-1. Užívá se cíleně u tumorů včetně NSCLC vykazujících nadměrnou sekreci PD-1 (Mok et al., 2019).

Metastázy karcinomu prsu

Léčba metastáz CNS zahrnuje radioterapii, chirurgickou resekci a chemoterapii. Chemoterapie metastáz je shodná s chemoterapií základního tumoru. Ta v posledních 20 letech doznala změn a v klinických studiích jsou zkoušeny nové druhy léků. Chemoterapie se řídí podle specifických biomarkerů (Slamon et al., 2001). HER-2/neu – silný onkogen z rodiny EGFR, který je zvýšeně exprimován přibližně u 30 % karcinomů prsu, lze cíleně ovlivnit kombinací léků tucatinib, trastuzumab a capecitabin (Rick et al., 2019). Dalším lékem je lapatinib, inhibitor tyrosinkinázy z rodiny EGFR, zahrnující i HER-2/neu, který v kombinaci s capecitabinem

sníží o více než 50 % objem mozkových metastáz (Bachelot et al., 2013).

Metastázy melanomu

Péče o nemocné s mozkovými metastázami melanomu je příkladem enormního rozvoje současné medicíny. Největší morbidita melanomů je způsobena metastázami do CNS a ty zároveň znamenají nejhorší prognózu melanomu. Radioterapie včetně stereotaktické radiochirurgie a neurochirurgické odstranění metastáz mají účinek jen u 5 % nemocných, celková doba přežití při standardní léčbě je prodloužena o tři měsíce. V posledních letech je snaha ovlivnit imunitní odpověď organismu s cílem brzdit nebo eliminovat progresi nádoru. Prvním užívaným lékem byl interferon, jehož účinek je slabý. Novými léky ze skupiny checkpoint inhibitorů používanými u melanomu jsou inhibitory CTLA-4 ipilimumab a inhibitory PD-1 nivolumab a pembrolizumab. Jako příklad lze uvést multicentrickou klinickou studii (137 center, 21 zemí) NCT01844505 sledující účinnost ipilimumabu, nivolumabu a kombinace obou léků u více než 300 nemocných s pokročilým melanomem v každé větví. Zatímco po 36 měsících léčby bylo celkové přežití u ipilimumabu 34 % a u nivolumabu 52 %, největší efekt léčby byl ve skupině nemocných léčených kombinací nivolumabu a ipilimumabu, a sice 58 % přeživších tři roky (Goldberg et al., 2016; Kluger et al., 2019; Wolchok et al., 2017). Dalšími léky jsou tyrozinkinázové BRAF inhibitory (vemurafenib, dabrafenib). Jsou indikovány u pacientů s metastatickým postižením melanomem a pozitivní mutací genu BRAF V600. Skupina 12 odborníků z Německa a Rakouska publikovala v roce 2020 doporučení pro interdisciplinární spolupráci v diagnostice a léčbě mozkových metastáz melanomu (Vaddepally et al., 2020). Jde o text shrnující dosavadní vědecké poznatky a léčebné možnosti čítající 130 literárních zdrojů. Dělí nemocné do čtyř

skupin podle četnosti metastáz, metastazování pouze do CNS a zároveň do jiných orgánů a uvádí vhodné postupy. Při využití kvalitního managementu a maxima současných léčebných možností je terapeutická odpověď až v 55–58 % případů.

Metastázy karcinomu ledviny

U renálního karcinomu bývají nejčastěji metastázy solitární, proto při mozkové metastáze je na prvním místě indikována neurochirurgická resekce. V systémové léčbě generalizovaného renálního karcinomu lze v závislosti na stanovené prognostické skupině využít rovněž antiangiogenní multikinázové inhibitory (sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozatinib), imunoterapii (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) a také jejich vzájemné kombinace (pembrolizumab + axitinib, avelumab + axitinib) (Kiss et al., 2021). Postupně je prokazována efektivita těchto léčiv také u pacientů s mozkovými metastázami renálního karcinomu (Kotecha et al., 2021).

Nežádoucí účinky onkologické léčby

Nežádoucí, obvykle neurotoxické účinky klasické chemoterapie a radioterapie jsou známy a nejsou předmětem tohoto sdělení. Rozšiřující se arzenál nových cílených protinádorových léků a zejména protinádorové imunoterapie přináší také jejich vedlejší účinky, které negativně ovlivňují nervový systém.

Kolektivy odborníků byly vytvořeny podrobné manuály pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků checkpoint inhibitorů PD-1 a PD-L1. Nežádoucí účinky jsou děleny podle závažnosti do čtyř stupňů a v každém stupni je konkrétnímu nežádoucímu účinku přiřazen léčebný postup. Ten u vyšších stupňů obsahuje okamžité přerušování léčby checkpoint inhibitory, podání kortikosteroidů, případně IVIG v dávce 2 g/kg nebo plazmaferézu. Jedná se o postižení kožní, gastrointestinální, jaterní, plicní, endokrinní, muskuloskeletální, ledvin-

né, neurologické, hematologické, kardiologické a oční. S neurologickou symptomatologií jsou těsně spjaty nežádoucí účinky endokrinní (hyperthyroidismus, hypothyroidismus, adrenerní nedostatečnost, hypophysitis) a muskuloskeletální (arthritis, myositis, polymyalgia-like syndrom). Neurologické nežádoucí účinky mohou být myasthenia gravis, syndrom Guillain-Barré, periferní a autonomní neuropatie, aseptická meningitis, encefalitis i transverzální myelitis (Brahmer et al., 2018; Puzanov et al., 2017). Konkrétně v případě středně závažných nežádoucích účinků je třeba zvážit prednisolon 0,5–1 mg/kg, u těžkých 1–2 mg/kg či i. v. ekvivalent, u myasthenia gravis a syndromu Guillain-Barré plazmaferézu či i. v. imunoglobuliny v dávce 2 g/kg (Haanen et al., 2017). Podstatné je možný výskyt a charakter nežádoucích účinků léčby znát a při jejich výskytu včas a správně zasáhnout.

Take home message

- Glioblastom zůstává fatální diagnózou, avšak sekundární glioblastom má příznivější prognózu.
- Změna v přístupu k léčbě nízkostupňových gliomů přináší nemocným roky života navíc.
- Časový faktor je důležitý v diagnostice i léčbě nejen u lymfomů.
- Výzkum nových protinádorových léků je enormní a léky se postupně dostávají do praxe.
- Je nutno změnit pohled na metastázy CNS – mnohé jsou a nepochybně budou léčitelné.
- Nové účinné protinádorové léky mohou mít nové nežádoucí účinky na NS, je nutno je znát.

Podporováno projektem Institucionálního výzkumu MZČR – FNPI, 00669806 a Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres Q39).

LITERATURA

1. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, Jimenez M, Le Rhun E, Pierga JY, Gonçalves A, Leheut M, Domont J, Gutierrez M, Curé H, Ferrero JM, Labbe-Devilliers C. 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: 64–71. [https://doi.org/10.1016/S1473-0245\(12\)70432-1](https://doi.org/10.1016/S1473-0245(12)70432-1).

2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakraborty J, Leigh NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reicher CA, Santomaso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA. National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint

Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2018; 36: 1714–1768. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>

3. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013; 31: 337–343. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2674>

4. Chamberlain MC, Baik CS, Gadi VK, Bhatia S, Chow LQM. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. *Neuro-Oncol.* 2017; 19: i1–i24. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now197>.
5. Dempke WCM, Edwardsen K, Lu S, Reinmuth N, Reck M, Inoue A. Brain Metastases in NSCLC – are TKIs Changing the Treatment Strategy? *Anticancer Res.* 2015; 35: 5797–5806.
6. Ferreri AJM, Holdhoff M, Nayak L, Rubenstein JL. Evolving Treatments for Primary Central Nervous System Lymphoma. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet.* 2019; 39: 454–466. https://doi.org/10.1200/EDBK_242547.
7. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011; 22: 1–6, v. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.08.007>.
8. Fox CP, Phillips EH, Smith J, Linton K, Gallop-Evans E, Hemmaway C, Auer DP, Fuller C, Davies AJ, McKay P, Cwynarski K, British Society for Haematology Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2019; 184: 348–363. <https://doi.org/10.1111/bjh.15661>.
9. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Szolnoki M, Tsiouris AJ, Cohen J, Vortmeyer A, Jilaveanu L, Yu J, Hegde U, Speaker S, Madura M, Ralabate A, Rivera A, Rowen E, Gerrish, H, Yao X, Chiang V, Kluger HM. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 976–983. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30053-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30053-5).
10. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol., ESMO Updated Clinical Practice Guidelines* 2017; 28: iv119–iv142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>.
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
12. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1367–1380. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0802714>.
13. Kiss I, a kol. n.d. *Modrá kniha České onkologické společnosti, 27. aktualizace, 2021. Masarykův onkologický ústav, Brno, 978–80–86793–51–1.*
14. Kluger HM, Chiang V, Mahajan A, Zito CR, Szno, M, Tran T, Weiss SA, Cohen JV, Yu J, Hegde U, Perrotti E, Anderson G, Ralabate A, Kluger Y, Wei W, Goldberg SB, Jilaveanu LB. Long-Term Survival of Patients With Melanoma With Active Brain Metastases Treated With Pembrolizumab on a Phase II Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2019; 37: 52–60. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00204>.
15. Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 2017; 57: 301–311. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0010>.
16. Konecna D, Netuka D. Difúzní nízkostupňové gliomy. *Ceska Slov. Neurol. Neurochir.* 2020; 83: 467–488. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2020467>.
17. Kotecha RR, Flippot R, Nortman T, Guida A, Patil S, Escudier B, Motzer RJ, Albiges L, Voss MH. Prognosis of Incidental Brain Metastases in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 2021; 19: 432–438. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7634>.
18. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2019; 30: 1265–1278. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz164>.
19. Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases. *Neurol. Clin.* 2003; 21: 1–23, vii. [https://doi.org/10.1016/S0733-8619\(02\)00035-X](https://doi.org/10.1016/S0733-8619(02)00035-X).
20. Le Pechoux C, Levy A. Radiosurgery in Patients With Small Cell Lung Cancer With Brain Metastases: A Call for Prospective Evidence. *JAMA Oncol.* 2020; 6: 1037–1038. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1245>.
21. Leone JP, Leone BA. Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Exp. Hematol. Oncol.* 2015; 4: 33. <https://doi.org/10.1186/s40164-015-0028-8>.
22. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, Paulus W, Perry A, Reifenberger G, Figarella-Branger D, Wesseling P, Batchelor TT, Cairncross JG, Pfister SM, Rutkowski S, Weller M, Wick W, von Deimling A. Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2017; 133: 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1646-X>.
23. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2007; 114: 97–109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>.
24. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2016; 131: 803–820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
25. Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R, Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTS). Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 916–926. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70265-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70265-6).
26. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G, Srimuninimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G. KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 2019; 393: 1819–1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
27. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr. Oncol. Rep.* 2012; 14: 48–54. <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0203-y>.
28. Polivka J, Polivka J, Rohan V, Priban V. Aktuální pohled na management nízkostupňových gliových nádorů centrálního nervového systému. *Ceska Slov. Neurol. Neurochir.* 2016; 79: 534–540. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2016534>.
29. Polivka J, Polivka J, Rohan V, Priban V. Anaplastické oligodendrogliomy – nadešel čas pro personalizovanou medicínu? *Ceska Slov. Neurol. Neurochir.* 2014; 77: 428–434.
30. Polivka J, Řepík T, Holubec L, Polivka J. Klasifikace nádorů centrálního nervového systému – WHO 2016 Update. *Čes. Slov. Neurol. Neurochir.* 2017; 80/113: 353–356. <https://doi.org/10.14735/amcsnn2017353>.
31. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS. Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J. Immunother. Cancer* 2017; 5: 95. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0300-z>.
32. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am. J. Pathol.* 1994; 145: 1175–1190.
33. Revez L, Rueda JR, Cardona AF. Chemotherapy for brain metastases from small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007464. 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007464.pub2>.
34. Rick JW, Shahin M, Chandra A, Dalle Ore C, Yue JK, Nguyen A, Yagnik G, Sagar S, Arfaie S, Agbi MK. Systemic therapy for brain metastases. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2019; 142: 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.07.012>.
35. Sandru A, Voinea S, Panaitescu E, Blidaru A. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma. *J. Med. Life* 2014; 7: 572–576.
36. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Rieley, GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2385–2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.
37. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, Barger, GR, Brown, PD, Gilbert MR, Mehta MP. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3065–3070. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.8598>.
38. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 783–792. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>.
39. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray, JE, Lee, SM, Hodge, R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS. FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
40. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer, RC, Ludwin, SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross, JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
41. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idbaih A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran, D., Brem, S, Hottlinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinber U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 2306–2316. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>.
42. Vaddepally RK, Kharel P, Pandey R, Garje R, Chandra AB. Review of Indications of FDA-Approved Immune Checkpoint Inhibitors per NCCN Guidelines with the Level of Evidence. *Cancers* 2021; 12. <https://doi.org/10.3390/cancers12030738>.
43. van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro-Oncol.* 2014; 16: 1570–1574. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou297>.
44. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre, JY, Bernsen HJJA, Fenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Enting RH, French PJ, Dinjens WNM, Veitch CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T, Hoang-Xuan K. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013; 31: 344–350. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2229>.

45. von Baumgarten L, Illerhaus G, Korfel A, Schlegel U, Dectert M, Dreyling M. The Diagnosis and Treatment of Primary CNS Lymphoma. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 2018; 115: 419–426. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0419>.
46. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffiotti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021; 18: 170–186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>.
47. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkha G, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M. NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 707–715. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70164-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70164-X).
48. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci P, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Hagan J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhore R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1345–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>.
49. Zdravotnická ročenka České republiky 2018 – ÚZIS ČR [WWW Document], n.d. URL <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8280> (accessed 3. 12. 21).