

Současný stav a perspektivy léčby mozkových metastáz

MUDr. Markéta Pospíšková, MUDr. Milan Kohoutek, MUDr. Michaela Zábojníková

Oddělení radiační onkologie, KOC KNTB a. s., Zlín

Mozkové metastázy jsou nejčastější intrakraniální malignitou. Incidence se zvyšuje díky zlepšení zobrazovacích metod, časně detekci, ale hlavně díky vyššímu efektu systémové léčby nádorových onemocnění vedoucí k vyššímu výskytu metastáz mimo primární lokalitu. Medián přežití u pacientů s mozkovými metastázami je bez léčby 1 měsíc, terapie kortikosteroidy může prodloužit medián z jednoho měsíce na 2 měsíce a radioterapie až na 3–6 měsíců. Zlatým standardem je ozáření celé mozkovny (WBI), v posledních 20 letech se začalo u solitárních lézí využívat neurochirurgie, stereotaktické radiochirurgie a stereotaktické radioterapie, které vedou k prodloužení mediánu přežití až k 16 měsícům. Cílem sdělení je přehledně shrnout možnosti terapie mozkových metastáz s důrazem na nezbytný multidisciplinární přístup.

Klíčová slova: mozkové metastázy, ozáření celé mozkovny, stereotaktická radiochirurgie, stereotaktická radioterapie.

Current status and perspectives of treatment for brain metastases

Brain metastases are the most common intracranial neoplasms. The incidence of brain metastases is rising due to earlier detection, more effective imaging modalities and more effective treatment of systemic disease. The median survival of these patients is without treatment one month, corticosteroids can extend median survival to 2 months and radiotherapy to 3–6 months. The gold standard was WBI, but in the last 20 years are most often used stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy and neurosurgery for solitar lesions with improving median survival to 16 months. The goal of my work is to review important treatment modalities in patients with brain metastases with multidisciplinary approach.

Key words: brain metastases, whole brain irradiation, stereotactic radiosurgery, stereotactic radiotherapy.

Neurol. pro praxi 2011; 12(5): 348–351

Seznam zkratk

BBB – hematoencefalická bariéra
CR – complete response
MRI – magnetická rezonance
NHL – nehodgkinský lymfom
PET – pozitronová emisní tomografie
PR – partial response
SR – stereotaktická radioterapie
SRS – stereotaktická radiochirurgie
TLD – tumor letální
WBI – ozáření celé mozkovny – whole brain irradiation

Díky pokroku v diagnostice a léčbě nádorových onemocnění vedoucí k prodloužení přežití pacientů, dochází k nárůstu výskytu metastáz mimo primární lokalitu tumoru. Mozkové metastázy se vyskytují až u 20–40 % dospělých pacientů s maligním onemocněním, v sekčních materiálu jsou zaznamenány až v 50 % případů pacientů s generalizovaným nádorovým onemocněním (Nestrašil, 2005; Šimonová a Liščák, 2009; Šlampa a kol., 2007). U dětských pacientů s metastatickými solidními nádory je postižení mozku vzácné. Asi 60–70 % metastáz postihuje mozek, naproti tomu postižení leptomening,

kalvy či dury je méně časté, v autopsii kolem 7 %, naopak u leukémií a NHL (nehodgkinský lymfom) je infiltrace mening častá (Nestrašil, 2005). Vyšší tendence k metastazování do mozku je pozorováno u melanomů 75 %, testikulárních nádorů 60 % a karcinomů plic 35 % (Nestrašil, 2005). Vzhledem k vyššímu výskytu bronchogenního karcinomu v populaci jsou nejčastěji nalézány mozkové metastázy plicního origa (až v 50 %), u žen dominují nádory prsu (až 20 %). Dále jsou časté metastázy melanomu, karcinomu ledviny a nádorů gastrointestinálního traktu. Šíření nádorových buněk do CNS je hematogenní (arteriální cestou nebo venózní cestou mozkových žilních plexů), přímý přestup tumoru z místa primární lokalizace, neurální či perineurální propagace, migrace podél perivaskulárních prostor (Fadrus a kol., 2010; Jančálek a kol., 2004; Nestrašil, 2005; Šimonová a Liščák, 2009; Šlampa a kol., 2009). Intrakraniální metastázy jsou desetkrát častější než primární mozkové tumory. Predilekční oblast tvoří rozhraní bílé a šedé hmoty, kde nejčastěji dochází k depozici „tumorózních mikroembolů“, zejména v interteritoriálních oblastech jednotlivých povodí mozkových tepen – tzv. watershed vascular regions (Jančálek a kol., 2004; Nestrašil, 2005). Dvě třetiny se vyskytují supratentoriálně,

třetina v zadní jámě, z toho 90 % v mozečku a asi jen 10 % v mozковém kmeni. Infratentoriální výskyt metastáz je častější u karcinomů prsu, kolorektálních karcinomů a tumorů z oblasti malé pánve. Projevy krvácení do ložisek jsou typické pro metastázy karcinomu ledviny a melanomu (Fadrus a kol., 2010; Jančálek a kol., 2004; Nestrašil, 2005; Šimonová a Liščák, 2009; Šlampa a kol., 2007). Přibližně u 10 % pacientů je metastatické postižení mozku prvním projevem generalizovaného onemocnění, v tomto případě je pak nejčastějším primem bronchogenní karcinom, karcinom ledviny nebo kolorektální karcinom.

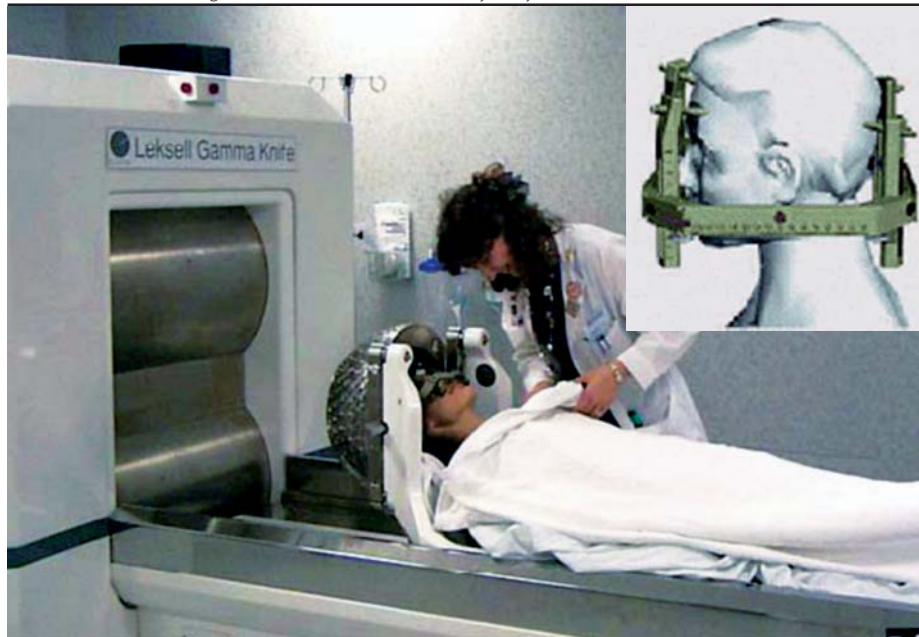
Klinické příznaky mozkových metastáz vznikají v důsledku lokálního poškození mozkové tkáně anebo zvýšeného nitrolebního tlaku. Z počátečních příznaků je nejčastější motorický deficit (68 %), bolest hlavy (53 %), zvracení, kognitivní deficit (31 %), městnavá papila (26 %), ataxie (20 %), epileptické záchvaty (15 %). Mnohočetné mozkové metastázy mohou imitovat demenci (Nestrašil, 2005). Celkové příznaky jsou hlavně způsobeny nitrolební hypertenzí. Bolest hlavy se vyskytuje zejména u metastáz infratentoriální lokalizace až u 80–85 % pacientů, u supratentoriální lokalizace jen u jedné třetiny. Zvracení se objevuje až u jedné třetiny nemocných a obvykle

souběžně s bolestí hlavy, může být náhlé, bez nauzey, často po ránu (Nestrašil, 2005). Městinavá papila se vyskytuje nejčastěji u lézí infratentoriálních. Epileptické záchvaty jsou nejčastěji projevem supratentoriálních lézí. Jako první příznak se vyskytují u 15–20% pacientů, u 10% se vyvinou v dalším průběhu (Fadrus a kol., 2010; Nestrašil, 2005). Při supratentoriální lokalizaci je nejčastější senzomotorický deficit, poruchy řeči a kognitivních funkcí. U infratentoriálních lézí dominují příznaky v rámci mozečkové a kmenové symptomatologie s parézami hlavových nervů. Psychické změny vznikají následkem nitrolební hypertenze či dysfunkcí určitých mozkových struktur. Může se jednat o změny osobnosti, pseudoeuforické jednání, apatie, bradypsychie, snížení intelektových schopností, změny povahy, pokles pracovní výkonnosti, přecitlivělost. Fokální příznaky souvisí s lokalizací léze.

Diagnostika: rtg lbi má již jen omezený diagnostický význam, může poskytnout informace o kostních změnách (nepřímé známky zvýšeného nitrolebního tlaku jsou zmnožené impressiones digitae, rozšíření lebních švů, roztláčení sella turcica) a případné kostní destrukci. EEG představuje standardní vyšetření, všechny kortikální léze totiž generují elektrofyziologické změny, většina vykazuje ložiskovou abnormalitu. Počítačová tomografie (CT) umožní přesnější lokalizaci lézí, především po přidání kontrastní látky ozřejmí vztah k okolním strukturám, určí velikost lézí a jejich charakter. Umožňuje 3D rekonstrukci s neinvazivním zobrazením cévního řečiště. Magnetická rezonance (MRI) má pro detekci mozkových metastáz vyšší přesnost než CT a je proto diagnostickou metodou volby. V současné době jsme schopni detekovat na MRI léze o průměru okolo 3 mm, usnadňuje to hlavně doprovodná edematózní reakce v okolí lézí. Další možností detekce metastáz je pozitronová emisní tomografie (PET), tady se metastázy zobrazují jako ložiska s vysokou akumulací 18-fluorodeoxyglukózy. PET umožňuje detekci lézí nad 10 mm. Podobně jako SPECT MRI je vhodný na rozlišení lokálních recidiv od pozdních poradiačních změn. Není-li znám primární zdroj nádorového onemocnění a dostupná vyšetření včetně celotělového vyšetření PET nevedou k jeho odhalení, lze indikovat stereotaktickou biopsii k histologické verifikaci mozkové patologické léze (po předchozím provedení angiografického vyšetření). U podezření na leptomeningeální rozsev je metodou volby MRI a lumbální punkce.

Terapie mozkových metastáz zahrnuje podpůrnou léčbu kortikosteroidy, antikonvul-

Obrázek 1. Leksellův gama nůž, fixace stereotaktických systémů invazivní



ziv, antikoagulancii a definitivní terapii, kterou představuje neurochirurgie, stereotaktická radiochirurgie, radioterapie celé mozkovny a stereotaktická radioterapie. Omezeně se využívá chemoterapie, cílená léčba a ojediněle intersticiální brachyterapie. Většina pacientů je léčena kombinací daných modalit. Rozhodnutí o terapeutickém postupu by mělo být v multidisciplinárním týmu (neurolog, neurochirurg, onkolog, raditerapeut) na základě věku pacienta a jeho funkčního stavu s ohledem na typ primárního tumoru, extrakraniální rozsah onemocnění, předchozí terapii a počet mozkových lézí.

Onkologickou léčbu lze rozdělit na radikální (s kurativním záměrem) a paliativní. Cílem radikální léčby je pokud možno kompletní regrese léze. Při užití radioterapie se aplikují vyšší dávky (tumor letální – TLD) a je akceptována i vyšší akutní toxicita léčby. Cílem paliativní léčby není kompletní zničení tumoru, ale zmenšení tumoru s cílem zlepšení či vymizení neurologických příznaků a zkvalitnění života nemocného. Užívají se pak dávky nižší než tumor letální – zhruba 2/3 TLD.

Kortikosteroidy hrají významnou roli v terapii mozkových metastáz a samotné vedou k prodloužení přežití pacienta o jeden měsíc. Jsou lékem první volby. Mají příznivý účinek na buněčné membrány, které stabilizují a příznivě tak ovlivňují jak edém, provázející mozkové metastázy, tak jeho akutní akcentaci po ozáření. Snížení edému vede ke snížení nitromozkového tlaku, a tím k vymizení nebo zmírnění neurologických symptomů. Lékem volby je Dexamethazon pro jeho minimální mineralo-

kortikoidní efekt. V úvodu léčby symptomatického onemocnění je obvykle podáván v dávce 8–16 mg 2–4x za den jako hlavní účinná léčba. Maximálního efektu je dosaženo během 24–48 hodin. U pacientů s minimálním edémem nejsou kortikoidy indikovány. Během terapie je nutno myslet na vedlejší efekty chronické medikace kortikosteroidů – diabetes mellitus (kontroly glykémie), imunosupresi (infekty močových cest, soor, pneumocystis carinii), psychózy, insomnií, hypertenzi, cushingoidní habitus, hypokalcémii, retenci sodíku atd. Steroidní myopatie je častou časnou komplikací užívání kortikosteroidů, často je uzavírána jako progresse mozkových metastáz. Vzhledem k častým vedlejším účinkům kortikosteroidů je nezbytné po počáteční léčbě redukovat dávky kortikoidů na nejnižší možnou efektivní úroveň za monitoringu příznaků nitrolební hypertenze.

Antikonvulziva jsou indikována u všech pacientů s epileptickými záchvaty, které bývají častým příznakem mozkových metastáz. Dříve preferované přípravky jako fenytoin, karbamazepiny, oxakarbamazepiny, fenobarbital indukují cytochrom 450 a mohou alterovat metabolismus protinádorové léčby a kortikosteroidů. Proto jsou vhodné spíše valproát, gabapentin, topiramát, lamotrigine. Profylaktické podávání antikonvulziv není indikováno, neomezuje výskyt epileptických záchvatů související s progresí onemocnění. Profylaktické podávání antiepileptik je navíc spojeno s vyšším výskytem nežádoucích účinků (Nguyen a DeAngelis, 2004).

Antikoagulancia je nutno zvažovat u všech generalizovaných onkologických paci-

entů. Hluboké žilní trombózy jsou totiž častou komplikací u pacientů s mozkovými mutázami (22–45 %). Lékem volby jsou nízkomolekulární hepariny.

Ozáření celé mozkovny – WBI představuje ozáření na lineárním urychlovači (6MV) či kobaltovém ozařovači, pacienti jsou fixováni termoplastickou maskou a zaměření probíhá pomocí CT simulátoru. Před érou stereotaktických metod a zlepšení chirurgických metod představovalo zlatý standard pro léčbu mozkového metastatického procesu. V dnešní době se ozáření celého mozku indikuje k ozáření mozkových metastáz malobuněčného karcinomu plic, u mnohočetné diseminace a dále v kombinaci se stereotaktickou radiochirurgií a neurochirurgií. Ozáření se provádí metodou 2 protilehlých polí. Je možné použít tři frakcionačních režimů. Standardem je dávka 30 Gy v 10 frakcích, u pacientů s předpokládaným dlouhodobějším přežitím (více než rok na základě prognostických faktorů) by měla být snížena dávka na frakci (šetřící efekt frakcionace pro zdravou mozkovou tkáň) a užívat tedy 2 Gy na frakci (40 Gy ve 20 frakcích). Naopak u pacientů s kratším předpokládaným přežitím (< 6 měsíců) užíváme akcelerované frakcionace, vyšší dávka na frakci se zkrácením doby léčby (20 Gy v 5 frakcích). Tyto dávky nepředstavují tumor letální. Medián přežití po samostatné WBI je 3–6 měsíců. Přínosem WBI je prodloužení mediánu přežití a zmírnění symptomů, ale lokální kontrola není nejlepší (0–14 % v jednom roce). WBI lze u solitárních a méněčetných lézí užít v kombinaci se stereotaktickou radiochirurgií (SRS). Po ozáření celého mozku 30 Gy v 10 frakcích je pro stereotaktickou radiochirurgii doporučena jednorázová dávka na menší ložiska do 2 cm 12–16 Gy. Dochází ke zvýšení lokální kontroly bez prodloužení přežití. Při použití kombinace WBI a SRS je nutná dostatečná pauza mezi jednotlivými metodami. Jednak musíme vyčkat dostatečného efektu po zevní RT a tím ke zmenšení ložiska a dále během této pauzy dochází k reparaci zdravé mozkové tkáně, především k úpravě hematoencefalické bariéry. Minimální pauza by tedy měla být 2 měsíce. Dávka stereotaktického ozáření musí být zredukována zhruba o 20 % (12–16 Gy).

Stereotaktická radiochirurgie (Leksellův gama nůž) představuje léčbu mozkových lézí pomocí zevního svazku ionizujícího záření, skládá se z radiační jednotky (ukrývající 201 zdrojů gama záření sbíhajících se do jednoho ohniska), se čtyřmi vyměnitelnými kolimačními helmicemi a léčebným lůžkem, Leksellova stereotaktického rámu (Leksellův koordinátový rám) a plánovací

ho systému. Koordinační systém, který je při SRS používán, je definován pomocí stereotaktického rámu, invazivně fixovaného k lebce pacienta pomocí 4 šroubů, které proniknou do lebečních kostí (lamina externa) pacienta. Přesnost invazivních systémů je kolem 1 mm. Zobrazení probíhá díky stereotaktickému indikátoru za použití fúze MRI a CT obrazu. Cílem je aplikace dostatečně vysoké dávky do cílového objemu dané velikosti, tvaru, lokalizace, za současného šetření zdravé okolní tkáně. Ve srovnání s frakcionovanou radioterapií se jedná o menší objemy, léčba je aplikována v jediné frakci a účinná dávka téměř ideálně konformně zaujímá nepravidelný objem ozařované léze. Mozkové metastázy do 3 cm jsou pro svou dobrou zobrazitelnost vhodným cílem pro stereotaktickou radiochirurgii. Tato se v posledních 20 letech stala standardem pro léčbu solitárních lézí, později se indikace rozšířila i pro vícečetné postižení (< 4 léze). Cílené ozáření mozkových metastáz splňuje kritéria kvalitní paliativní léčby, je minimálně invazivní, umožňuje ambulantní péči eventuálně krátkodobou hospitalizaci, je bez většího rizika poléčebné mortality a má nízkou incidenci komplikací. Léčebný objem zahrnuje vlastní ložisko s 1–2 mm lemem dle histologického typu primárního tumoru (infiltrace metastáz do okolí maximálně 2 mm – u sarkomů) (Šimonová a Liščák, 2009). Dávka se pohybuje od 18 do 25 Gy. Volba dávky je závislá na histologickém typu nádoru, jeho objemu, lokalizaci (tolerance okolních tkání) eventuálně dávce předchozí radioterapie. Pro metastázy v oblasti talamu a mozkového kmene nepoužíváme dávky vyšší než 18 Gy a v oblasti hemisfér do 20 Gy. Vyšší dávky se aplikují u radiorezistentních tumorů a u ložisek do 20 mm (melanom, karcinom ledviny). Dávky do 18 Gy dosahují kompletní a parciální odpovědi (CR – complete response, PR – partial response) kolem 60 %, dávky 18–24 Gy 60–90 % CR + PR. Četnost ložisek, která ještě lze indikovat k radiochirurgickému zákroku, je stále diskutovaná, stejně jako kolikrát lze léčbu opakovat u dlouhodobě přežívajících pacientů.

Stereotaktická radioterapie (Brain LAB systémy pro lineární urychlovače) využívá stejné principy lokalizace a následného ozáření cílového objemu jako stereotaktická radiochirurgie (použití invazivní i neinvazivní fixace), ale na rozdíl od Leksellova gama nože je u lineárního urychlovače jen jeden zdroj brzdného záření, který kyvem ramene lineárního urychlovače a rotací ozařovacího stolu mění místo vstupu svazku do hlavy pacienta. Základní metoda ozáření cílového objemu je provedena ozářeními v ně-

kolika nonkoplanárních izocentrických kyvech s použitím cirkulárních kolimátorů. Umožňuje ozáření většího ložiska (až 6 cm), ozáření není jednorázové, ale je zvolen optimální frakcionační režim (5 × 5 Gy nebo 5 × 2 Gy).

Léčebné komplikace po ozáření dělíme na časné, vznikající do 30 dnů po radioterapii, a pozdní. Pro vyhodnocení stupně poškození se používá RTOG škála. Akutní poradiační reakce se klinicky manifestuje akcentací edematózní reakce v okolí ložiska, vedoucí k progresi neurologických příznaků. Reaguje dobře na antiedematózní terapii (kortikosteroidy, manitol). Pozdní poradiační změny se objevují nejčastěji za 9–24 měsíců po radioterapii. Jedná se o procesy demyelinizace, atrofie mozkové tkáně, nejtěžším poškozením je radionekróza. Jejich klinické projevy jsou těžko terapeuticky ovlivnitelné.

Neurochirurgická resekce je indikována u pacientů se solitární mozkovou lézí tam, kde není znám primární tumor, nebo pokud je solitární léze život ohrožující. U vícečetných ložisek je třeba zvážit chirurgické řešení, pokud se jedná o metastázy v zadní jámě lební, vedoucí k obstrukci likvorových cest, a nebo prokrvácené léze. Odstranění především solitárních metastáz před rozvojem radiochirurgie dosahovalo jednoznačně nejlepších léčebných výsledků. Zlepšením neurochirurgických technik klesla perioperační mortalita na 1,8 % (Eichler a Loeffler, 2007). Kolem roku 1990 bylo publikováno několik prospektivních studií fáze III, které potvrdily přínos chirurgie solitárních lézí v kombinaci s radioterapií celé mozkovny. Patchell et al. potvrdil prodloužení mediánu přežití (9,2 měsíce vs. 3,4 měsíce; $p < 0,01$), vyšší lokální kontrolu (80 % vs. 48 %; $p < 0,02$) a delší dobu trvání regrese funkčního deficitu definovaného jako KPS > 70 % (38 týdnů vs. 8 týdnů; $p < 0,005$). Vecht et al. potvrdil delší medián přežití (10 měsíců vs. 6 měsíců; $p < 0,04$). V případě parciální resekce velké metastázy lze ve vhodných případech doplnit ozáření léze na gama noží. I když nebyly prováděny přímé srovnávací studie efektu SRS a chirurgické resekce mozkových metastáz, efekt obou modalit léčby se zdá stejný. Výběr terapie se pak různí případ od případu, pro velké tumory s extenzivním edémem, pro tumory zadní jámy, kde hrozí hydrocefalus, a pro cerebelární metastázy je chirurgie vhodnější než SRS. SRS má výhodu neinvazivity a může být použita u metastáz chirurgicky neřešitelných, například v mozkovém kmene nebo bazálních gangliích.

Chemoterapie a cílená léčba – nepatří zatím k rutinním terapeutickým možnostem u mozkových metastáz. Je efektivní pouze u malého počtu pacientů. Problémem je hematoen-

cefalická bariéra (BBB), která snižuje účinnost cytostatik omezením jejich průniku k metastázám. Dalším důvodem může být skutečnost, že v době vzniku mozkových metastáz je již primární tumor rezistentní na léčbu mnoha cytostatiky. Efekt léčby závisí na chemosenzitivitě primárního onemocnění. Vysoce senzitivní tumory jako lymfomy, germ cells tumory, karcinomy prsu mají až 50 % odpověď k některým cytostatikům (cisplatina, etoposid, cyclofosfamid, metotrexát, 5 fluorouracil, capecitabine). U mozkových metastáz malobuněčného karcinomu plic je odpověď až 33–53 % (teniposide, cyclophosphamide, carboplatin, etoposide, vincristine, topotecan). Horší odpověď mají intermediárně citlivé tumory – 27–45 % (např. nemalobuněčný karcinom plic). Dále jsou zkoumány cílené biologické preparáty, např. lapatinib. Jedná se o nízkomolekulární tyrozinkinázový inhibitor receptorů HER1 i HER2. V preklinických modelech neproniká lapatinib ve významné míře neporušenou BBB. Narušení BBB nádorovým procesem může lapatinibu umožnit průnik do CNS. Výsledky ověřovacích analýz pracujících s údaji z klinické studie fáze III s capecitabinem v kombinaci s lapatinibem nebo v monoterapii naznačily, že lapatinib může snižovat riziko metastazování do CNS. Je nutné ověření jeho efektu dalšími studiemi. Je zkoumána možnost ovlivnění dalších signálních drah (jiných než spojených s receptorem HER2, HER1), jako je VEGFR, mTOR. Navíc výzkumy v oblasti narušení BBB a v oblasti intratékální aplikace léčiv mohou zlepšit klinickou využitelnost existujících cytostatik a biologických léčiv a umožnit jejich použití v léčbě mozkových metastáz.

Radiosenzitivizéry

Temozolomide, efaproxiral. Temozolomide patří mezi druhou generaci orálních alkylačních prodrug, přechází přes hematoencefalickou bariéru a jeho koncentrace v likvoru dosahu-

je 30 % koncentrace v séru. Temodal prokázal synergní účinek s radioterapií ve studiích fáze II u mozkových metastáz v kombinaci s radioterapií – viz. Anatonadou et al. objektivní odpovědi 96 % v kombinaci proti 67 % u samostatné WBI, $p < 0,017$. Je však nutné doplnění studií fáze III k upřesnění efektu. Efaproxiral, látka alosfericky modifikující molekuly hemoglobinu prokázala ve studii fáze III REACH významné snížení mortality proti samotné WBI, ale podle dalších studie fáze III ENRICH nebyl efekt potvrzen.

Závěr

V terapii mozkových metastáz došlo v posledních dvaceti letech k výraznému pokroku. Jasný benefit prodloužení přežití byl demonstrován hlavně u pacientů se solitárními či méněčetnými drobnými metastázami při použití neurochirurgie, stereotaktické radiochirurgie či stereotaktické radioterapie s efektem prodloužení přežití, doby do progresu i prodloužení doby bez funkčního deficitu. Bohužel většina pacientů má mnohočetné metastázy, kde zůstává standardem ozáření celé mozkovny. U těchto pacientů je snaha o zlepšení výsledků léčby kombinací s chemoterapií, použití radiosenzibilizátorů či využití nových cílených léčiv. Další možnost představuje chemoprevence u pacientů s nádory s vysokou pravděpodobností vzniku mozkových metastáz. Nejdůležitější stále zůstává multidisciplinární přístup, kdy po zhodnocení prognostických faktorů je stanoven optimální a individuální léčebný postup.

Literatura

1. Antonadou D. Current treatment of brain Metastases, Business briefing: European Oncology Review 2005.
2. Eichler FA, Loeffler SJ. Multidisciplinary Management of Brain metastases, The Oncologist 2007; 12(7): 884–898.
3. Fadrus P, Lakomý R, Hübnerova P, Slabý O, Keřkovský M, Svoboda T, Vybíhal V, Neuman E, Kryštofová S, Sova M, Smrčka M. Intrakraniální nádory – diagnostika a terapie, Interní Med. pro praxi 2010; 12(7 a 8): 376–378.

4. Jančálek R, Chrastina J, Novák Z, Feitová V, Slabá B, Hermanová M, Říha J. Význam stereotaktické biopsie mozkových expanzivních procesů v diagnostice metastatického nádorového onemocnění, 2004 XXVIII. BOD, databáze abstrakt.
5. Klener P, Abrahámová J, Fait V, Mališ J, Matějovský Z, Petruželka L, Žaloudík J. Klinická onkologie, Galén, Karolinum 2002; 357: 307–308.
6. Kunthia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. J Clin Oncol. 2006; 24: 1295–1304.
7. Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. J Clin Oncol. 2005; 23: 6207–6219.
8. Nestražil I. Neurologické projevy systémových maligních nádorů. Neurol. praxi 2005; 1: 21–24.
9. Nguyen T, DeAngelis L. Treatment of Brain metastases, J Support Oncol 2004; 2(5): 405–416.
10. Nieder C, Grosu AL, Astner ST, Thamm R, Molls M. Integration of chemotherapy into current treatment strategies for brain metastases from solid tumors. Radiat Oncol. 2006; 1: 19.
11. Rakesh R, Patel and Minesh P. Mehta, Targeted Therapy for Brain Metastases: Improving the Therapeutic Ratio, Clin Cancer Res 2007; 13(6): 1675–1683.
12. Šimonová G, Liščák R. Mozkové metastázy, Radiochirurgie gama nožem, Grada publishing a.s. 2009: 151–164.
13. Šimonová G, Liščák R. Radiosurgery in treatment of malignant brain tumors, Expert Rev Anticancer Ther, 2003; 3(6): 879–890.
14. Šlampa P, Petera J, Abrahámová J, Cvek J, Cwiertka K, Čelakovský P, Čoupek P, Dolečková M, Doležal J, Doleček M, Dolečková-Horová H, Dvořák J, Dvořák P, Fadrus P, Feltl D, Fencel L, Fínek J, Honová H, Hübnerová P, Hynková L, Katolická J, Kordač P, Kovařík J, Králová D, Kubecová M, Kubeš J, Kvěch J, Macháňová M, Malinová B, Novotný T, Novotný J, Odrážka K, Ondrová B, Pacík D, Pála M, Pospíšil P, Princ D, Příbylová O, Rovný A, Růžicková J, Soumarová R, Sovadinová-Košťáková Š, Stankušová H, Stejskal J, Strzondala W, Syptáková B, Šeneklová Z, Šimonová G, Vaculíková M, Vošmik M, Zouhar M, Zoul Z. Radiační onkologie, Galén, Karolinum 2007: 381–383, 421–422.
15. Vodvářka P. Radioterapie a chemoterapie zhoubných nádorů centrálního nervového systému, Neurol. praxi 2003; 5: 242–248.

Článek doručen redakci: 29. 11. 2010

Článek přijat k publikaci: 24. 1. 2011

MUDr. Markéta Pospíšková

KOC KNTB a. s. Zlín

Havlíčkovo Nábřeží 600, 760 01 Zlín

pospiskova@bnzlin.cz

