

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Časná volumetrie mozkových metastáz ošetřených CyberKnife**

Štefan Reguli

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program: Chirurgie

Hradec Králové

2018

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Chirurgie na Neurochirurgické klinice Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Štefan Reguli, Neurochirurgická klinika, FN Ostrava - Poruba

Školitel: prof. MUDr. Svatopluk Řehák, CSc., Neurochirurgická klinika, FN Hradec Králové

Oponenti:

doc. MUDr. Radim Jančálek, PhD., Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny, Brno

doc. MUDr. Ondřej Kalita, PhD., MBA, Neurochirurgická klinika, FN Olomouc

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR ..... dne .....  
v ..... od ..... hod.

S dizertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

doc. MUDr. RNDr. Milan Kaška Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby dizertačních prací  
v doktorském studijním programu Chirurgie  
Garant studijního programu

# **Obsah**

<b>Použité zkratky .....</b>	<b>5</b>
<b>Souhrn.....</b>	<b>6</b>
<b>Summary .....</b>	<b>7</b>
<b>1 Úvod do problematiky .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Epidemiologie mozkových metastáz .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Klinická symptomatologie.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Diagnostika mozkových metastáz .....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Léčba mozkových metastáz.....</b>	<b>8</b>
1.4.1 WBRT - ozáření celého neurokrania .....	8
1.4.2 Chirurgická resekce .....	9
1.4.3 SRT - radiochirurgická léčba .....	9
<b>1.5 Radiochirurgie.....</b>	<b>10</b>
1.5.1 Gamma Knife (gama nůž).....	10
1.5.2 CyberKnife.....	10
<b>1.6 Záchranná léčba.....</b>	<b>10</b>
<b>1.7 Sledování pacientů - follow-up.....</b>	<b>11</b>
1.7.1 Načasování MRI kontrol.....	11
<b>1.8 Hodnocení odpovědi na léčbu .....</b>	<b>11</b>
<b>1.9 MRI volumetrie.....</b>	<b>12</b>
<b>1.10 Prediktivní faktory přežití pacientů s metastatickým postižením mozku.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Cíle dizertační práce .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Úvod.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Primární cíl.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 Hypotéza .....</b>	<b>14</b>

2.4	<b>Sekundární cíle.....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b><i>Pacienti a metodika.....</i></b>	<b>14</b>
<b>3.1</b>	<b>Pacienti .....</b>	<b>14</b>
3.1.1	Zařazovací kritéria.....	14
3.1.2	Vyřazovací kritéria .....	14
<b>3.2</b>	<b>Léčba .....</b>	<b>16</b>
<b>3.3</b>	<b>Zobrazovací kontroly .....</b>	<b>16</b>
<b>3.4</b>	<b>Klinické sledování .....</b>	<b>16</b>
3.4.1.1	KPS (Karnofského skóre) .....	16
<b>3.5</b>	<b>Statistické vyhodnocení.....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b><i>Výsledky.....</i></b>	<b>17</b>
<b>4.1</b>	<b>Pacienti a follow-up.....</b>	<b>17</b>
<b>4.2</b>	<b>Srovnání výpovědní hodnoty časně MRI (6. týden) proti standardní kontrole (12. týden) 18</b>	
4.2.1	Srovnání semikvantitativních vyhodnocení.....	18
4.2.2	Srovnání objemových změn ozářených metastáz .....	19
4.2.3	Výskyt metachronních metastáz.....	20
<b>4.3</b>	<b>Prognostický význam časných volumetrických změn pro celkové přežití pacientů ....</b>	<b>20</b>
<b>4.4</b>	<b>Prognostický význam časných volumetrických změn pro lokální kontrolu ozářených metastáz.....</b>	<b>23</b>
<b>4.5</b>	<b>Doba přežití a příčiny úmrtí .....</b>	<b>25</b>
<b>4.6</b>	<b>Faktory ovlivňující dobu přežití .....</b>	<b>26</b>
4.6.1	Počet ozářených metastáz .....	26
4.6.2	Pohlaví.....	27
4.6.3	Primární zdroj maligního procesu.....	28
4.6.4	Vstupní Karnofského skóre.....	29

<b>5</b>	<b><i>Diskuze</i></b> .....	<b>30</b>
<b>5.1</b>	<b>Srovnání výsledků s publikovanými údaji</b> .....	<b>31</b>
5.1.1	CyberKnife a gama nůž .....	31
5.1.2	MRI volumetrie .....	31
5.1.3	Histologický typ metastáz .....	32
5.1.4	Počet mozkových metastáz .....	32
5.1.5	Karnofského skóre .....	32
<b>6</b>	<b><i>Závěry</i></b> .....	<b>34</b>
<b>7</b>	<b><i>Použitá literatura</i></b> .....	<b>36</b>
<b>8</b>	<b><i>Přehled publikační činnosti autora</i></b> .....	<b>39</b>

## **Použité zkratky**

**CK** - kybernetický nůž (*CyberKnife*)

**CT** - počítačová tomografie (*computed tomography*)

**GK** - gama nůž (*Gamma Knife*)

**KPS** - Karnofského skóre (*Karnofsky Performance Score*)

**LK** - lokální kontrola

**MRI** - magnetická rezonance (*magnetic resonance imaging*)

**SRT** - stereotaktická radioterapie (*stereotactic radiotherapy*)

**SRS** - stereotaktická radiochirurgie (*stereotactic radiosurgery*)

**WBRT** - radioterapie celého mozku (*whole brain radiotherapy*)

## Souhrn

CyberKnife je přístroj pro bezrámovou celotělovou radiochirurgii využívající obrazem řízenou robotickou technologii s lineárním akcelerátorem jako zdrojem fotonů. Do praxe byl zaveden v roce 2001 v USA. První přístroj tohoto typu ve střední a východní Evropě byl instalován ve Fakultní nemocnici v Ostravě v roce 2010. Dostali jsme tak možnost využívat nejmodernější technologii k léčbě onkologických pacientů.

Mozkové metastázy představují důležitou a častou indikací pro moderních radiochirurgii. Tato neinvazivní metoda nabízí dobrou lokální kontrolu s minimální toxicitou a možností opakovaní ozáření.

Biologická podstata léčby i rozložení aplikované dávky je totožné s přístroji využívajícími rámovou stereotaxi a kobalt jako zdroj záření (gama nůž). Rozdíly jsou v technologickém provedení. Využití hypofrakcionované léčby CyberKnife umožňuje ošetřit i objemnější léze.

Pacienti léčení ozáření CyberKnife pro mozkovou metastázu jsou kontrolováni opakovanými vyšetřeními magnetickou rezonancí (MRI) s cílem vyloučit růst ozářených metastáz či výskyt nových ložisek.

V naší prospektivní studii vyhodnocujeme velikost metastatických ložisek na MRI s využitím počítačově asistované volumetrie, přičemž srovnáváme prediktivní hodnotu objemových změn zachycených vyšetřeními MRI v 6. resp. 12. týdnu po radiochirurgické léčbě metastáz.

Cílem je identifikace rizikových pacientů, u kterých je vyšší pravděpodobnost selhání radiochirurgické léčby - u těchto pacientů je pak odůvodněno zkrácení intervalů mezi MRI kontrolami. Naopak označení pacientů, u kterých je dle časné volumetrické odpovědi předpoklad dobrého efektu radioterapie resp. dobré lokální kontroly onemocnění CNS by umožnilo efektivní a brzkou systémovou léčbu případných extracerebrálních metastáz.

V našich podmínkách unikátní soubor pacientů léčených CyberKnife pro metastatické postižení mozku pak statisticky analyzujeme a výsledky srovnáváme s literárními daty pracovišť využívajících stejnou technologii i referenčními daty pracovišť využívajících jinou radiochirurgickou metodu (gama nůž).

Diskutujeme přínos odhadu prognózy podle objemových změn tumoru časně po ozáření.

## Summary

The CyberKnife is a device for frameless whole-body radiosurgery using image guided robotic technology and linear accelerator as a photon source. It was introduced in USA in 2001. First CyberKnife device in eastern and middle Europe was installed in Faculty hospital Ostrava in 2010. So we were given a chance to use the most recent technology in treating oncological patients.

Brain metastases are an important and frequently treated indication in modern radiosurgery. This non-invasive method offers good local control with minimum toxicity and repeatability of the treatment.

Biological aspect and dose delivery is equivalent to devices using framed stereotaxis and cobalt as radiation source (Gamma Knife). The difference is in technological performance. The ability of fractionated therapy with CyberKnife enables radiotherapy of larger tumours.

Patients treated with CyberKnife for metastatic brain disease are checked with repeated magnetic resonance imaging (MRI) to figure out the growth of treated tumours and/or appearance of new lesions.

In our prospective study we measure the volume of brain metastases on MRI with use of computer-assisted volumetry. We evaluate the predictive value of volumetric changes on MRI exams 6 weeks and 12 weeks post radiosurgery respectively.

The aim was to identify high-risk patients, who have higher probability of radiotherapy failure - in these patients shorter follow-up MRI intervals seem reasonable.

On the other hand identifying good radiotherapy responders (according to early significant post SRT tumour shrinkage) would enable prompt and vigorous systemic therapy of extracerebral metastases, if present.

The group of patients with CyberKnife treated brain metastases, that is unique in our conditions, is then statistically analyzed and results are compared to peer-reviewed articles of institutions using the same technology and reference data from Gamma Knife are matched.

We discuss the benefit of prognostic estimation based upon early post-radiation volumetric tumour changes.



# 1 Úvod do problematiky

## 1.1 Epidemiologie mozkových metastáz

Onkologická onemocnění představují v současnosti druhou nejčastější příčinu smrti hned po onemocnění krevního oběhu. Podle dostupných statistik [1] zemře ročně na zhoubný nádor více než 25 000 Čechů a Češek, na celkovém počtu úmrtí se nádory podílejí 26,5 % u mužů a 21,8 % u žen.

Zvyšuje se celoživotní riziko vzniku maligního onemocnění a aktuálně se odhaduje pro muže na 43,5 % a pro ženy na 38,5 % [2].

**Mozkové metastázy** se vyskytují u 20-40 % pacientů s primárně extracerebrálním maligním nádorem [3] a patří mezi nejčastější tumory mozku.

Pravděpodobnost metastázování do CNS je nejvyšší u karcinomu plic, melanomu, karcinomu ledviny, karcinomu prsu a kolorektálního karcinomu [4].

U přibližně 40-50 % pacientů se metastatické postižení mozku prezentuje solitárním ložiskem, 50-60 % má pak mnohočetné postižení [3].

## 1.2 Klinická symptomatologie

Klinické symptomy metastatického postižení mozku zahrnují příznaky intrakraniální hypertenze (bolesti hlavy, nauzea, zvracení) a příznaky závislé na umístění metastázy v mozku (oslabení končetin, zmatenost, poruchy chůze, poruchy řeči, výpady zorného pole, poruchy taktilní citlivosti a končetinovou ataxii). Tyto symptomy jsou většinou subakutní [5].

## 1.3 Diagnostika mozkových metastáz

Základními zobrazovacími metodami neurokrania je **CT** (*computed tomography* - počítačová tomografie) a **MRI** (*magnetic resonance imaging* - magnetická rezonance).

Období osmdesátých a první polovina devadesátých let je v neuroradiologii označováno jako **éra CT**. I když to některé první srovnávací studie popíraly [6], postupem času byla dominance MRI v diagnostice většiny intrakraniálních patologií jasně potvrzena a konec devadesátých let je již jsou ve znamení **éry MRI**.

Ta s větší přesností určí charakter léze, postižení okolních cévních i parenchymových struktur a je mnohem citlivější pro záchyt mikrometastáz.

MRI se tak stává v diagnostice metastáz mozku zlatým standardem [7].

## 1.4 Léčba mozkových metastáz

Diagnóza mozkové metastázy byla v onkologii dlouho považována za terminální stadium nádorového onemocnění. Pacienti s metastatickým postižením mozku byli většinou diagnostikováni v pokročilém stadiu nemoci, již s manifestními klinickými příznaky a větší masou intrakraniálního nádoru či mnohočetnými ložisky. Léčba se proto zaměřovala na tlumení příznaků. **Nejlepší podpůrná symptomatická léčba** umožňovala jen velice krátký interval přežití (1-2 měsíce).

**Kortikoidy** snížením perifokálního edému přinesly úlevu od bolestí hlavy i neurologických příznaků, která byla ale pouze dočasná a zpravidla trvala krátce.

### 1.4.1 WBRT - ozáření celého neurokrania

První a na dlouhá léta jedinou léčebnou modalitou, která dokázala prodloužit interval přežití pacientů s metastatickým postižením mozku, byla radioterapie celého neurokrania (**WBRT** - *whole brain radiotherapy*).

Medián přežití u pacientů s mozkovými metastázami léčených pouze WBRT se pohybuje mezi 2,8-5,4 měsíci [8]. Lokální kontrola (t.j. procento ložisek, které po léčbě nevykazuje progresi objemového růstu) ozářených metastáz je při ozáření WBRT 24-55 % [9].

Studie z osmdesátých let minulého století se zaměřovaly na optimalizaci ozařovacích schémat WBRT, celkově však se jednalo o léčbu paliativní, přinášející jen dočasnou úlevu od symptomů.

### 1.4.2 Chirurgická resekce

Až v devadesátých letech dvacátého století byl v randomizované studii [10] definován přínos **neurochirurgie** pro malou skupinu pacientů se solitární mozkovou metastázou a kontrolovaným základním onemocněním. U těchto pacientů bylo prokázáno zlepšení intervalu přežití, kvality života i lokálního nálezu proti kontrolní skupině léčené pouze WBRT.

Neurochirurgická resekce byla iniciálně doporučována pro pacienty s objemnými solitárními ložisky se značným mass efektem působícím přetlak středočárových struktur. V případě neznámého zdroje metastatického postižení pak byl vzorek získaný při **biopsii** či resekci mozkové metastázy vodítkem k další diagnostice a léčbě základního onemocnění.

Rozvoj neurochirurgie posledních dekád umožňuje bezpečnější a radikálnější resekci. Mikrochirurgická operační technika využívající operačního mikroskopu a endoskopu, neuronavigace a peroperační elektrofyziologické monitorace - to vše posouvá možnosti neuroonkologické operativy.

### 1.4.3 SRT - radiochirurgická léčba

**Stereotaktická radiochirurgie (SRS - stereotactic radiosurgery, SRT - stereotactic radiotherapy)** byla poprvé uvedena švédským neurochirurgem Larsem Leksellem již v roce 1951. Konvergentní paprsky rychle letících částic jsou dle ozařovacího plánu cíleny stereotakticky na přesně definovaný objem tkáně. Strmý gradient dávky umožňuje efektivní léčbu dobře ohraničených lézí s minimalizací ohrožení okolního mozku [11].

První studie prokazující efektivitu SRT vyhodnocovaly přidání SRT k WBRT u pacientů s oligometastázami mozku [12]. Cílem bylo zvýšit dávku (*“boost”*) aplikovanou cíleně na metastázy již po WBRT a tak zlepšit jejich lokální kontrolu. Medián intervalu přežití, který byl u pacientů léčených samotnou WBRT 4,9 měsíců, se přidáním SRT prodloužil na 6,5 měsíce [13].

Postupně se hlavní léčebnou modalitou mozkových oligometastáz stala SRT, ke které se přidávala adjuvantní WBRT. Obhajoba této kombinace vychází z několika studií, potvrzujících o něco lepší lokální kontrolu po přidání WBRT k SRT [14-16]

Do popředí kritérií výsledků léčby se dostává **kvalita života pacientů**, kteří aktuálně přežívají i řadu měsíců. Riziko poradiační demence u pacientů s metastatickým postižením mozku léčených WBRT bylo popsáno v práci newyorských autorů [17]. Po léčbě WBRT se ukazuje snížení neurokognitivních a mentálních funkcí již za 4 měsíce od ozáření [18]. U pacientů, přežívajících nad tuto hranici se jeví zhoršení paměťových a mentálních parametrů následkem WBRT jako velká limitace.

V oligometastatické situaci je tedy aktuálně preferováno ozáření metastatických ložisek mozku jen technikou SRT [19].

Americká Společnost pro Radiační Onkologii (ASTRO) ve svém vyjádření z roku 2014 “nedoporučuje rutinně přidávat WBRT u pacientů s malým počtem metastáz mozku, kteří prodělali léčbu SRT” [5].

## 1.5 Radiochirurgie

Stereotaxe je označení vycházející ze starořeckých slov *stereo* (prostorový) a *taxis* (směřovat) a zdůrazňuje význam přesné lokalizace léčebné dávky záření v prostoru pacientova těla. Paralela s chirurgickou resekcí je jasná a odráží se v pojmenování metody (radiochirurgie) i přístrojů (gama nůž, kybernetický nůž).

### 1.5.1 Gamma Knife (gama nůž)

Gama nůž je historicky první přístroj využívaný pro stereotaktickou radioterapii a je v současnosti nejvíce rozšířený. Jedná se o polokulovitou konstrukci, ve které je umístěno více než 200 malých zdrojů kobaltu  $^{60}\text{Co}$ . Tyto zářiče slouží jako zdroje fotonových paprsků. Hlava pacienta je v průběhu ozáření fixovaná v stereotaktickém rámu, který je nastaven tak, aby ozařované ložisko bylo vycentrováno do místa, kde se protnou paprsky z vybraných zdrojů. Tímto způsobem je dosažena vysoká přesnost a značná spolehlivost metody. V stereotaktické radioterapii je gama nůž referenčním přístrojem. Ve Spojených státech byl první pacient léčen tímto přístrojem v roce 1987. V roce 1992 byl v České republice zahájen provoz na gama noži s výrobním číslem 37.

Výhodou zařízení je vysoká přesnost a nejdelší zkušenosti s metodou. Nevýhodou je limitace na oblast hlavy a horní části krku, která vyplývá z technického omezení polosféry ozařovače, dále pak nutnost fixace hlavy pacienta v stereotaktickém rámu. Další nevýhodou je konstrukce z radioaktivních zdrojů, která vyžaduje stínění, nese sebou prodlužování času ozáření při stárnutí zdroje a nutnost výměny radioaktivních článků.

### 1.5.2 CyberKnife

CyberKnife (kybernetický nůž) je lineární urychlovač, působící jako zdroj fotonů o energii 6 MV. Samotný urychlovač se nachází na robotickém rameni, které jej se submilimetrovou přesností nastavuje do ozařovacích pozic kolem pacienta ležícího na ozařovacím lůžku. Jeho vynálezcem je profesor neurochirurgie John Adler. První pacient byl CyberKnifem léčen ve Stanfordu v roce 1994, od roku 2001 nastupuje průmyslová výroba a celosvětové šíření CyberKnife.

V roce 2010 byl ve Fakultní nemocnici v Ostravě zahájen provoz prvního CyberKnife ve střední a východní Evropě. v té době již fungovalo v Evropě 12 center CyberKnife a Ostrava se stala třináctým.

Na rozdíl od gama nože, kde se hlava pacienta centruje do ohniska zářičů je v případě CyberKnife zdroj záření jeden, ale pohyblivý ve všech rovinách kolem pacienta. Tím je docíleno optimální ozáření tužkovitým svazkem záření z více než 1200 různých pozic s přesností stejnou jako u gama nože [20]. Výhodou je jednoduchá fixace hlavy pacienta maskou, bez nutnosti upevňování stereotaktického rámu vruty. CyberKnife není konstrukčně limitovaný jenom na patologické procesy v oblasti hlavy a krku, ale umožňuje léčbu neoplázií kdekoliv v těle. Možnost sledování pohyblivých cílů (např. plíce) v reálném čase pomocí RTG paprsků a online přepočtů polohy umožňuje ozařování i takto pohyblivých nádorů s vysokou přesností.

## 1.6 Záchranná léčba

V případě progresu postižení mozku po prodělané léčbě SRT nastupuje nutnost záchranné (*salvage*) terapie.

V případě lokální progresu ozářené metastázy u pacienta se stabilizovaným základním onemocněním je možná reiradiace této metastázy **SRT**.

U metastázy, která i po ozáření SRT jeví známky progresivního růstu a projevuje se klinickou symptomatikou je na místě zvážit **chirurgickou resekcí**.

V případě výskytu mnohočetných nových ložisek u pacientů, kteří nepodstoupili ozáření neurokrania je volbou záchranné léčby **WBRT**.

V určitých situacích, jako je například výskyt drobné metachronní metastázy, která pravděpodobně ani v nejbližší době nebude symptomatická, u pacienta ve špatném celkovém stavu s nekontrolovanou progresí základního onemocnění je odpovídajícím postupem pouze **podpůrná léčba** [21].

## 1.7 Sledování pacientů - follow-up

Klinické a grafické sledování pacientů po radiochirurgické léčbě metastatického postižení mozku má dva hlavní cíle. Prvním je odhalit případný neúspěch SRT, který se projeví dalším progresivním růstem ozářené metastázy (*ztráta lokální kontroly*). Druhým cílem je časně diagnostikovat případný výskyt nových mozkových metastáz (*metachronní metastázy*).

Zobrazovací metodou, která je zlatým standardem v diagnostice a sledování mozkových metastáz je magnetická rezonance (MRI). V naprosté většině případů jsou mozkové metastázy znázorněny jako dobře ohraničené sytící se ložiska na T1 vážených postkontrastních skenech, které slouží jako základ pro plánování ozářeného objemu i jako reference v dalším sledování.

### 1.7.1 Načasování MRI kontrol

V současnosti se jednoznačně preferuje sledování sériovými MRI mozku. Otázkou zůstává jak načasovat vyšetření aby již bylo možno posoudit léčebný efekt radioterapie a případně zachytit lokální progresi onemocnění [22]. Dalším důležitým momentem pro timing kontrolní MRI je snaha zachytit případných metachronních metastáz. Sheehan ve své práci uvádí medián výskytu nové mozkové metastázy 8,8 měsíce po radiochirurgické léčbě [23]. Doporučuje tedy časté pravidelné MRI kontroly v **3-měsíčních intervalech**. Podobně Kocher navrhuje MRI kontroly od ozáření v 3-měsíčních intervalech s cílem identifikovat lokální či vzdálenou progresi intrakraniálního metastatického postižení u pacientů léčených SRT bez následné WBRT [24]. Odstup tří měsíců od ozáření po první MRI kontrolu se stal standardem pro sledování pacientů po radiochirurgické léčbě metastáz mozku.

## 1.8 Hodnocení odpovědi na léčbu

Vyhodnocení odpovědi nádoru na léčbu je nedílnou součástí posouzení účinnosti léčby nejen v klinických studiích, ale i v běžné klinické praxi. Pojmy jako *remise*, *stabilizace* či *progrese nádoru* jsou běžně užívány lékaři, kteří se podílejí na léčbě onkologických pacientů [25].

Snaha standardizovat vyhodnocení efektu onkologické léčby vedla Světovou Zdravotnickou Organizaci začátkem osmdesátých let minulého století k vydání doporučení, známých jako **WHO kritéria** [26] - velikost ložiska se vyjadřovala jako plocha, vypočtená ze součinu nejdelšího a na něj kolmého rozměru léze. Toto **dvourozměrné měření** pak bylo přijato jako standard pro výzkum i běžné klinické hodnocení progrese, stability či remise nádorového onemocnění.

Časová náročnost a často špatná reprodukovatelnost vedly v devadesátých letech k návrhu zjednodušení hodnocení velikosti nádorových ložisek jen změřením jen nejdelšího rozměru (**jednorozměrná metoda**). Tyto nově navržená **RECIST kritéria** (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) byli pro získání mnohem jednodušší a pro většinu tumorů dostatečně přesná [27].

V případě vyhodnocování objemových změn mozkových metastáz zobrazovaných vysoce přesným vyšetřením magnetickou rezonancí s možností submilimetrových řezů s možností trojrozměrné rekonstrukce často nepravidelných ložisek, se obě tyto metody stávají málo citlivými.

Nejpřesnější exaktní metodou, která však pro svojí pracnost a časovou náročnost zatím není rutinní součástí vyhodnocování MRI snímků je **počítačem asistovaná volumetrie**.

## 1.9 MRI volumetrie

Počítačem asistovaná (semiautomatická) MRI volumetrie je metoda přesného vyhodnocení objemu tumorozního ložiska podle snímků MRI rezonance.

Výpočet objemu se provádí na základě sumace submilimetrových řezů, ve kterých je ohraničená metastáza definovaná jako sytící se struktura na T1 vážených postkontrastních snímcích magnetické rezonance. Automatické počítačové ohraničení (tzv. **segmentace**) však má určité limitace, zejména v odlišení jiných postkontrastně se sytících struktur, jako jsou například cévy. Definitivní ohraničení tedy musí být zkontrolováno a upraveno hodnotícím lékařem.

## 1.10 Prediktivní faktory přežití pacientů s metastatickým postižením mozku

V roce 1997 vyhodnotil Gaspar [28] retrospektivně 1200 pacientů léčených pro mozkové metastázy, přičemž zaznamenával vstupní faktory vázané na pacienta, základní onemocnění a postižení mozku. Statistickou metodou zvanou analýza rekurzivního dělení (*RPA - recursive partitioning analysis*), která pomocí regresní analýzy vyhodnocuje významnost jednotlivých prognostických faktorů, rozdělil pacienty do třech prognostických skupin.

Pacienti v prognosticky nejprůzračnější skupině (**RPA I**) byli mladší 65 let, s KPS (*Karnofsky Performance Score*) 70 a více a kontrolovaným primárním onemocněním (kdy mozek byl jediným místem metastatického postižení). Medián přežití v této skupině byl 7,1 měsíce.

Nejnižší medián přežití (2,3 měsíce) vykazovala skupina pacientů se vstupním KPS pod 70 (**RPA III**).

Všichni ostatní pacienti tvořili skupinu s mediánem přežití 4,2 měsíce (**RPA II**).

Tímto rozdělením bylo možno soubor pacientů rozdělit na tři poměrně homogenní skupiny s odlišnou prognózou.

**RPA kritérií** lze užít ke srovnání výběru pacientů k zařazení do jednotlivých studií a limitovat tak podíl ovlivnění výsledku jiným zastoupením pacientů [29].

Opakovaně se tak potvrdil jako nejsilnější prognostický faktor sebeobslužnost hodnocena škálou **KPS, věk a stav základního onemocnění**.

**Krátká doba od diagnózy primárního onemocnění do prezentace mozkových metastáz** byla považována za negativní prognostický faktor přežití. V objemné studii zahrnující 300 za sebou léčených pacientů, kteří byli ozáření gama nožem pro mozkovou metastázu různého zdroje [30], ale vliv časové návaznosti prezentace mozkového postižení ve vztahu k základnímu onemocnění nebyl prokázán.

**Počet vstupně diagnostikovaných mozkových metastáz** byl pro mnohá terapeutická schémata kritickou hodnotou určující směřování léčby k paliativní či agresivní [31]. Nové radioterapeutické techniky ale význam počtu metastáz relativizují. Ve studii Yamamota a spolupracovníků se ukazuje určitá prognostická výhoda solitárních metastáz, ve skupině pacientů s 2-4 metastázami proti skupině s 5-10 metastázami mozku ošetřenými SRT již ale není statistický rozdíl v přežití ani lokální kontrole ozářených ložisek. Spíše než počet metastáz se v některých studiích prokázal prognostický význam součtu **objemů jednotlivých ložisek**, ozářených gama nožem [32], [30].

Nástup frakcionačních technik a CyberKnife ale i tuto nevýhodu potlačil [33].

**Histologický typ primárního nádoru** je dalším diskutovaným faktorem prognózy. Tradičně radiorezistentní nádory odolávající konvenční radioterapii (melanom, světlobuněčný karcinom ledviny či sarkom) jsou prokazatelně citlivé na ozáření stereotaktické [34].

Všechny výše uvedené faktory vázané na pacienta či nádor jsou vstupními proměnnými, které více či méně ovlivňují celkovou prognózu.

Je-li u pacienta indikována léčba mozkové metastázy SRT, jeho další osud v neposlední řadě závisí na léčebné odpovědi mozkové metastázy na ozáření t.j. dobré lokální kontrole ozářených nádorů.

Změny ozářené metastázy po ozáření lze hodnotit podle objemu postkontrastně se sytících lezí na kontrolních MRI snímcích. Nabízí se **využití objemových změn jako prognostického faktoru**. V literatuře najdeme jen ojedinělé zmínky o využití volumetrie v prognózování ozářených metastáz, částečně i pro poměrně pracnou metodu semiautomatické segmentace využívané pro počítačem asistovanou volumetrii. Feigl hodnotí redukci celkového objemu ozářených ložisek u daného pacienta, jako definitivní efekt ozáření gama nožem [30]. I přes výbornou lokální kontrolu a značnou redukci objemu ložisek neprokazuje vliv definitivního zmenšení metastáz na celkové přežití pacientů. Novější práce Sharptonové, která vyhodnocovala soubor 52 pacientů ozářených pro mozkovou metastázu přístrojem CyberKnife již prokazuje prognostickou hodnotu výraznější časné objemové změny ložisek po ozáření na lokální kontrolu ozářených metastáz [35]. První kontrolní MRI mozku v této studii byla provedena u většiny pacientů 3 měsíce po ozáření.

Nabízí se otázka, zdali je možné predikci přežití na podkladě objemových změn ozářených metastáz stanovit a jak brzy od ozáření již lze objemovou redukci ozářené metastázy posuzovat. Tyto a další faktory ovlivňující prognózu pacientů ozářených přístrojem CyberKnife pro mozkovou metastázu jsou náplní našeho výzkumu.

## 2 Cíle dizertační práce

### 2.1 Úvod

Sledování pacientů po radiochirurgické léčbě mozkových metastáz opakovaným vyšetřením magnetickou rezonancí je obecně uznávaným zlatým standardem grafické kontroly. Výsledek MRI se interpretuje podle zachyceného vývoje objemových změn ozářených metastatických ložisek jako jejich **regrese, stacionární stav** či **progrese**. Progresivní růst ozářené metastázy pak označujeme pojmem **ztráta lokální kontroly**. Každé vyšetření MRI se navíc zaměřuje na vyloučení či potvrzení výskytu nových tzv. **metachronních metastatických ložisek**.

Vyhodnocení výsledku MRI je zásadní pro management onkologické léčby. Příznivý nález dobré lokální kontroly a vyloučení metachronních metastáz znamená pro pacienta lepší prognózu. V mnoha případech je takto potvrzená stabilizace intrakraniálního nálezu podmínkou k zahájení agresivnější systémové léčby. Naopak ztráta lokální kontroly nebo záchyt nových ložisek vede k indikování záchranné terapie s cílem zvrátit nepříznivý vývoj.

Časový odstup první MRI kontroly od ozáření musí být dostatečný, aby již byly spolehlivě hodnotitelné změny velikosti metastatických ložisek. Na druhou stranu je pochopitelný požadavek mít co nejdříve potvrzený efekt radiochirurgické léčby mozkových metastáz a časně pak zahájit případnou další systémovou léčbu. I záchranná terapie má větší šanci na úspěch, je-li indikována při prvních známkách zhoršení nálezu v CNS.

Doporučení časového odstupu MRI kontroly po radiochirurgické léčbě metastáz mozku vychází z doporučení literatury, empirických zkušeností a zvyklostí pracoviště - většinou se doporučuje termín první MRI kontroly 3 měsíce po ozáření, s plánem dalších kontrol v tříměsíčních intervalech. Toto schéma bylo používáno i na našem pracovišti ve Fakultní nemocnici v Ostravě u pacientů ozářených CyberKnife pro metastatické postižení mozku.

U pacientů s diagnózou metastatického postižení mozku, kteří byli ozáření CyberKnife mnohdy závisí indikace další systémové léčby vývoji onemocnění CNS, které je pro pacienta limitující. Je proto důležité potvrdit léčebný efekt radiochirurgie a odhadnout prognózu pacienta co nejdříve. Tyto důvody nás vedly k myšlence zkrátit interval mezi ozářeními a první MRI mozku. V naší studii jsme tedy kromě standardně prováděné MRI kontroly 3 měsíce (t.j. 12 týdnů) po ozáření, provedli "časnou" MRI kontrolu v poločase tohoto intervalu - t.j. 6 týdnů po ozáření CyberKnife.

Z exaktně naměřených volumetrických nálezů MRI v 6. a 12. týdnu po radioterapii jsme pak hodnotili výpovědní hodnotu časné MRI proti standardně prováděnému vyšetření ve 12. týdnu. Vyhodnocením klinických a grafických kontrol celého souboru jsme pak hodnotili prognostický význam objemových změn ozářených ložisek zaznamenaných časnou MRI volumetrií při vyšetření 6 týdnů po radiochirurgické léčbě.

## 2.2 Primární cíl

Vyhodnotit klinický a prognostický význam časné MRI volumetrie, provedené 6 týdnů po radiochirurgické léčbě (CyberKnife) pacientů s metastatickým postižením mozku ve srovnání s vyšetřením provedeným standardně 12 týdnů po ozáření.

## 2.3 Hypotéza

Časná MRI kontrola (6 týdnů po SRT) s vysokou přesností zachycuje trendy objemových změn ozářených metastáz mozku a slouží jako časný indikátor efektu radiochirurgické léčby. Objemové změny ozářených metastáz vyhodnocené MRI volumetrií již 6 týdnů po radiochirurgické léčbě mají prognostický význam pro odhad celkového přežívání pacientů.

## 2.4 Sekundární cíle

Vyhodnotit záchyt metachronních metastáz mozku v průběhu sledování, kvantifikovat podíl extracerebrálních příčin na letalitě v souboru a prozkoumat prediktivní hodnotu vstupních charakteristik (pohlaví, počet ozářených metastáz, vstupní *Karnofsky Performance Score*, zdroj primárního nádorového onemocnění) pro dosažení lokální kontroly a celkového přežívání u pacientů po SRT pro metastatické postižení mozku.

# 3 Pacienti a metodika

## 3.1 Pacienti

Do této prospektivní klinické studie byli zařazeni pacienti léčení ve Fakultní Nemocnici Ostrava Poruba radiochirurgickým ozářením CyberKnife (Accuray, Inc, Sunnyvale, California) pro metastatické postižení mozku v období od prosince 2014 do června 2017.

### 3.1.1 Zařazovací kritéria

- 1-5 radiochirurgicky ozářených metastáz CNS
- verifikované základní onemocnění
- Karnofsky Performance Score >50
- věk 18-80 let

### 3.1.2 Vyřazovací kritéria

- předchozí radiochirurgická léčba ozařovaného ložiska
- nekontrolovaně progredující základní onemocnění
- WBRT méně než 4 měsíce před SRT

Pacienti byli k radiochirurgické léčbě indikováni na základě rozhodnutí indikačního semináře Neuroonkologického centra FN v Ostravě. Vstupní data u každého pacienta odpovídala stavu

v době ozáření CyberKnife a zahrnovala věk, pohlaví, zdroj maligního onemocnění, KPS (Karnofsky Performance Score), počet ozářených ložisek a objem jednotlivých intrakraniálních metastáz dle zaměřovací navigační MRI.

Celkově bylo do studie zařazeno 49 pacientů. Charakteristiku souboru pacientů uvádí tabulka 1.

**Tab. 1: Charakteristika souboru pacientů**

<b>Charakteristika</b>	<b>Počet</b>
<b>Pohlaví (počet)</b>	
Muži	21
Ženy	28
<b>Věk (roky)</b>	
Průměr	61,2
Medián	63
Rozptyl	25-80
<b>Karnofského skóre (%)</b>	
Průměr	85,9
Medián	90
Rozptyl	60-100
<b>Základní diagnóza (počet)</b>	
Nemalobuněčný karcinom plic	20
Melanom	6
Karcinom ledviny	6
Karcinom prsu	5
Maligní tumory GIT	4
Urogenit. malignity (mimo Ca ledviny)	6
Jiné	2
<b>Mozkové metastázy na pacienta (počet)</b>	
Rozptyl	1-5
Průměr	1,6
Předchozí operace mozku pro metastázu, počet, (%)	17/49 (35)
Předchozí systémová léčba, počet, (%)	32/49 (65)
Předchozí radioterapie neurokrania, počet, (%)	9/49 (18)



## 3.2 Léčba

Pacienti byli léčeni radiochirurgicky - ozářením svazkem vysoce energetických fotonů pomocí přístroje **CyberKnife** (výrobce Accuray, Inc., Sunnyvale, California). Všichni pacienti byli ozářeni a dále dispenzarizováni ve Fakultní nemocnici Ostrava Poruba.

## 3.3 Zobrazovací kontroly

Vstupní zaměřovací MRI mozku bylo provedeno těsně před radiochirurgickou léčbou (čas 0) a pacienti byli pozváni na kontrolní MRI mozku v odstupu 6 týdnů, 3 měsíců a 6 měsíců po ozáření CyberKnife. Vstupní i všechna kontrolní MRI vyšetření byla provedena stejnou technikou MRI pracovišti Fakultní nemocnice Ostrava Poruba na 1,5 T magnetické rezonanci firmy Siemens. K volumetrické analýze byly využity postkontrastní T1 vážené transaxiální skeny s využitím izotropního zobrazení se submilimetrovou tloušťkou řezu. Sytící se metastatická ložiska byla vyhodnocena s využitím volumetrického software (*InView, Accuray, Inc., Sunnyvale, California*).

Za progresi velikosti bylo považováno zvětšení objemu o více než 20 %, za regresi pak zmenšení objemu o více než 20 %.

Toto semikvantitativní vyhodnocení reakce nádoru na léčbu (regrese/stacionární stav/progrese) zohledňuje možnou chybu měření a je využíváno i pro měření objemů počítačově asistovanou tumor-volumetrií [35].

Metachronní mozková metastáza byla definována jako nové sytící se ložisko na T1WI postkontrastních skenech, které nebylo detekováno na předchozím MRI vyšetření.

## 3.4 Klinické sledování

Pacienti byli sledováni autorem v neurochirurgické ambulanci, klinické vyšetření proběhlo typicky v den provedení kontrolní volumetrické MRI 6 týdnů, 3 měsíce a 6 měsíců po SRT. Další klinické a MRI kontroly byly plánovány v tříměsíčních odstupech.

Klinické vyšetření bylo zaměřeno na změnu neurologického nálezu a celkový stav pacienta byl skórován škálou KPS.

### 3.4.1.1 KPS (Karnofského skóre)

100 % – normální stav, bez obtíží, bez známek onemocnění

90 % – schopen normální aktivity, velmi málo symptomů

80 % – schopen normální aktivity s mírnými obtížemi, symptomy

70 % – soběstačný, neschopen normálních aktivit či práce

60 % – občas vyžaduje pomoc, zvládá většinu osobních potřeb

50 % – často potřebuje pomoc, často vyžaduje lékařskou léčbu

40 % – invalidita, vyžaduje speciální péči a pomoc

30 % – těžká invalidita, indikace k přijetí do nemocnice

20 % – těžce nemocný, potřeba urgentní hospitalizace, vyžaduje podpůrná opatření a léčbu

10 % – moribundní, rychle progredující fatální onemocnění

0 % – smrt

## 3.5 Statistické vyhodnocení

Pro statistické vyhodnocení byl použit systém **R-project** a jeho soubor statistických programů. *R Core Team (2016), R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>*

Veškerá data byla zpracována a jsou zálohována s využitím LabKey serveru (LabKey Corporation, Seattle, USA) instalovaného ve Fakultní nemocnici v Ostravě.

## 4 Výsledky

### 4.1 Pacienti a follow-up

Celkově bylo do studie zařazeno 49 pacientů (28 žen a 21 mužů) u kterých bylo radiochirurgicky ošetřeno 77 mozkových metastáz.

Tito pacienti absolvovali vstupní navigační MRI mozku s volumetrií ložisek a následně ozáření metastáz CyberKnife.

Metastázy byly ozářeny přístrojem CyberKnife předepsanou dávkou s mediánem 24 Gy (rozmezí 15-60 Gy), s mediánem střední linie izodózy 60 % (rozmezí 50-81 %). Třicet osm metastáz bylo ozářeno jednorázově, 8 ve dvou frakcích, 5 ložisek ve třech frakcích a 26 ložisek v 5 frakcích. Nebyla zaznamenána žádná časná komplikace stereotaktické léčby.

K první klinické a MRI kontrole po šesti týdnech se dostavilo 45 pacientů, ke druhé kontrole a volumetrické MRI s odstupem 12 týdnů od ozáření se dostavilo 36 pacientů a ke třetí kontrole, 6 měsíců od SRT, pak 19 pacientů. U všech těchto pacientů bylo provedeno klinické vyšetření a magnetická rezonance s volumetrickou kalkulací metastatických ložisek.

V době statistického vyhodnocení, t.j. 34 měsíců od zařazení prvního pacienta zemřelo 32 z původního počtu 49 pacientů. Průměrná doba sledování byla 39 týdnů, průměrná doba sledování u přežívajících pacientů byla 60 týdnů.

Celkově bylo vyhodnoceno 153 vyšetření MRI mozku a volumetricky změřeno 242 metastáz. Léčebný efekt SRT a ozářené metastázy jsme při každé kontrole hodnotili semikvantitativně, přičemž za stabilní velikost jsme považovali fluktuaci do  $\pm 20\%$  původního objemu (jak bylo popsáno v kapitole 3.3 Zobrazovací metody).

Semikvantitativní hodnocení volumetrických změn sledovaných metastáz podává Tabulka 2.

**Tab. 2: Hodnocení objemové odpovědi metastáz na léčbu v době 6 týdnů, 3 měsíce a 6 měsíců od ozáření CyberKnife**

metastázy doba od SRT	zmenšené <sup>1</sup>	stabilní <sup>2</sup>	zvětšené <sup>3</sup>
	počet (%)	počet (%)	počet (%)
6. týden	61 (84)	7 (10)	5 (7)
3. měsíc	51 (84)	5 (8)	5 (8)
6. měsíc	27 (87)	2 (6)	2 (6)

<sup>1</sup> regrese objemu metastázy o více než 20 % proti vstupnímu objemu

<sup>2</sup> objem metastázy v rozmezí  $\pm 20\%$  ve srovnání se vstupním objemem

<sup>3</sup> progrese objemu metastázy o více než 20 % proti vstupnímu objemu

Některé metastázy ozářené pomocí CyberKnife se v průběhu sledování zmenšily natolik, že již nebyly identifikovatelné magnetickou rezonancí. Podíl těchto vymizelých metastáz byl v 6. týdnu, 3. měsíci resp. 6. měsíci 3 %, 10 % resp. 16 %.

## 4.2 Srovnání výpovědní hodnoty časné MRI (6. týden) proti standardní kontrole (12. týden)

### 4.2.1 Srovnání semikvantitativních vyhodnocení

U každého pacienta proběhla těsně před ozářením CyberKnife magnetická rezonance, na které byly vyznačeny a volumetricky vyhodnoceny ozařované metastázy. Objem metastázy v době ozáření jsme označili  $V(0)$ . Podobně jsme volumetricky vyhodnotili ozářená ložiska v šestém a dvanáctém týdnu po ozáření - objemy pak byly označeny jako  $V(6)$  a  $V(12)$ .

Poté jsme pro každou metastázu objemy  $V(6)$  a  $V(12)$  srovnali s výchozím objemem  $V(0)$  a objemovou odpověď na léčbu vyhodnotili semikvantitativně. Nádory, kterých objem se nezměnil o více než 20 % proti vstupnímu objemu byly označeny jako *stacionární* (stabilní objem). V případě nárůstu objemu o více než 20 % byl stav metastázy hodnocen jako *progrese* (zvětšení objemu). V případě zmenšení objemu o více než 20 % byl nález označen jako *regrese* (zmenšení objemu).

Celkově jsme tedy vyhodnotili objemovou odpověď 61 metastatických ložisek, které byly vyšetřeny MRI v 6. i 12. týdnu po SRT.

**Tab. 3 : Vyhodnocení objemových změn jednotlivých metastáz 6 týdnů po ozáření Cyber-Knife**

<i>objemová změna metastázy*</i>	<i>počet metastáz</i>
<i>regrese</i>	51
<i>stacionární</i>	6
<i>progrese</i>	4

\*Metastázy, kterých objem se nezměnil o více než 20 % proti vstupní hodnotě, byly označeny jako *stacionární*. Zvětšení objemu nad tuto hranici bylo považováno za *progresi* a zmenšení pod tuto hranici za *regresi*.

**Tab. 4: Vyhodnocení objemových změn jednotlivých metastáz 12 týdnů po ozáření Cyber-Knife**

<i>objemová změna metastázy*</i>	<i>počet metastáz</i>
<i>regrese</i>	51
<i>stacionární</i>	5
<i>progrese</i>	5

\*Metastázy, kterých objem se nezměnil o více než 20 % proti vstupní hodnotě, byly označeny jako *stacionární*. Zvětšení objemu nad tuto hranici bylo považováno za *progresi* a zmenšení pod tuto hranici za *regresi*.

Dobrý efekt na zmenšení ozářené metastázy je jasně patrný z kontrol v 6. i 12. týdnu a představuje 83,6 ozářených metastáz.

Přímým srovnáním dvojic kontrol pro jednotlivé metastázy získáváme úplnou shodu pro 6. a 12. týden u 86,9 % metastáz.

Statistickým vyhodnocením Fisher's Exact Test for Count Data  $p$ -value = 1, identické výsledky.

V případě, že označíme součet objemů všech ozářených metastáz u daného pacienta jako  $V_t$  a budeme analogicky srovnávat  $V_t(6)$  a  $V_t(12)$  s iniciálním objemem  $V_t(0)$  u jednotlivých pacientů dostáváme *pro jednotlivé pacienty* (celkový počet 36 pacientů vyhodnocených v 6. a 12. týdnu) hodnoty uvedené v tabulkách 5 a 6.

**Tab. 5: Vyhodnocení změn součtu objemů metastáz pro jednotlivé pacienty 6 týdnů po ozáření CyberKnife**

odpověď na léčbu*	počet pacientů
regrese	29
stacionární	5
progrese	2

\*V případě, že součet objemů všech ozářených metastáz u daného pacienta při MRI kontrole vzrostl o více než 20 % proti vstupnímu stavu, byla odpověď na léčbu označena jako *progrese*. V případě zmenšení součtu objemů o více než 20 % jsme odpověď označili jako *regrese*. V ostatních případech byl stav označen jako *stacionární*.

**Tab. 6: Vyhodnocení změn součtu objemů metastáz pro jednotlivé pacienty 12 týdnů po ozáření CyberKnife**

odpověď na léčbu*	počet pacientů
regrese	30
stacionární	4
progrese	2

\*V případě, že součet objemů všech ozářených metastáz u daného pacienta při MRI kontrole vzrostl o více než 20 % proti vstupnímu stavu, byla odpověď na léčbu označena jako *progrese*. V případě zmenšení součtu objemů o více než 20 % jsme odpověď označili jako *regrese*. V ostatních případech byl stav označen jako *stacionární*.

Přímým srovnáním dvojic kontrol pro jednotlivé pacienty získáváme úplnou shodu pro 6. a 12. týden u 86,1 % pacientů.

Statistickým vyhodnocením Fisher's Exact Test for Count Data  
p-value = 1, identické výsledky.

#### 4.2.2 Srovnání objemových změn ozářených metastáz

Ve snaze kvantifikovat průběh objemových změn v čase jsme provedli součet hodnot objemů jednotlivých metastáz v době ozáření, v šestém a dvanáctém týdnu.

Získali jsme

$$\begin{aligned}\sum V(0) &= 320,8 \text{ cm}^3 \\ \sum V(6) &= 189,0 \text{ cm}^3 \\ \sum V(12) &= 168,2 \text{ cm}^3\end{aligned}$$

Z uvedeného vyplývá, že **86,4 % celkové redukce objemu sledovaných metastáz v našem souboru zachyceném 3 měsíce od ozáření bylo pozorováno již v šestém týdnu.**

Lze tedy předpokládat, že většina objemových změn metastáz hodnocených 12 týdnů od ozáření nastává již v první půlce tohoto intervalu.

Dalším způsobem jak posoudit průběh objemových změn v čase je srovnání **součtu absolutních hodnot objemových změn**.

Nejdříve jsme vypočítali součet absolutních hodnot objemových změn, které jednotlivé metastázy prodělaly od ozáření po první kontrolu v šestém týdnu:

$$V_{sum}(0-6) = \sum |V(0) - V(6)|$$

Pro kohortu pacientů, kteří absolvovali všechna měření v nultém, šestém a dvanáctém týdnu je:

$$V_{sum}(0-6) = 142,6 \text{ cm}^3$$

Analogicky jsme provedli součet absolutních hodnot objemových změn, které jednotlivé metastázy prodělaly od ozáření po kontrolu ve 12. týdnu:

$$V_{sum}(0-12) = \sum |V(0) - V(12)|$$

Pro kohortu pacientů je celková objemová změna metastáz, kterou prodělaly do 12 týdne od ozáření

$$V_{sum}(0-12) = 155,6 \text{ cm}^3$$

Ve výsledku tvoří podíl absolutních hodnot objemových změn zaznamenaných 6. týdnů od SRT **91,6 %** součtu absolutních hodnot objemových změn jednotlivých metastáz zaznamenaných ve 12. týdnu po SRT.

**Z uvedeného vyplývá vysoká výpovědní hodnota semikvantitativně hodnocené volumetrické analýzy časně MRI provedené 6 týdnů po ozáření mozkových metastáz Cyberknife ve srovnání se standardní kontrolou prováděnou ve 12 týdnů.**

#### 4.2.3 Výskyt metachronních metastáz

Dalším sledovaným parametrem v našem souboru pacientů byl výskyt metachronních metastáz - t.j. nových enhacujících ložisek, které nebyly identifikovány na předchozím MRI vyšetření.

Celkově jsme metachronní metastázy diagnostikovali u 14 z celkového počtu 49 pacientů (28,6 %). Při první kontrole v 6. týdnu bylo metachronní postižení mozku identifikováno u 6 pacientů, u dalších dvou pacientů byl záchyt metachronní metastázy ve 12. týdnu. Ve 24. týdnu bylo metachronní postižení mozku potvrzeno u 2 pacientů a u dalších 4 pacientů jsme metachronní postižení zachytili na pozdějších kontrolách (ve 34., 44., 72. a 73. týdnu).

**Do třetího měsíce po ozáření se tedy u 8 pacientů vyskytla metachronní metastáza, z toho u 6 pacientů byla diagnostikována již v 6. týdnu po ozáření což je důvod navíc k provádění časně kontroly MRI již 6 týdnů po ozáření.**

Záchyt metachronního ložiska u pacienta v celkově dobrém stavu a dobrou reakcí na SRT predisponuje na první místo v **záchranné terapii** ozáření metachronní metastázy Cyberknife (v našem souboru 10 ze 14 pacientů s metachronním postižením (71,4 %). U dvou pacientů (14,3 %) jsme ozařovali metachronní postižení technikou WBRT a u dvou pacientů (14,3 %) jsme pro celkové zhoršení stavu radioterapii neindikovali.

#### 4.3 Prognostický význam časných volumetrických změn pro celkové přežití pacientů

Volumetrickou, počítačově asistovanou analýzou jednotlivých metastatických ložisek v době ozáření, při časně MRI kontrole 6 týdnů od ozáření a následně při kontrole 12 týdnů od ozáření jsme získali hodnoty objemů  $V(0)$ ,  $V(6)$  a  $V(12)$  pro jednotlivé mozkové metastázy.

Jako **redukci objemu** v šestém týdnu po ozáření, jsme označili rozdíl původního objemu ložiska v době ozáření a objemu ložiska v šestém týdnu.

Pro **poměrnou redukci objemu** v šestém týdnu (uváděnou v procentech) pak platí:

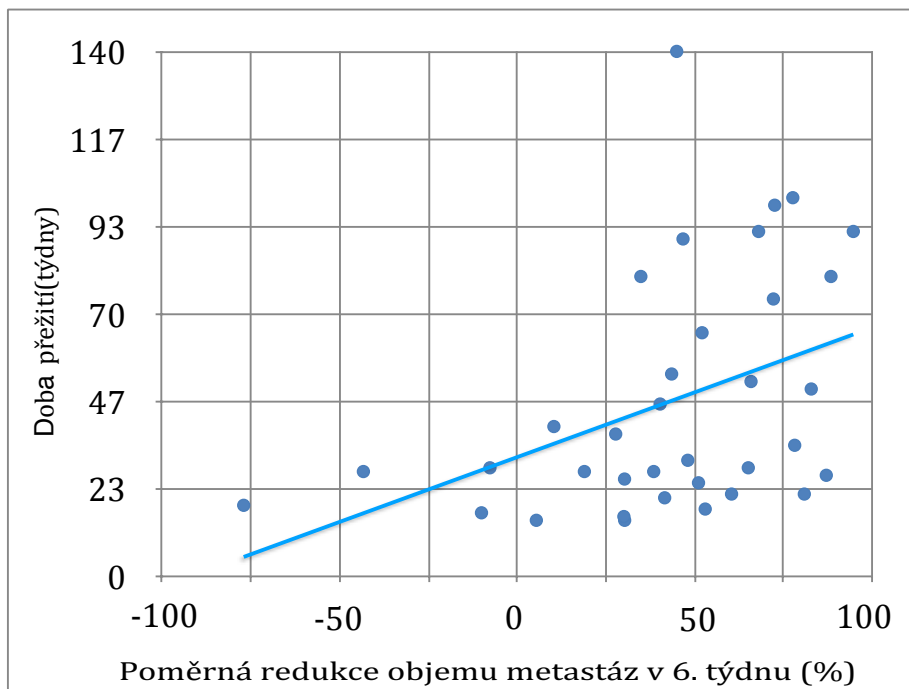
$$Red(0-6) = [V(0) - V(6)] / V(0) \times 100 \%$$

Analogicky pak poměrná redukce objemu ve 12. týdnu bude definována jako:

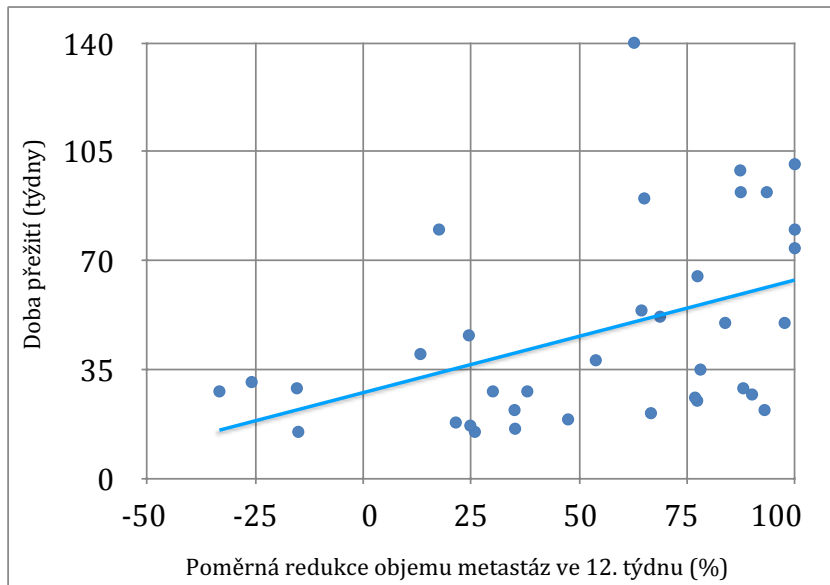
$$Red(0-12) = [V(0) - V(12)] / V(0) \times 100 \%$$

Pro vyhodnocení prediktivní hodnoty na celkové přežití u jednotlivých pacientů jsme u pacientů s vícečetnými metastázami počítali s celkovým objemem metastáz u daného pacienta.

Vyhodnocení celkového přežívání a redukce objemů ozářených metastáz vztažené na jednotlivé pacienty je znázorněno pro 6. týden v Grafu 1, pro 12. týden pak v Grafu 2.

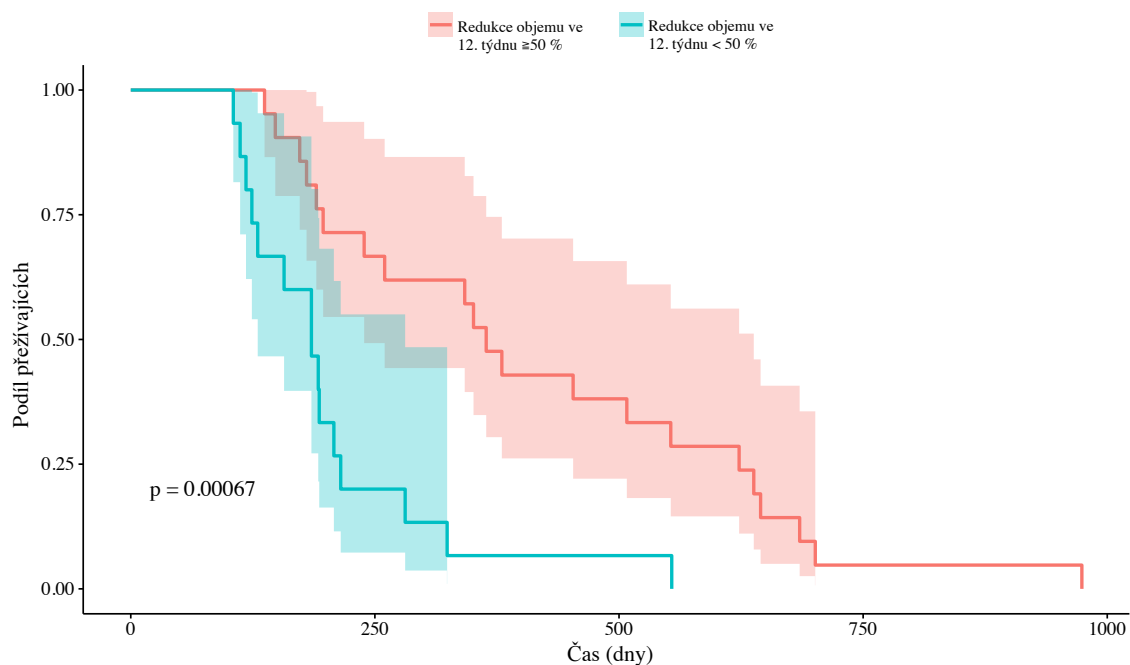


**Graf 1: Vztah doby přežití a poměrné redukce objemu metastáz v 6. týdnu po ozáření Cybernife**



**Graf 2: Vztah doby přežití a poměrné redukce objemu metastáz ve 12. týdnu po ozáření CyberKnife**

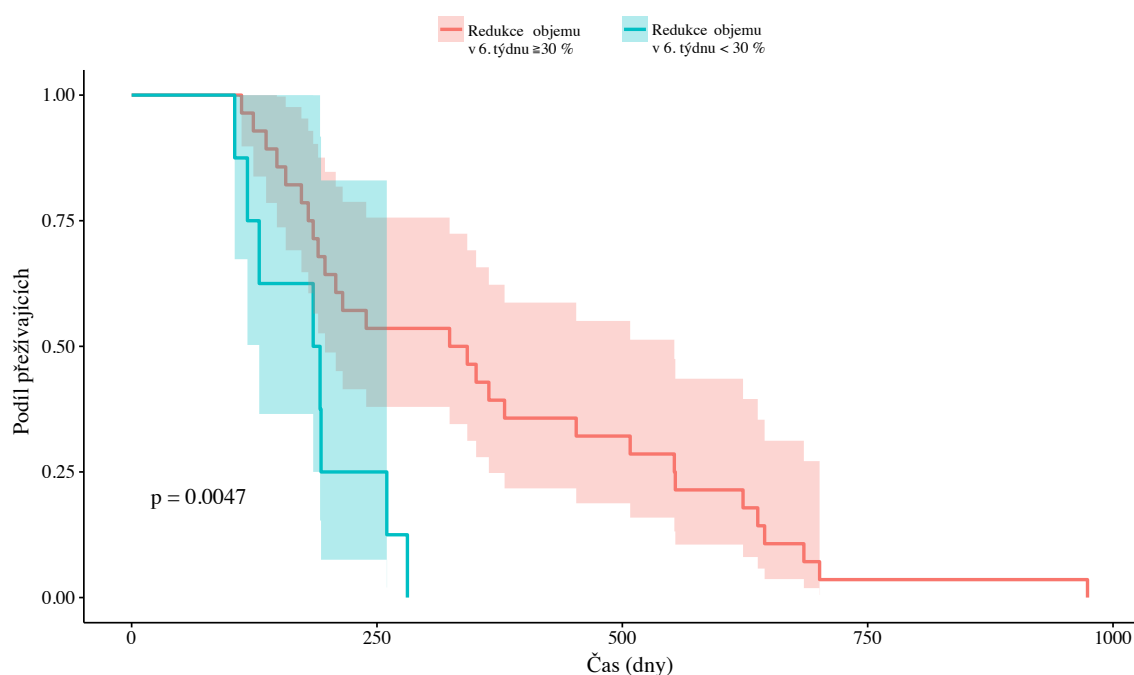
Statistickým zpracováním s využitím Kaplan-Meierovy neparametrické analýzy jsme prokázali, statisticky významný rozdíl celkového přežití u skupiny pacientů, kteří měli ve 12. týdnu redukci objemu metastáz 50 % a více, proti skupině, u které redukce objemu nedosahovala 50 % (Graf 3)



**Graf 3: Kaplan-Meierova křivka odhadu přežití u pacientů s redukcí objemu ozářených metastáz 50 % a více dle MRI 12 týdnů po ozáření a skupiny pacientů s objemovou redukcí metastáz, která 12 týdnů po ozáření nedosahovala 50 %**

Medián přežití ve skupině, u které došlo ve 12. týdnu k regresí objemu o více než 50 % byl 13,0 měsíce ve srovnání se 5,9 měsíci, ve skupině s regresí menší než 50 %.

Při hodnocení objemových změn v 6. týdnu nebyla hranice zmenšení metastáz pod 50 % pro predikci přežití statisticky významná, pravděpodobně na vrub další regrese objemu metastáz mezi 6. a 12. týdnem. Rozdělením sledovaného souboru na pacienty s redukcí objemu metastáz 30 % a více v 6. týdnu po SRT proti skupině, která této redukce nedosáhla potvrzujeme statisticky významný predikční faktor přežití, kterým redukce objemu 30 % a více v šestém týdnu po SRT (Graf 4).



**Graf 4: Kaplan-Meierova křivka odhadu přežití u pacientů s redukcí objemu ozářených metastáz 30 % a více dle MRI 6 týdnů po ozáření a skupiny pacientů s objemovou redukcí metastáz, která 6 týdnů po ozáření nedosahovala 30 %**

Medián přežití ve skupině, u které došlo v 6. týdnu k regresí objemu o více než 30 % byl 11,5 měsíce ve srovnání se 6,0 měsíci, ve skupině s regresí menší než 30 %.

**Z uvedeného vyplývá, že výraznější zmenšení objemu ozářených mozkových metastáz - nad 30 % v 6. týdnu resp. nad 50 % ve 12. týdnu - je statisticky významným pozitivním prognostickým faktorem doby přežití u pacientů s metastatickým postižením mozku léčených ozářením CyberKnife.**

#### **4.4 Prognostický význam časných volumetrických změn pro lokální kontrolu ozářených metastáz**

V kohortě pacientů, kteří absolvovali MRI volumetrii v nultém, šestém a dvanáctém týdnu jsme dále sledovali 61 ozářených ložisek, ze kterých jsme zaznamenali v dalším průběhu selhání



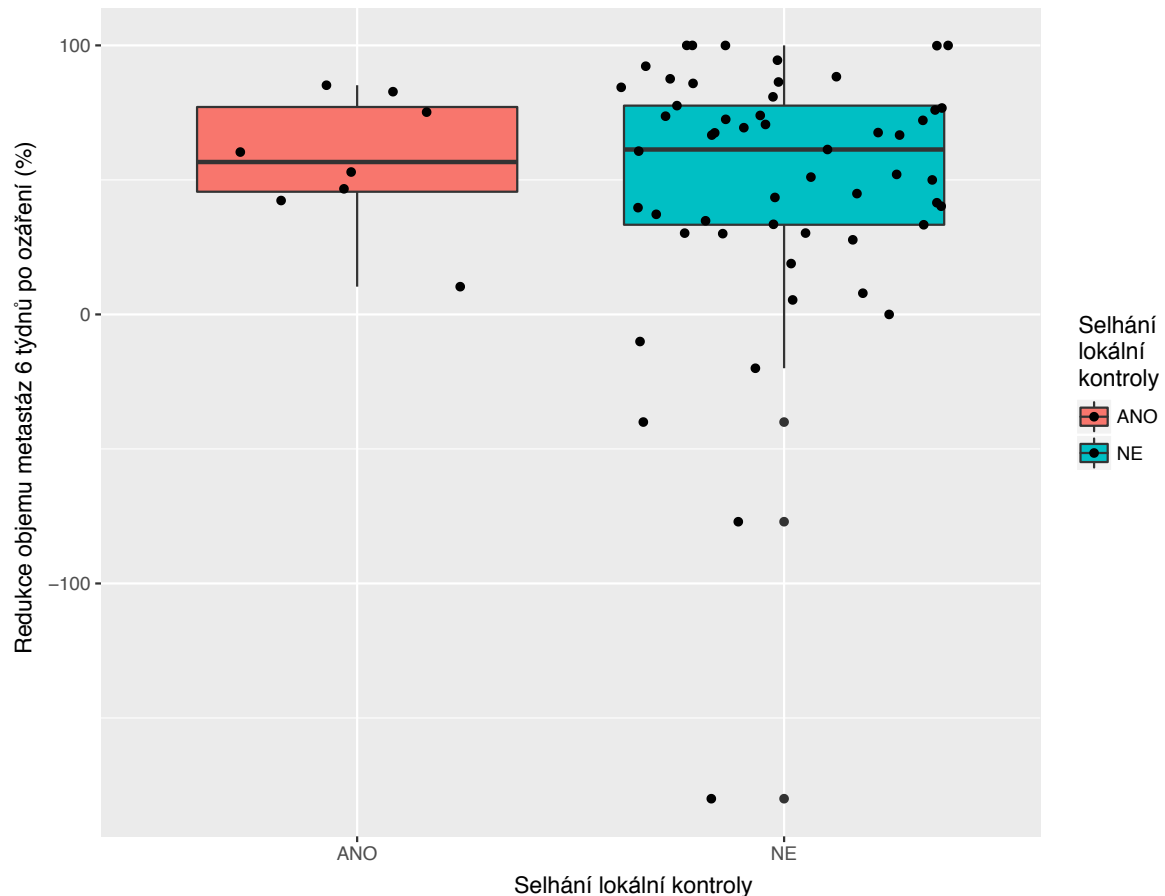
lokální kontroly u 9 ložisek (14,8 %). V celém souboru iniciálně zařazených 77 metastáz byla ztráta lokální kontroly pozorována u 11 ložisek (14,3 %).

Selhání lokální kontroly bylo diagnostikováno v rozpětí 17 - 64 týdnů od SRT.

U 63 % pacientů se selháním lokální kontroly následovala **záchranná terapie** (WBRT 25 %, CyberKnife reiradiace 25 %, chirurgická resekce 13 %) u zbylých 37 % pacientů byla indikována paliativní péče.

Cílem statistické analýzy bylo zjistit, zdali mají volumetrické změny zaznamenané za prvních 6 resp. 12 týdnů po ozáření prognostický význam pro odhad lokálního selhání ložisek.

Situaci 6 týdnů po ozáření CyberKnife znázorňuje boxplot diagram (Graf 5).



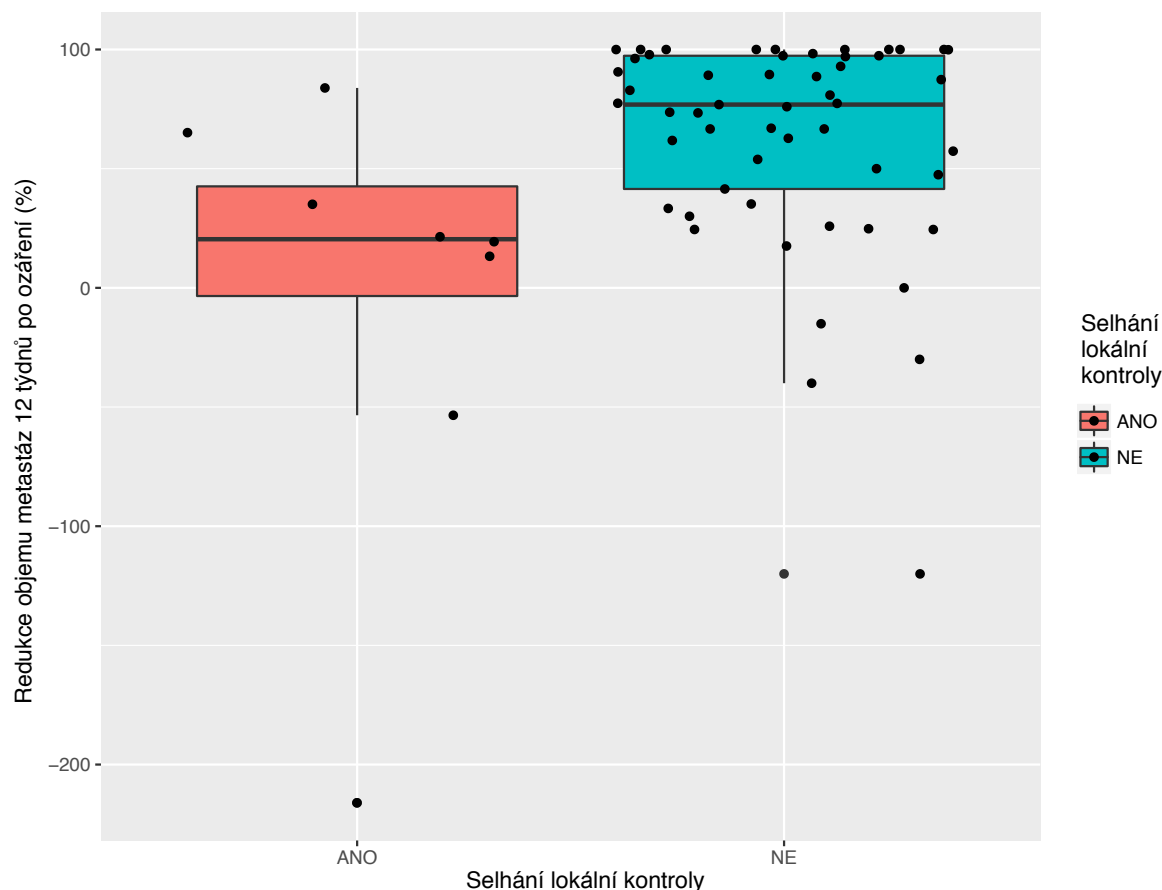
**Graf 5: Predikční hodnota objemové redukce metastáz 6 týdnů po ozáření CyberKnife pro odhad selhání lokální kontroly ozářených metastáz**

Statistické vyhodnocení:

Pro statistickou analýzu byl použit Kruskal-Wallis neparametrický test dvou výběrů: p-hodnota = 0,8643 pro hladinu významnosti 0,05.

**není statisticky významné**

Situaci 12 týdnů po ozáření CyberKnife znázorňuje boxplot diagram (Graf 6).



**Graf 6: Predikční hodnota objemové redukce metastáz 12 týdnů po ozáření CyberKnife pro odhad selhání lokální kontroly ozářených metastáz**

Statistické vyhodnocení:

Pro statistickou analýzu byl použit Kruskal-Wallis neparametrický test dvou výběrů: p-hodnota = 0.005106 pro hladinu významnosti 0.05.

**je statisticky významné**

**Prokázali jsme, že ve 12. týdnu po ozáření SRT byla výraznější objemová redukce spojena s lepší lokální kontrolou metastáz.**

**Vztah objemových změn v 6. týdnu po SRT a následné ztráty lokální kontroly nebyl statisticky významný.**

#### 4.5 Doba přežití a příčiny úmrtí

Celkový medián přežití v našem souboru byl 180 dnů (t.j. přibližně 26 týdnů resp. 6,5 měsíce) Při vyhodnocování příčiny úmrtí jsme vycházeli z dostupné lékařské dokumentace a zobrazovacích vyšetření. U pacientů s progresí nálezů v CNS (graficky a klinicky) jsme za příčinu smrti označili **CNS**.

U pacientů, se stabilním nálezem na CNS a doloženou příčinou úmrtí mimo CNS, jsme příčinu úmrtí označili jako **extraxerebrální**. Tito pacienti neměli na žádném z provedených vyšetření prokázanou progresi onemocnění CNS ve smyslu metachronních metastáz či ztráty lokální kontroly ozářených ložisek.

A konečně u pacientů, kde nebylo možno jednoznačně stanovit podíl onemocnění CNS či extracerebrálních orgánů, byla příčina úmrtí označena jako **neznámá**.  
Statistika úmrtí v našem souboru:

Celkově zemřelo: 32 pacientů

Příčina úmrtí:

- CNS: 12 pacientů
- extracerebrální: 12 pacientů
- neznámá: 8 pacientů

Za prvních 6 měsíců po SRT zemřelo celkem 17 pacientů, z toho 10 na extracerebrální příčinu, 4 na progresi onemocnění CNS a u 3 pacientů nebyla přesná příčina úmrtí stanovena.

Ve skupině pacientů zemřelých na komplikace CNS, byl podíl přeživších 6 měsíců 67 %, nad jeden rok pak 8 %.

U pacientů s extracerebrální příčinou úmrtí přežívalo nad 6 měsíců pouze 17 % pacientů, nad jeden rok pak 8 % pacientů.

U pacientů s nejednoznačnou příčinou úmrtí, byl podíl přeživších nad 6 měsíců 63 % a nad 1 rok 13 %.

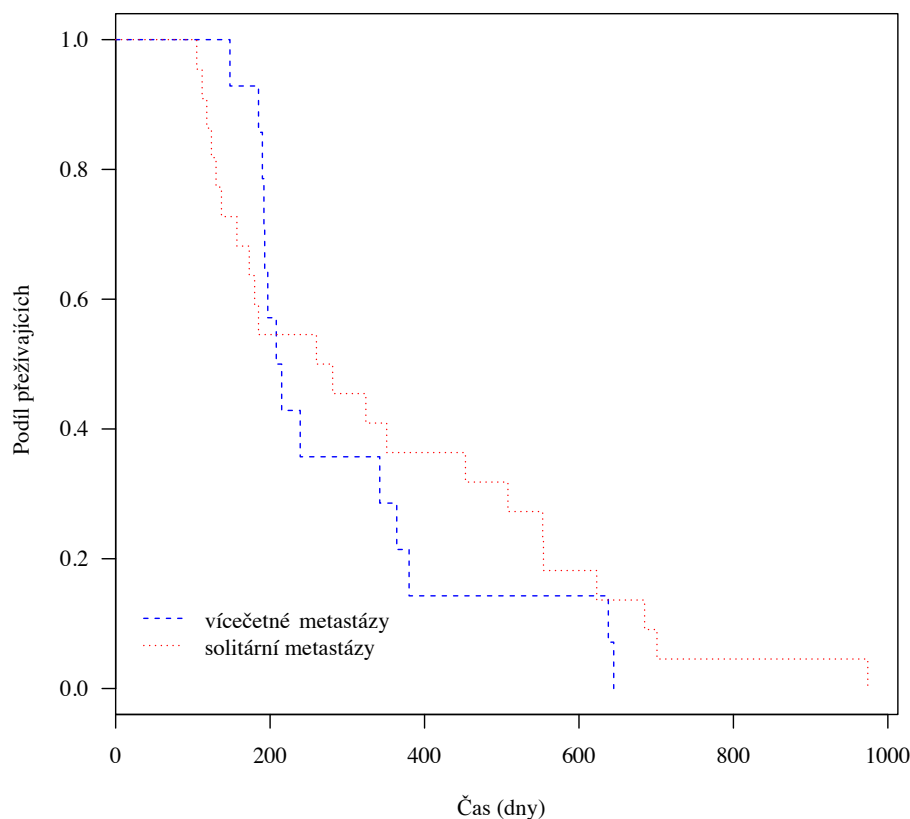
**Z uvedeného vyplývá, že extracerebrální onemocnění bylo hlavní příčinou úmrtí v prvním půlroce po ozáření mozkových metastáz.**

#### **4.6 Faktory ovlivňující dobu přežití**

##### **4.6.1 Počet ozářených metastáz**

Z celkového počtu 49 léčených pacientů mělo vstupně solitární metastázu 33 pacientů. U 8 pacientů jsme ozařovali dvě metastatická ložiska, u 6 pacientů 3 metastázy a u dvou pacientů vstupně 5 metastatických ložisek.

Srovnání přežívání u pacientů se solitární metastázou proti skupině s vícečetným metastatickým postižením mozku podává Graf 7.



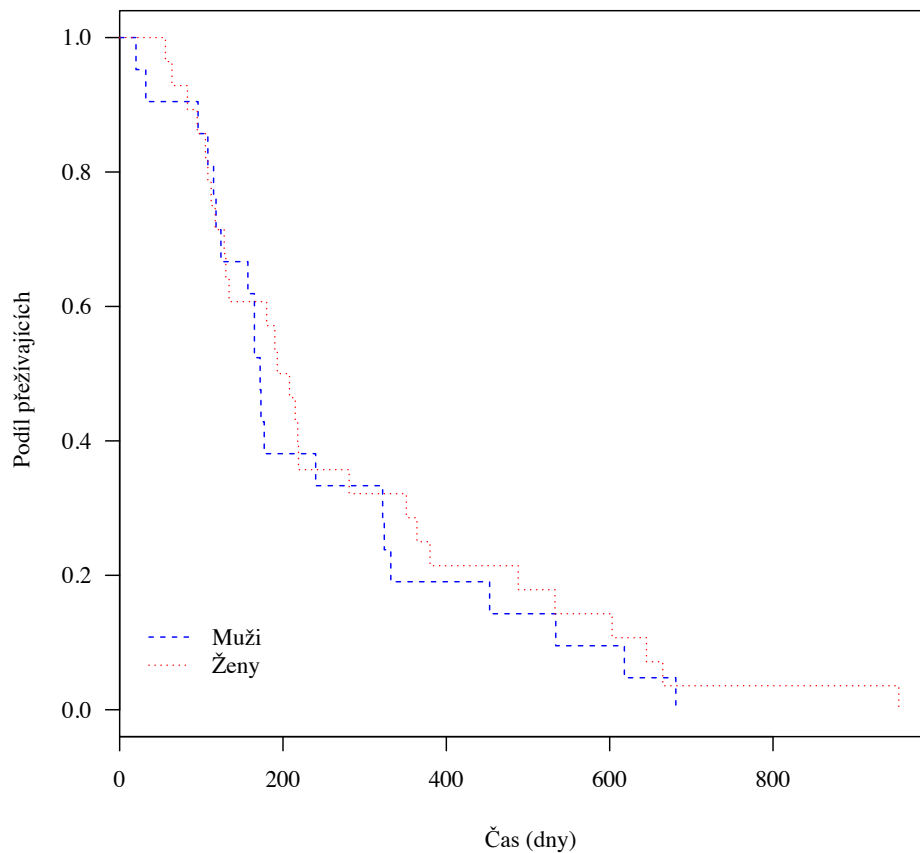
**Graf 7: Kaplan-Meierova křivka vztahu doby přežití a počtu ozářených metastáz (solitární resp. vícečetné postižení mozku)**

Statistickou analýzou se neprokázal významný rozdíl v délce přežití u pacientů léčených vstupně pro solitární metastázu ve srovnání s pacienty léčenými vstupně pro vícečetné metastatické postižení mozku.

#### 4.6.2 Pohlaví

V našem souboru 49 pacientů bylo 28 žen a 21 mužů. Srovnáním Kaplan-Meierovy křivky přežití pro jednotlivá pohlaví jsme zkoumali vliv pohlaví na dobu přežití u pacientů po ozáření mozkových metastáz CyberKnife.

Situaci znázorňuje Graf 8.

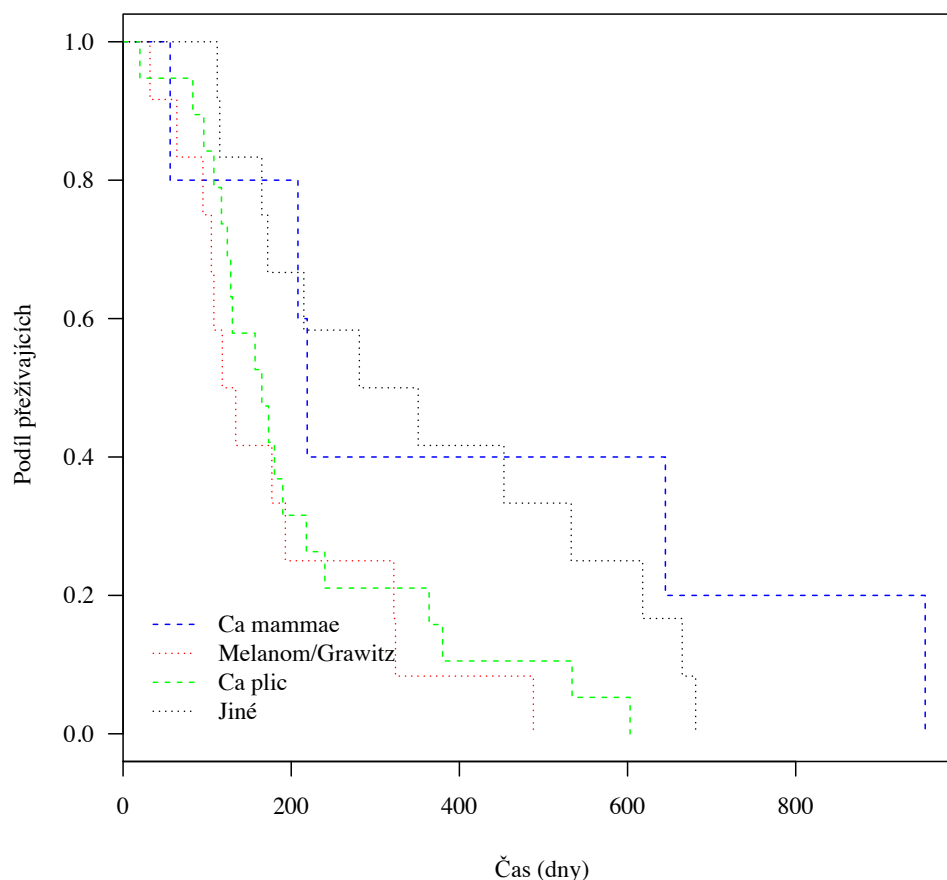


**Graf 8: Kaplan-Meierova křivka vztahu doby přežití a pohlaví pacientů ozářených pro mozkovou metastázu**

Statistická analýza neprokázala významný vliv pohlaví na dobu přežití v naší skupině pacientů.

#### 4.6.3 Primární zdroj maligního procesu

Vyhodnocení doby přežití u pacientů podle diagnózy základního onkologického onemocnění jsme provedli pomocí Kaplan-Meierových křivek pro jednotlivé skupiny radiochirurgických diagnóz [35]. Situaci znázorňuje Graf 9.



**Graf 9: Kaplan-Meierova křivka vztahu doby přežití a primárního zdroje mozkových metastáz**

Vzhledem k širokým konfidenčním intervalům jsme při stávajícím počtu pacientů v naší skupině **nepotvrdili statistickou významnost** v odlišném přežívání pro některou z diagnóz. Pro přesnější statistické vyhodnocení bude potřeba větší počet pacientů.

#### 4.6.4 Vstupní Karnofského skóre

V našem souboru představovali pacienti s lepší soběstačností - schopni normální aktivity s mírnými či žádnými symptomy (t.j. KPS 80 a více) naprostou většinu (37 z celkového počtu 49 pacientů, t.j. 76 %). Zbylých 12 pacientů (24 %) nebylo schopno všech běžných aktivit a vyžadovali určitou míru asistence (t.j. KPS 60-70).

V první skupině (KPS 80-100) přežívalo 6 měsíců po SRT 68 % pacientů a 9 měsíců po SRT 43 % pacientů.

Ve výkonnostně horší skupině (KPS 60-70) byl podíl přežívajících v 6. měsíci 48 % a v 9. měsíci po SRT již jen 8 %.

**Nepoměr zastoupení pacientů v obou skupinách neumožňuje potvrzení statistické významnosti Kaplan-Meierovou metodou, přesto se dá předpokládat kratší doba přežití u pacientů s nižším KPS.**

## 5 Diskuze

Primárním cílem naší studie bylo pomocí počítačově asistované volumetrie vyhodnotit objemové změny ozářených metastáz a tyto změny otestovat ve vztahu k celkovému přežívání resp. lokální kontrole ozářených ložisek. První kontrolní checkpoint jsme postavili již 6 týdnů po SRT, druhý pak standardně 3 měsíce od SRT.

Na základě analýzy statistických dat jsme prokázali, že většina objemových změn mozkových metastáz v prvním čtvrtletí po radiochirurgické léčbě proběhne již v první polovině tohoto intervalu. Semikvantitativní hodnocení objemových změn v 6. a 12. týdnu pak přináší téměř identické výsledky.

Analýza objemových změn ozářených metastáz nás vedla k předpokladu, že metastázy, u kterých je regrese objemu časná a razantní mají menší riziko selhání lokální kontroly.

Detailní statistické vyhodnocení volumetrických změn našeho souboru prokazuje, že v šestém týdnu je možno odhadnout prognózu pacienta stran doby přežití, nelze však spolehlivě odhadnout riziko selhání lokální kontroly. **MRI v 6. týdnu po SRT** přinesla i nejvyšší záchyt metachronních metastáz, což umožnilo jejich efektivní léčbu.

Zdá se tedy opodstatněné provést první MRI kontrolu již 6. týdnů po SRT - tato kontrola je výtěžná pro časný odhad prognózy pacienta (a tím pádem umožňuje výběr pacientů potenciálně profitujících s maximální systémové léčby). Navíc časná MRI v 6. týdnu po SRT přinesla vysoký záchyt metachronních ložisek a tak umožnila časnou a efektivní záchrannou terapii.

Naproti tomu objemová **analýza ložisek ve 3. měsíci** po SRT umožňuje krom odhadu přežití i možnost vytipovat pacienty s vyšším rizikem ztráty lokální kontroly.

Tato kontrola tedy umožňuje označit high risk pacienty, u kterých se zdá opodstatněné MRI kontroly časovat v kratších odstupech pro vyšší riziko lokálního relapsu onemocnění a naopak low risk pacienty, u kterých je možno pokračovat ve standardních trojměsíčních intervalech kontrol.

V naší studii se nepotvrdil statisticky významný rozdíl přežívání u pacientů s ozářenou solitární metastázou proti pacientům s iniciálně ozářenými vícečetnými ložisky (2-5 metastáz).

Stejně tak se nepotvrdil vliv pohlaví pacientů na celkové přežití.

Prospektivní sledování objemových změn metastáz potvrdilo poznatek, že ne každé objemové zvětšení ložiska znamená ztrátu lokální kontroly. V případě, že zaznamenané zvětšení ložiska o více než 20 % proti předchozí kontrole, je na místě časná (s odstupem 6 týdnů) MRI kontrola, která v případě, že verifikuje další progresi znamená ztrátu lokální kontroly. V opačném případě se jedná o tzv. pseudoprogresi, či poradiační zvětšení ložiska, které nemá progredující charakter a na další MRI se zmenší nebo zůstane stacionární.

Ztráta lokální kontroly znamená selhání radiační léčby, často se spojuje se zhoršením klinického stavu, vyžaduje záchrannou terapii a je celkově spojena s horší prognózou.

Pseudoprogrese je relativně častý jev, většinou nevyvolává klinické příznaky a mnohdy je následován další regresí objemu metastázy.

Vliv aktivity extrakraniálních metastáz a samotného primárního ložiska bývá často diskutován jako limitující faktor u pacientů po radiochirurgické léčbě mozkových metastáz [36]. Situace se tedy postupně obrací - donedávna platila diagnóza mozkové metastázy za terminální a neléčitelné stadium maligního onemocnění, nereagující na systémovou léčbu. Nyní jsme schopni mnohdy metastatický proces mozku kontrolovat a značné procento pacientů s léčenou mozkovou metastázou zmírá na extracerebrální příčinu. Podle studie korejských autorů [37] dvě třetiny pacientů léčených SRT pro mozkovou metastázu nemalobuněčného karcinomu plic zemře v důsledku progresu základního onemocnění, třetina pak na podkladě progresu intrakraniálního nálezu.

Výsledky z našeho souboru potvrzují extracerebrální příčinu jako nejčastější příčinu úmrtí v prvním půlroce od SRT pro mozkovou metastázu. Časné vytipování dobrých responderů radiochirurgie by pak mohlo vést k časnější a intenzivnější systémové léčbě v případě výskytu extracerebrálních ložisek a v konečném důsledku k prodloužení přežití u této skupiny pacientů. I z tohoto pohledu se jeví užitečná první MRI kontrola již 6 týdnů po SRT.

## 5.1 Srovnání výsledků s publikovanými údaji

### 5.1.1 CyberKnife a gama nůž

Práce potvrzující klinickou účinnost, přesnost a technickou spolehlivost CyberKnife se objevují brzy po komerčním spuštění výroby a zahájením léčby na přístrojích CyberKnife [38].

Technické srovnání, distribuce záření a efekt léčby byl opakovaně srovnáván s referenčním přístrojem - gamanožem [39].

Recentní srovnání obou přístrojů při léčbě metastáz mozku podává Sio a kolektiv [40]. Autoři srovnávají relativní dozimetrické charakteristiky gama nože a CyberKnife u 15 pacientů s 26 mozkovými metastázami. Prokázalo se, že plánování léčby metastáz pro Cyberknife resp. gamanož vyústilo v dozimetricky srovnatelné plány, které vyly téměř shodné v pokrytí cíle a minimální dávce uvnitř cílového objemu. Ve srovnání s gama nožem byly plány pro CyberKnife o něco více homogenní a dosáhly větší konformity, plány gama nože měli ve většině případů prudší pokles dávky na okraji ozařované léze.

Výhodou CyberKnife je možnost frakcionace s ozářením objemnějších metastáz ve 3 nebo 5 sezeních. Tyto ložiska nelze jednorázově ozářit gama nožem, z důvodu rizika akutní toxicity.

Ve své práci srovnává Cho skupinu 40 pacientů s metastázami menšími než 3 cm léčenými gama nožem se skupinou 37 pacientů s metastázami přesahujícími 3 cm léčených CyberKnife [33]. I přes jisté odlišnosti v dozimetrických charakteristikách nebyl shledán rozdíl v dosažení lokální kontroly či přežití pacientů a nebyla prokázána vyšší toxicita při léčbě objemnějších lézí.

**Celkově tedy možno považovat léčbu objemnějších metastáz CyberKnife frakcionační technikou za efektivní a bezpečnou.**

V našem souboru bylo 51 % metastáz ozářeno technikou frakcionace, přičemž podíl frakcionovaně ozářených metastáz ze skupiny s prokázaným selháním lokální kontroly tvořil 44 %. Výsledky odpovídají výše uvedeným literárním údajům.

### 5.1.2 MRI volumetrie

Technika počítačem asistované MRI volumetrie slouží k přesnému zjištění objemu mozkové metastázy. První publikovaná práce zkoumající objem radiochirurgicky ozařovaných metastáz je z roku 2000 [41]. Autoři potvrzují vyšší riziko radiotoxicity při jednorázovém ozařování objemnějších metastáz gama nožem. Na základě dat této studie byl stanovený limit pro ozáření metastázy gama nožem - průměr ložiska větší jako 3 cm.

Využití volumetrie ložisek indikovaných k SRT jako možného prediktoru doby přežití a lokální kontroly prezentuje Baschnagel [42].

Snaha předpovědět chování ozářených lézí případně odhadnout přežívání pacientů podle objemových změn metastáz po ozáření se objevuje v pracích Sharptonové a Feigla [35, 43].

Sharptonová ve svém souboru pacientů léčených CyberKnifem pro mozkové metastázy sledovala objemové změny relativně časně po ozáření (část pacientů měla kontrolní MRI 6 týdnů po SRT, část pacientů 12 týdnů po SRT). Podle výsledků sledování pacientů prokázala prognostický vliv výraznější časné redukce objemu na lepší lokální kontrolu ozářených ložisek.

V našem souboru je podařilo potvrdit prediktivní hodnotu výraznější objemové redukce ozářených metastáz při kontrole 12 týdnů po SRT pro lepší lokální kontrolu těchto ložisek. Výsledky jsou v souladu s pozorováním Sharptonové [35].



Navíc jsme prokázali prediktivní hodnotu časné redukce objemu ozářených metastáz (alespoň 30 % v 6. týdnu resp. 50 % ve 12. týdnu) pro celkové přežití pacientů.

### 5.1.3 Histologický typ metastáz

Odlišnost efektu radiochirurgie se projevuje v léčbě **metastáz nádorů radiorezistentních na standardní radioterapii**.

Objevení se mozkové metastázy je kritickým bodem v průběhu onemocnění renálním karcinomem, melanomem či sarkomem.

Maligní melanom je ve statistikách třetí nejčastější mozkovou metastázou (po karcinomu plic a karcinomu prsu). Až 75 % všech případů maligního melanomu stupně IV metastazuje do mozku a u 20 % pacientů se po úspěšné první linii systémové léčby objevuje relaps ve formě postižení mozkového parenchymu. Naději pro tyto pacienty představuje radiochirurgická léčba. Již v roce 2002 publikoval Brown dobrý léčebný efekt SRT u metastáz, tradičně označovaných za radiorezistentní [34]. Další práce potvrdily účinnost SRT i v léčbě vícečetných mozkových metastáz karcinomu ledviny či maligního melanomu [44]. Hypofrakcionované ozáření je účinnou léčbou objemných “radorezistentních” metastáz s prokázaným zlepšením přežití a regresí klinické symptomatiky [45]. V recentní práci prokazuje syntézou dat z 25 studií (celkově téměř 1200 pacientů) vysokou míru lokální kontroly a nízkou toxicitu při léčbě mozkových metastáz renálního karcinomu [46]

V naší skupině pacientů bylo léčeno 6 pacientů s renálním karcinomem a 6 pacientů s maligním melanomem (celkově téměř čtvrtina všech ozářených pacientů), přičemž u žádného z těchto pacientů nebyla po dobu sledování zaznamenána ztráta lokální kontroly ozářeným metastáz. **Můžeme tedy potvrdit dobrý efekt léčby CyberKnife na tyto, na klasické ozáření radiorezistentní metastázy.**

### 5.1.4 Počet mozkových metastáz

Počet mozkových metastáz byl tradičně silný negativní prognostický faktor a vícečetné metastázy se donedávna považovali za indikaci k pouze paliativnímu ozáření (WBRT). Stereotaktická radiochirurgie ale přináší možnost ozáření více ložisek bez zvýšení lokální toxicity s dobrou lokální kontrolou. Ve svých pracích popisuje Yamamoto SRT u pacientů s vícečetnými mozkovými metastázami (až 10 ložisek). Srovnává skupinu pacientů s ozářeními 2-4 ložisky proti skupině s ozářeními 5-10 ložisky mozku, přičemž tyto skupiny nevykazují statisticky významné odlišnosti v délce přežívání, záchytu metachronních metastáz ani v lokální kontrole ozářených nádorů [47], [48].

Celkově je v posledních letech patrná tendence léčit radiochirurgicky i vícečetná metastatická ložiska mozku.

V naší studii jsme neprokázali statisticky významné rozdíly v přežívání u pacientů v závislosti na počtu ozářených metastáz.

### 5.1.5 Karnofského skóre

Karnofského skóre, které popisuje funkční stav a sebeobslužnost pacienta bylo opakovaně vyhodnoceno jako silný prediktor přežití u pacientů léčených radioterapií pro mozkové metastázy [28], [29], [49]. Pacienti, kteří již vstupně vykazovali nižší míru sebeobslužnosti (za hranici se považuje KPS 70) měli prokazatelně nižší medián přežití i procento přeživších v prvním roce po ozáření. Hodnota KPS 70 a více se tak stala indikačním kritériem pro některé druhy onkologické terapie včetně radiochirurgie.

V případě metastatických nádorů mozku se někdy diskutuje podíl potenciálně reverzibilního neurologického deficitu na nízké sebeobslužnosti pacienta. Léčba tedy může být indikována i u pacientů s KPS 60 a méně, protože se předpokládá regrese neurodeficitu po ozáření a následné zvýšení KPS [43].

V námi prezentovaném souboru byla většina pacientů s vysokým vstupním KPS (více než 3/4 pacientů mělo vstupně KPS > 70). Podle Gasparových kritérií RPA, které jsme podrobněji představili ve stati 1.10 Úvod do problematiky, spadá naprostá většina pacientů našeho souboru do třídy RPA I a II (t.j. s KPS 70 a více). Jenom 2 z celkového počtu 49 pacientů (4 %) vykazovali vstupně KPS pod 70 % a řadili se tak do prognosticky nepříznivé třídy RPA III. Nepoměr zastoupení pacientů s nižším KPS neumožnil potvrzení statistické významnosti Kaplan-Meierovou metodou. I přesto na základě srovnání procenta přežití 6 a 9 měsíců od SRT u pacientů s KPS nad 70 % proti pacientům s nižším KPS se v naší skupině dá předpokládat horší prognóza u pacientů s nižším KPS.

## 6 Závěry

V naší prospektivní studii jsme pomocí počítačem asistované MRI volumetrie sledovali objemové změny 77 metastáz mozku po ozáření CyberKnife u 49 pacientů.

1. Popisujeme novou, v naší zemi zatím unikátní léčebnou radiochirurgickou metodu. Změny velikosti metastáz jsme hodnotili v současné době nejpřesnější technologií - počítačově asistovanou volumetrií izotropních submilimetrových řezů MRI. Veškerá data byla sbírána, zpracována a zálohována na zabezpečeném serveru LabKey ve Fakultní nemocnici Ostrava.

2. **Potvrdili jsme naši hypotézu a prokázali prognostický a klinický význam časně MRI volumetrie provedené 6 týdnů po radiochirurgické léčbě metastatického postižení mozku.**

3. Potvrdili jsme **velmi dobrou léčebnou odpověď ozářených ložisek** (84-87 % všech ložisek zmenšeno při kontrole 12 týdnů, 3 a 6 měsíců po ozáření) včetně dobrého účinku na tradičně radiorezistentní metastázy.

4. **Největší objemové změny jsme zachytili v prvních šesti týdnech** od ozáření, při kontrole v 6. týdnu byl také nejvyšší záchyt metachronních metastáz.

5. Zjistili jsme, že objemové zmenšení ozářené metastázy nad 30 % v 6. týdnu resp. nad 50 % ve 12. týdnu je statisticky významným prognostickým **faktorem delšího přežití**. Razantnější redukce objemu jako **prediktor lepší lokální kontroly** se prokázala ve 3. měsíci po SRT.

6. **Neprokázali jsme statisticky významný vliv pohlaví, počtu ozářených ložisek a zdroje primárního onemocnění na celkové přežití pacientů.**

7. Nejčastější příčinou úmrtí v prvních 6 měsících po SRT byla extracerebrální komplikace základního onemocnění.

Srovnání tohoto, v našich podmínkách ojedinělého souboru pacientů, s literárními údaji potvrzuje dobrou lokální kontrolu a minimální toxicitu radiochirurgické léčby. Díky důmyslné frakcionaci ozáření pomocí CyberKnife (bez redukce biologicky efektivní dávky i pro větší metastázy) bylo možné docílit dobré léčebné odpovědi i u větších metastáz.

Výsledkem studie implementovaným do praxe bude **standardní zavedení první MRI kontroly již 6 týdnů po SRT**. Již v této době je předpoklad časného záchytu metachronních metastáz mozku a jejich účinné léčby. U pacientů s predikcí dobré odpovědi na radiochirurgickou léčbu metastatického postižení mozku je pak na místě maximální snaha zabránit progresi extracerebrálních metastáz. Je předpoklad, že případná časně zahájená ofenzivní systémová léčba může snížit úmrtnost na extracerebrální příčinu a zlepšit prognózu u této skupině pacientů.

MRI volumetrie provedená 3 měsíce po SRT má pak ještě silnější prognostický význam, včetně predikce rizika ztráty lokální kontroly. Následující kontroly ve tříměsíčních intervalech jsou racionální u prognosticky příznivějších pacientů. V případě předpokládaného vyššího rizika ztráty lokální kontroly je na místě interval MRI kontrol zkrátit na 6 týdnů.

V budoucnu máme v plánu pokračovat ve sběru volumetrických a klinických dat pacientů nadále. Zvažujeme využití dalších modalit magnetické rezonance (zejména MRI spektroskopie) k odhadu biologického chování metastáz a jejich citlivosti na radiochirurgickou léčbu.

## 7 Použitá literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, *Zemřelí 2015*, Vývoj standardizované úmrtnosti (SDR) pro vybrané skupiny příčin smrti, s. 9-10. ISBN 978-80-7472-157-1
2. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2003*. CA Cancer J Clin, 2003. **53**(1): p. 5-26.
3. Linskey, M.E., et al., *The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. J Neurooncol, 2010. **96**(1): p. 45-68.
4. Barnholtz-Sloan, J.S., et al., *Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System*. J Clin Oncol, 2004. **22**(14): p. 2865-72.
5. Tsao, M.N., *Brain metastases: advances over the decades*. Ann Palliat Med, 2015. **4**(4): p. 225-32.
6. Taphoorn, M.J., et al., *Imaging of brain metastases. Comparison of computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI)*. Neuroradiology, 1989. **31**(5): p. 391-5.
7. Newton, H.B., A. Ray-Chaudhury, and R. Cavaliere, *Brain tumor imaging and cancer management: the neuro-oncologists perspective*. Top Magn Reson Imaging, 2006. **17**(2): p. 127-36.
8. Lippitz, B., et al., *Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence*. Cancer Treat Rev, 2014. **40**(1): p. 48-59.
9. Tsao, M.N., et al., *Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis*. Cancer Treat Rev, 2005. **31**(4): p. 256-73.
10. Patchell, R.A., et al., *A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain*. N Engl J Med, 1990. **322**(8): p. 494-500.
11. Kocher, M., et al., *Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy*. Strahlenther Onkol, 2014. **190**(6): p. 521-32.
12. Kondziolka, D., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1999. **45**(2): p. 427-34.
13. Andrews, D.W., et al., *Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial*. Lancet, 2004. **363**(9422): p. 1665-72.
14. Gemici, C. and G. Yaprak, *Whole-brain radiation therapy for brain metastases: detrimental or beneficial?* Radiat Oncol, 2015. **10**: p. 153.
15. Khan, M., et al., *Comparison of WBRT alone, SRS alone, and their combination in the treatment of one or more brain metastases: Review and meta-analysis*. Tumour Biol, 2017. **39**(7): p. 1010428317702903.
16. Mintz, A., et al., *Management of single brain metastasis: a practice guideline*. Curr Oncol, 2007. **14**(4): p. 131-43.
17. DeAngelis, L.M., J.Y. Delattre, and J.B. Posner, *Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases*. Neurology, 1989. **39**(6): p. 789-96.
18. Chang, E.L., et al., *Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2009. **10**(11): p. 1037-44.

19. Soliman, H., et al., *Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases*. *Oncotarget*, 2016. **7**(11): p. 12318-30.
20. Feltl, D. and E. Skacelíková, *Stereotaktická radioterapie*. *Posgraduální medicína*, 2013. **15**(3).
21. Halasz, L.M. and J.K. Rockhill, *Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases*. *Surg Neurol Int*, 2013. **4**(Suppl 4): p. S185-91.
22. Patel, S.H., et al., *ACR Appropriateness Criteria(R) follow-up and retreatment of brain metastases*. *Am J Clin Oncol*, 2012. **35**(3): p. 302-6.
23. Sheehan, J.P., et al., *Timing and risk factors for new brain metastasis formation in patients initially treated only with Gamma Knife surgery. Clinical article*. *J Neurosurg*, 2011. **114**(3): p. 763-8.
24. Kocher, M., 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): p. 134-41.
25. Demlová, R., *Hodnocení odpovědi nádoru na léčbu - recist (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)*. *Klin Onkol 2005, 18(Suppl 2005), 248-249*. *Klin Onkol*, 2005. **18**(Suppl 2005): p. 248-249.
26. Miller, A.B., et al., *Reporting results of cancer treatment*. *Cancer*, 1981. **47**(1): p. 207-14.
27. Therasse, P., et al., *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(3): p. 205-16.
28. Gaspar, L., 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): p. 745-51.
29. Gaspar, L.E., et al., *Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **47**(4): p. 1001-6.
30. Feigl, G.C., et al., *Volume reduction in meningiomas after gamma knife surgery*. *J Neurosurg*, 2005. **102 Suppl**: p. 189-94.
31. Brem, S. and J.G. Panatili, *An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer*. *Neurosurgery*, 2005. **57**(5 Suppl): p. S5-9; discussion S1-4.
32. Mehta, M.P., et al., *Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. **24**(4): p. 619-25.
33. Cho, Y.H., et al., *Experiences on two different stereotactic radiosurgery modalities of Gamma Knife and Cyberknife in treating brain metastases*. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015. **157**(11): p. 2003-9; discussion 2009.
34. Brown, P.D., et al., *Stereotactic radiosurgery for patients with 'radioresistant' brain metastases*. *Neurosurgery*, 2002. **51**(3): p. 656-65; discussion 665-7.
35. Sharpton, S.R., et al., *The volumetric response of brain metastases after stereotactic radiosurgery and its post-treatment implications*. *Neurosurgery*, 2014. **74**(1): p. 9-15; discussion 16; quiz 16.
36. Jeremic, B., et al., *Activity of extracranial metastases as a prognostic factor influencing survival after radiosurgery of brain metastases*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2000. **126**(8): p. 475-80.
37. Kong, D.S., et al., *Prognosis of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases treated with gamma knife radiosurgery*. *J Korean Med Sci*, 2006. **21**(3): p. 527-32.

38. Shimamoto, S., et al., *CyberKnife stereotactic irradiation for metastatic brain tumors*. *Radiat Med*, 2002. **20**(6): p. 299-304.
39. Levivier, M., T. Gevaert, and L. Negretti, *Gamma Knife, CyberKnife, TomoTherapy: gadgets or useful tools?* *Curr Opin Neurol*, 2011. **24**(6): p. 616-25.
40. Sio, T.T., et al., *Comparing gamma knife and cyberknife in patients with brain metastases*. *J Appl Clin Med Phys*, 2014. **15**(1): p. 4095.
41. Shaw, E., et al., *Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **47**(2): p. 291-8.
42. Baschnagel, A.M., et al., *Tumor volume as a predictor of survival and local control in patients with brain metastases treated with Gamma Knife surgery*. *J Neurosurg*, 2013. **119**(5): p. 1139-44.
43. Feigl, G.C. and G.A. Horstmann, *Volumetric follow up of brain metastases: a useful method to evaluate treatment outcome and predict survival after Gamma Knife surgery?* *J Neurosurg*, 2006. **105 Suppl**: p. 91-8.
44. Lo, S.S., et al., *Stereotactic radiosurgery alone for patients with 1-4 radioresistant brain metastases*. *Med Oncol*, 2011. **28 Suppl 1**: p. S439-44.
45. Scorsetti, M., et al., *Hypofractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery for the treatment of patients with radioresistant brain metastases*. *Anticancer Res*, 2009. **29**(10): p. 4259-63.
46. Kothari, G., et al., *Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review*. *Acta Oncol*, 2015. **54**(2): p. 148-57.
47. Yamamoto, M., et al., *Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(4): p. 387-95.
48. Yamamoto, M., et al., *A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017. **99**(1): p. 31-40.
49. Weltman, E., et al., *Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. **46**(5): p. 1155-61.

## 8 Přehled publikační činnosti autora

### Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

- BESSE, A., J. SANA, R. LAKOMY, L. KREN, P. FADRUS, M. SMRCKA, M. HERMANOVA, R. JANCALEK, **S. REGULI**, R. LIPINA, M. SVOBODA, P. SLAMPA, O. SLABY MiR-338-5p sensitizes glioblastoma cells to radiation through regulation of genes involved in DNA damage response. *Tumour Biol*, Jun 2016, 37(6), 7719-7727. (IF: 3,65)
- LIPINA, R., **S. REGULI**, V. DOLEZILOVA, M. KUNCIKOVA, et al. Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus in children younger than 6 months of age: is it a first-choice method? *Childs Nerv Syst*, Sep 2008, 24(9), 1021-1027. (IF: 1,351)
- LIPINA, R., **S. REGULI**, L. NOVACKOVA, H. PODESVOVA, et al. Relation between TGF-beta 1 levels in cerebrospinal fluid and ETV outcome in premature newborns with posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*, Mar 2010, 26(3), 333-341. (IF: 1,314)
- SANA, J., P. BUSEK, P. FADRUS, A. BESSE, L. RADOVA, M. VECERA, **S. REGULI** et al. Identification of microRNAs differentially expressed in glioblastoma stem-like cells and their association with patient survival. *Sci Rep*, Feb 12 2018, 8(1), 2836. DOI:10.1038/s41598-018-20929-6 (IF: 4,259)

### Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

- **REGULI, Š.**, R. LIPINA a T. HRBÁČ. Neurochirurgická léčba mozkových nádorů. *Onkologie*. 2011, roč. 5, č. 2, s. 72-74. ISSN 1802-4475
- **REGULI, Š.**, J. CVEK, R. LIPINA, J. KRAJČA, N. STIEBEROVÁ, P. DOBEŠ, L. KNYBEL. CyberKnife v léčbě metastáz mozku. *Onkologie*. 2018, roč. 12, přijato do tisku v 03-2018

### Ostatní práce v impaktovaném časopise

- **REGULI, Š.**, R. LIPINA, J. KRAJČA a P. HANZLÍKOVÁ. Magnetická rezonance v diagnostice kraniotraumat - kazuistika. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2013, roč. 76/109, č. 6, s. 736-739. ISSN 1210-7859 (IF: 0,366)
- LIPINA, R., T. PALECEK, **S. REGULI**, M. KOVAROVA Death in consequence of late failure of endoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst*, Jul 2007, 23(7), 815-819. (IF: 0,993)



## kapitoly z knih

- BAR, M., Š. **REGULI** a R. LIPINA. Decompressive craniectomy for refractory intracranial hypertension. In: Explicative cases of controversial issues in neurosurgery. Rijeka: InTech, 2012, 2012, s.65-86. ISBN 978-953-51-0623-4.
- LIPINA, R., P. MATOUŠEK, P. BUZRLA, J. CVEK, M. FORMÁNEK, T. KREJČÍ, M. BAR, L. ČÁBALOVÁ, J. DVOŘÁKOVÁ, D. FELTL, T. HRBÁČ, P. KOMÍNEK, L. KNYBEL, B. OTÁHAL, S. POTIČNÝ, Š. **REGULI**, P. ŠTRYMPL a K. ZELENÍK. Transnazální endoskopická chirurgie spodiny lební: mozkové nádory a likvorea. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2014. 347 s. ISBN 978-80-7311-139-7.

## přednášky a plakátová sdělení

- přednášky na řadě odborných kongresů na republikové i regionální úrovni
- přednášky v rámci výuky na LF Ostravské Univerzity
- přednášková činnost v rámci výuky postgraduálních kurzů (neurotraumatologie) ILF Praha
- přednášky v rámci pořádaných endoskopických kurzů s mezinárodní účastí
- plakátová sdělení - zahraničí (1. autor)
  - LncRNA expression pattern in GBM patients (Kongres Evropské neurochirurgické společnosti - EANS Atény 2016)
  - Analysis of lncRNAs and mRNAs using RNA sequencing in glioblastoma (Kongres Evropské neurochirurgické společnosti - EANS Benátky 2017)