

Mozgové metastázy pri solídnych nádoroch

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, Nitra

Zlepšujúce sa výsledky liečby a predĺženie prežitia pri pokročilých karcinómoch vedú k zvýšeniu pravdepodobnosti výskytu symptomatických mozgových metastáz. V ich celkovom manažmente sa preto viac uplatňujú aj odborníci v paliatívnej medicíne. Štandardom liečby je lokálna terapia, hlavne resekcia, celomozgová rádioterapia, stereotaktická chirurgia. Pri niektorých nádoroch sa môže dobre uplatniť aj systémová terapia. Typickým príkladom je malobunkový karcinóm pľúc. V podpornej liečbe sa najčastejšie uplatňujú kortikosteroidy, diuretiká, analgetiká a antiepileptiká. Okrem potreby ďalšieho klinického a predklinického výskumu je výzvou aj ďalšie zlepšenie terminálnej starostlivosti nielen v tejto skupine onkologických pacientov.

Kľúčové slová: karcinóm, mozgové metastázy, liečba.

Brain metastases in solid tumours

The improved results of treatment and the prolongation of survival in advanced cancers are leading to the higher probability of symptomatic brain metastases occurrence. The specialists in palliative care are thus more involved in total management of brain metastases. The standard of treatment is local therapy: mostly resection, whole brain irradiation, and stereotactic surgery. Systemic therapy can be very useful in some types of cancer; a typical example is small cell lung cancer. Corticosteroids, diuretics, analgesics and antiepileptics are most commonly used in supportive care. In addition to the need of further clinical and preclinical research, the challenge is to improve terminal care not only in this group of oncology patients.

Key words: cancer, brain metastases, therapy.

Paliat. med. liec. boles., 2012, 5(1): 6–9

Úvod

Pokroky v protinádorovej liečbe pri pokročilých karcinómoch viedli k predĺženiu prežitia onkologicky chorých a tým aj, paradoxne, k zvýšeniu rizika výskytu mozgových metastáz. V súčasnosti metastázy do mozgu patria medzi veľmi časté a veľmi obávané komplikácie nádorového ochorenia. Malé metastázy, ktoré by v iných oblastiach, napr. v pľúcach, zostali úplne bez príznakov, môžu byť v mozgu až fatálnou hrozbou. Bežne vedú k závažným fyzickým a psychickým poruchám, k poruchám mobility, k výraznej potrebe starostlivosti, k zmenám nálad, zmätenosti (1). Dôsledkom môže byť totálne vyčerpanie aj najobetavejších blízkych príbuzných a aj ďalšieho okolia pacienta. V konečnom dôsledku v multidisciplinárnej spolupráci pri celkovom manažmente mozgových metastáz, sa tak zvyšuje aj úloha odborníkov v paliatívnej medicíne. Cieľom tejto práce je podať stručný prehľad poznatkov o etiológii, klinike a liečbe metastáz solídnych nádorov do mozgu.

Epidemiológia

Presné čísla o incidencii a prevalencii mozgových metastáz globálne a ani v SR neexistujú. Publikované údaje z USA udávajú odhad výskytu mozgových metastáz pri onkologických ochoreniach celkovo od 8 % do 30 % (2, 3, 4). Aj keď riziko mozgových metastáz sa podľa miesta pôvodného nádoru v rôznych retrospektívnych

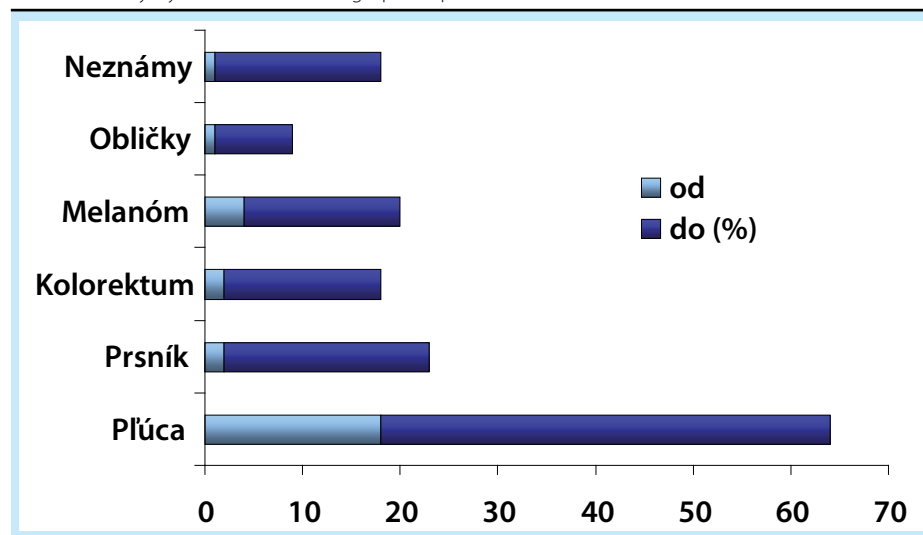
a aj prospektívnych štúdiách veľmi líši, všeobecne je pokladané za najvyššie pri karcinóme pľúc (zvlášť pri malobunkovom type), pri malígnom melanóme, renálnom karcinóme, karcinóme prsníka a kolorektálnom karcinóme. Údaje z analýzy deviatich štúdií sú zhrnuté na obrázku č. 1 (5).

Asi tretina mozgových metastáz sa zisťuje do jedného mesiaca od diagnózy primárneho nádorového ochorenia, v tom prípade ide o synchronne metastázy. Najčastejšie sa však mozgové metastázy zisťujú okolo jedného roku po zistení primárneho nádoru, môže to však byť aj oveľa neskôr (metachronne metastázy).

Metastatický proces

Na to, aby sa metastatické bunky úspešne dostali do mozgu, musia: 1. opustiť primárny nádor, 2. dostať sa do lymfatického alebo vaskulárneho systému, 3. cirkulovať a opustiť mozgovú mikrovaskulatúru, 4. vyhnúť sa imunitným a neimunitným obranným procesom, 5. rásť v miestnom mikroprostredí mozgu. Absolútna väčšina mozgových metastáz solídnych nádorov je dôsledkom hematogénneho šírenia. Lokalizácia metastáz preto odráža vaskulárnu štruktúru mozgu: 80 % cerebrum, 15 % cerebellum, 5 % truncus cerebri. (6). Mozgové metastázy sú obyčajne dobre ohraničené, bez

Obrázok 1. Výskyt metastáz do mozgu podľa primárneho nádoru



infiltrácie okolia, bývajú sprevádzané edémom. Zvlášť metastázy renálnych karcinómov, malígnych melanómov a choriokarcinómu bývajú sprevádzané hemorágiou.

Klinický obraz

Akékoľvek nové neurologické symptómy znamenajú u každého onkologického pacienta podozrenie na metastatické postihnutie mozgu. Najčastejšie symptómy sú uvedené na obrázku č. 2. (5)

Ranné bolesti hlavy s nauzeou, vracaním, s edémom papily naznačujú intrakraniálnu hypertenziu. Bolesti hlavy s rigiditou šíje a fotofóbiou – meningeálne postihnutie. Obyčajne sú symptómy skôr subakútne než akútne a vyvíjajú sa v priebehu dní až týždňov. Akútny začiatok majú cievne príhody a kŕče, epileptické stavy.

- Bolesť hlavy je najčastejší symptóm.
- Vznik kŕčov u pacienta vo veku nad 35 rokov vždy znamená podozrenie na nádor mozgu.
- Asi 35 % pacientov má kognitívnu poruchu a asi 30 % motorickú poruchu.
- Asi 10 % pacientov má hemoragickú cievnu príhodu. Hemorágia býva pri choriokarcinóme, melanóme, karcinóme obličky, pľúc, štítnej žľazy. V závislosti od lokality metastatickej lézie je prítomná ložisková symptomatológia, môže sa však vyskytnúť aj generalizovaná disfunkcia mozgu, obyčajne pri mnohopočetných metastázach, prípadne aj pri rozsiahlej solitárnej lézii (6).

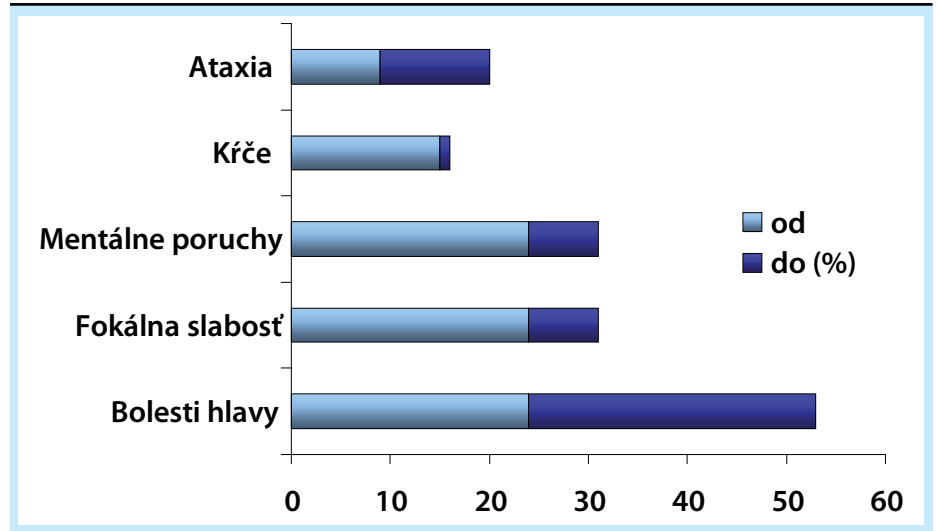
Zobrazovacie metódy a diagnóza

Aktuálne je kľúčovou metódou pri podozrení na mozgové metastázy magnetická rezonancia (MRI). Senzitivita vyšetrenia je vyššia ako senzitivita počítačovej tomografie (CT). Ak CT s použitím kontrastnej látky zobrazí solitárnu metastázu, je pravdepodobnosť asi 20 %, že MRI preukáže ďalšie metastázy (obrázok č. 3).

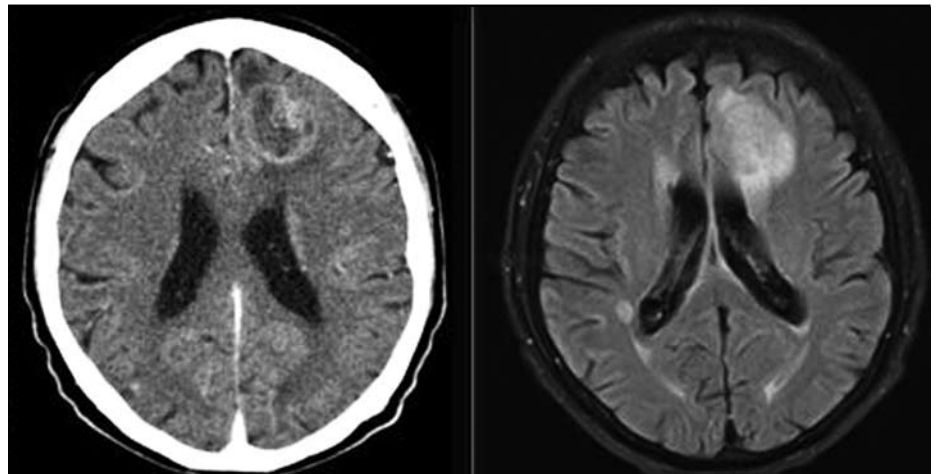
Okrem konvenčného (základného) MRI sa v súčasnosti využívajú aj iné možnosti – navigačné MRI, difúzne vážené MR zobrazovanie, perfúzna MR a ďalšie (7).

Charakteristické znaky obrazov MRI/CT, početnosť lézií a prítomnosť známeho primárneho nádoru pomáhajú stanoviť diagnózu. Definitívnym riešením nejasných prípadov môže byť stereotaktická biopsia, prípadne pri solitárnej lézii resekcia. Iné zobrazovacie metódy, napr. kombinácia PET (pozitronovej emisnej tomografie) a CT, PET/CT alebo gamagrafia skeletu, majú význam pri určení celkového rozsahu a aktivity nádorového ochorenia a v rozhodovaní o ďalšej liečbe. PET má navyše význam pri odlíšení aktívneho nádoru od postiradiačnej nekrózy po rádioterapii mozgu alebo abscesu.

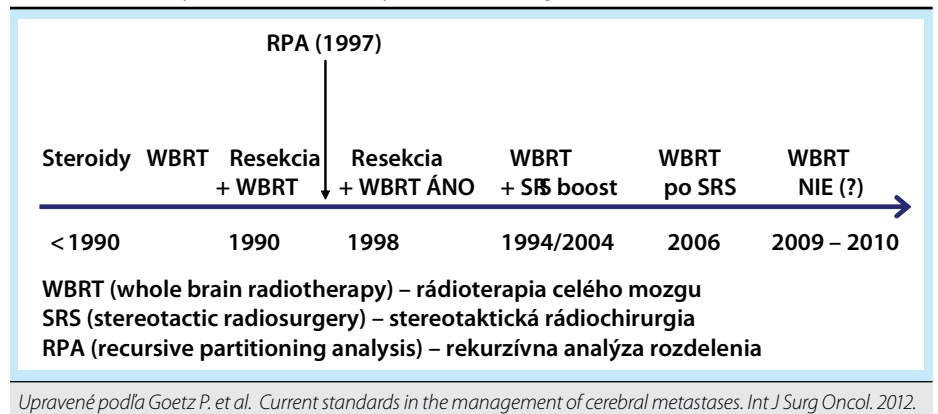
Obrázok 2. Najčastejšie symptómy metastáz do mozgu



Obrázok 3. U pacienta s novozisteným malobunkovým karcinómom pľúc CT mozgu ukázalo metastatické ložisko vľavo frontálne. MRI vyšetrenie urobené nasledujúci deň zistilo okrem lézie na CT (s rozpadom a perifokálnym edémom) aj ďalšie malé metastázy



Obrázok 4. Míľniky v liečbe metastatických nádorov mozgu



Liečba

Z historického pohľadu sa ako prvá kľúčová liečba pri metastázach do mozgu a pri mozgových nádoroch používali steroidy. Znižujú edém v okolí metastáz a vedú k zmierneniu symptómov a k zlepšeniu stavu. Ďalšie možnosti liečby sú lokálne: chirurgická resekcia a/alebo rádioterapia a pri niektorých nádoroch aj systémové: chemoterapia a cieľná biologická liečba. Na obrázku č. 4

sú uvedené v historickom pohľade zásadné zmeny a pokroky v liečbe mozgových metastáz (8).

Roku 1997 bola publikovaná retrospektívna analýza (RPA, rekurzívna analýza rozdelenia) z údajov RTOG (Radiotherapy Oncology Group, USA) z troch klinických štúdií zameraných na mozgové metastázy, celkom u 1 200 pacientov (9). Definované boli prognostické faktory a tri prognostické skupiny (tabuľka 1).

Tabuľka 1. Prehľad RPA údajov zo štúdií RTOG

Skupina	Vek (roky)	PS (Karnofsky)	Systémové ochorenie	Medián prežitia (mes)
I	≤ 65	≥ 70	Primárne ochorenie pod kontrolou, bez extrakraniálnych mts	7,1 (13,5 ak 1 mts, 6,0 ak viac)
II	≤ 65 r	≥ 70	S extrakraniálnymi mts	4,2 (8,1 ak 1 mts, 4,1 ak viac)
III	Akýkoľvek	≤ 70	Akýkoľvek	2,3

PS (performance status) – výkonnostný stav, mts – metastázy

Upravené podľa Tse V. Brain metastasis. 2011, <http://emedicine.medscape.com/article/1157902>

a 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.

Štandard je chirurgická resekcia a WBRT (rádioterapia celého mozgu – whole brain radiotherapy), zvlášť pri solitárnej metastáze v skupine I a prípadne aj II. Možnosťou pri viacerých metastázach je WBRT a rádiochirurgia (t. j. stereotaktická rádiochirurgia gama nožom alebo prispôbeným lineárnym akcelérátorom), výsledky sú podobné ako pri resekcii a WBRT. U pacientov zo skupiny III a čiastočne II by mali byť zvolené iné možnosti než agresívna a/alebo dlhotrvajúca liečba a v úvahe je tu rádiochirurgia (8). Pri použití WBRT sa používajú rôzne frakcionované schémy: od 20 Gy v 5 frakciách až po 40 Gy v 20 frakciách. Za optimálne sa pokladá 25 Gy v 10 frakciách alebo 30 Gy v 15 frakciách (10). Protrahované schémy sa používajú u pacientov s očakávaným dlhodobým prežitím. Majú aj nižšie riziko neurologickej toxicity než schémy s nižším počtom frakcií. Najbežnejšie nežiaduce účinky vyskytujúce sa počas WBRT alebo krátko po nej, sú: únavnosť, vypadávanie vlasov, kožné reakcie, nevoľnosť, zhoršenie symptómov. Z dlhodobých nežiaducich účinkov sa vyskytuje hlavne poškodenie mozgovej funkcie – narušenie pamäti, jasného myslenia, zmeny osobnosti, stavy zmätenosti, demencia. Postupné zlepšovanie plánovania rádioterapie a používanie nižších dávok na jednu frakciu (menej ako 3 Gy) viedlo k zníženiu výskytu závažnejších dlhodobých nežiaducich účinkov (5). EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) nedávno publikovala výsledky štúdie fázy III, zameranej na význam WBRT po resekcii alebo rádiochirurgii 1 až 3 mozgových metastáz solídnych nádorov, pri stabilizovanom primárnom ochorení v porovnaní so samotným sledovaním. Adjuvantná WBRT redukovala intrakraniálne relapsy a počet úmrtí v dôsledku neurologických komplikácií, nepredĺžila však čas trvania funkčnej nezávislosti pacientov a celkové prežitie (11).

Použitie chemoterapie pri novodiagnostikovaných metastázach solídnych nádorov do mozgu bolo skúmané zo štyroch aspektov: 1. WBRT s chemoterapiou alebo bez nej,

2. chemoterapia s WBRT alebo bez nej, 3. chemoterapia a súčasne alebo následne WBRT, 4. chemoterapia po WBRT alebo pred ňou. Nedávno publikovaný prehľad literatúry (prevažuje nemalobunkový karcinóm pľúc a karcinóm prsníka), konštatuje nedostatočný počet relevantných štúdií a obmedzenú platnosť odporúčaní, ktoré nepotvrdili významnejšiu úlohu chemoterapie (12). Zdôraznená je potreba ďalšieho klinického výskumu. Vo všeobecnosti však chemoterapia môže byť efektívna aj pri mozgových metastázach (2). Pri malobunkovom karcinóme pľúc je jednoznačne akceptovaná, môže sa uplatniť aj pri niektorých iných nádoroch, napr. pri nemalobunkovom karcinóme pľúc, pri karcinómoch zo zárodočných buniek, pri karcinómoch ovária. Okrem chemoterapie sa môžu uplatniť aj iné spôsoby systémovej liečby, napr. hormonálna terapia pri primárnom karcinóme prsníka, liečba inhibítormi EGFR (epidermal growth factor receptor – receptor epidermálneho rastového faktoru) pri nemalobunkovom karcinóme pľúc, zvlášť pri prítomnosti mutácií EGFR zvyšujúcich citlivosť na liečbu gefitinibom a erlotinibom, a sunitinib pri stromálnom gastrointestinálnom karcinóme (4).

Opakovaná liečba (retreatment)

U pacientov s rekurenciou/progresiou mozgových metastáz musí byť liečba individualizovaná podľa funkčného stavu pacienta, rozsahu ochorenia, objemu/počtu metastáz, rekurencie alebo progresie v pôvodnom mieste alebo v inom, podľa predchádzajúcej liečby a typu primárneho nádoru. V závislosti od uvedených faktorov sú nasledujúce možnosti: 1. iba podporná liečba, 2. reiradiácia (WBRT a/alebo rádiochirurgia), 3. chirurgická resekcia nádoru, 4. (u menšej časti) chemoterapia (13).

Symptomatická liečba

Pri zvýšenom intrakraniálnom tlaku a edéme v dôsledku metastáz je pri symptómoch indikovaná liečba kortikosteroidmi. Najčastejšie sa používa dexametazón vzhľadom na minimálny mineralokortikoidný efekt.

Odporúčaná úvodná dávka je pri ľahkých symptómoch 4 – 8 mg denne, pri ťažkých symptómoch 16 mg denne a viac (14). Pri veľmi ťažkých symptómoch až do 100 mg denne (15, 16). Možný postup pre prax je napr. dexametazón 8 mg i.v. ako úvodná dávka a ďalej 16 mg denne rozdelených na 4 dávky. Nie je však preukázané, že by dávkovanie 3- až 4-krát denne bolo účinnejšie ako 2-krát denne. MRI štúdie in vivo potvrdili, že kortikosteroidy významne znižujú peritumorálny edém už v priebehu 24 – 72 hodín s jeho pokračujúcou redukciiu pri ďalšej liečbe (17). Vzhľadom na známe nežiaduce účinky kortikosteroidov by ich dávka mala byť postupne redukovaná. S redukciiu začíname po vymiznutí symptómov alebo po dosiahnutí maximálneho efektu, zvyčajne asi o týždeň a mala by trvať aspoň dva týždne (13). Okrem dexametazónu sa v úvodnej liečbe intrakraniálnej hypertenzie a perifokálneho edému využívajú ešte hypertonicke roztoky, bežne manitol. Možný režim podania: každých 6 hodín 0,25 g/kg hmotnosti pacienta alebo 1 g/kg hmotnosti pacienta každých 12 hodín, formou 15 – 30 minút trvajúcej infúzie. Pri menej urgentných stavoch je možné podanie 0,5 – 1 g/kg počas 60 minút, čo zabezpečí dlhšie trvajúci efekt. Celková denná dávka by nemala byť vyššia než 150 – 200 mg manitolu a liečba by nikdy nemala trvať dlhšie ako 3 – 4 dni. Kontraindikácie liečby manitolom sú: kongestívne srdcové zlyhanie, renálne ochorenia a intracerebrálna hemorágia (15).

Pri bolestiach hlavy tu vystačíme s bežnými analgetikami, príkladom je paracetamol (18). **Pri epileptických stavoch** sa používajú antiepileptiká. Pri ich nasadení je však potrebné zvážiť to, že niektoré z nich (fenytoin, carbamazepin, fenobarbital) znižujú účinnosť steroidov a niektoré urýchľujú metabolizmus väčšiny cytostatík (indukcia hepatálneho enzymatického systému P450), čím znižujú ich účinnosť, preto sa odporúča podávať antiepileptiká neindukujúce tieto enzýmy, napr. valproát: v dávke 500 – 1 500 mg každých 12 hodín, levetiracetam: 1 000 – 2 000 mg každých 12 hodín, gabapentin: 400 – 600 mg každých 8 hodín, lamotrigine: 100 – 250 mg každých 12 hodín (15, 19). **Terminálna starostlivosť** by mala byť poskytovaná, ak je to možné, tam, kde to preferuje pacient. Obyčajne je to doma. Domáce prostredie poskytuje vo všeobecnosti pacientovi lepšie podmienky a možnosť kontaktu s jeho blízkymi. V súčasnosti však v našich podmienkach chýbajú mobilné paliatívne tímy, o ktorých by sa mohli rodinní príslušníci oprieť a žiadať ich o pomoc a radu pri ošetrovaní terminálne chorého/neurologického/pacienta (18).

Záver

Vyhliadky pacientov pri mozgových metastázach solídnych nádorov na dlhší a kvalitnejší život sa postupne zlepšujú. Viaceré otázky týkajúce sa optimálnych postupov liečby sú však otvorené a sú výzvou na klinický a aj predklinický výskum. Výzvou pre celú spoločnosť je však ďalšie zlepšovanie terminálnej starostlivosti, a to nielen v tejto skupine onkologicky chorých.

Literatúra:

1. Watson M, Lucas C, Hoy A, Wels J. Tumours of the central nervous system. In Oxford handbook of palliative care. 2nd ed. Oxford University Press, UK, 2009; 202 – 206.
2. National Cancer Comprehensive Cancer Network. Central nervous system cancers [on-line]. NCCN Guidelines Version 1.2012. Dostupné na [www. <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp>](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
3. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer 1996; 78(8): 1781–1788.
4. Larson AD, Rubinstein LJ, McDermott MW, Barani I. Metastatic cancer to the brain. In DeVita VT, Lawrence ST, Rosenberg SA. Cancer. Principles and practice of oncology. 9th ed. Lippincot Williams and Wilkins, Wolters Kluwer, Philadelphia, USA 2011; 2153–2164.
5. Larson AD, Rubinstein LJ, McDermott MW. Metastatic brain cancer. In DeVita VT, Lawrence ST, Rosenberg SA. Cancer. Prin-

ciples and practice of oncology. 7th ed. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, USA 2005; 2323–2336.

6. Tse V. Brain metastasis. Update Oct. 2011; Dostupné na [www. <http://emedicine.medscape.com/article/1157902-overview>](http://emedicine.medscape.com/article/1157902-overview).
7. Belan V, Pružincová L, Srbecký M. Predoperačné MR a CT mozgových nádorov. Onkológia Bratislava: 2007; 2(3): 137 – 139.
8. Goetz P, Ebinu JO, Roberge D, Zadeh G. Current standards in the management of cerebral metastases. Int J Surg Oncol. 2012; 2012:493426 Epub 2011 Nov 10.
9. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, 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.
10. Bolješiková E. Rádioterapia pľúcneho karcinómu. Bratislava: Onkológia 2010, 5(1): 21– 25.
11. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U. et al. Adjuvant whole brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol. 2011; 29(2): 134–141.
12. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol. 2010; 96(1): 71–83.
13. Ammirati M, Cobbs CS, Linskey ME, et al. The role of re-treatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol. 2010; 96(1): 85–96.

14. 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.

15. Caraceni A, Martini C, Simonetti F. Neurological problems in advanced cancer. In Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K. Oxford textbook of palliative care. 3rd ed. Oxford University Press, UK 2005; 702–726.

16. Šteňo, J. Nové trendy v chirurgickom liečení nádorov mozgu. Bratislava: Onkológia 2007; 2(3): 154 – 157.

17. Andersen C, Astrup J, Gyldensted C. Quantitation of peritumoural oedema and the effect of steroids using NMR relaxation time imaging and blood-brain barrier analysis. Wien: Acta Neurochir. Suppl 1994; 60: 413–415.

18. Jakubíková H. Najčastejšie neurologické ochorenia vyžadujúce paliatívnu liečbu. Paliat med liec boles 2009; 2(1): 37 – 41.

19. Kalina P. Liečba malígnych mozgových nádorov dospelých. Bratislava: Onkológia 2007; 2(3): 150 – 153.

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie
Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zborov
Klášorská 134, 949 88 Nitra
berzinec@snzborov.sk



- Slovenská onkologická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- spoločnosť SOLEN
- časopis Onkológia

Vás pozývajú na

Bratislavské onkologické dni XLIX. ročník



18. – 19. október 2012
Hotel Holiday Inn, Bratislava

www.solen.sk

Organizátor

Ing. Monika Liedlová
SOLEN, s. r. o.
Lovinského 16, 811 04 Bratislava
tel.: 02/5413 1365, fax: 02/5465 1384
e-mail: kongres@solen.sk
www.solen.sk sekcia
Kongresy a semináre

HLAVNÁ TÉMA

ZRIEDKAVÉ NÁDORY (ORPHAN TUMOR)



Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

SOLEN
MEDICAL EDUCATION