

UNIVERZITA KARLOVA

Lékařská fakulta v Hradci Králové

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Štefan Reguli

2018

Doktorský studijní program: Chirurgie

Dizertační práce

Časná volumetrie mozkových metastáz ošetřených CyberKnife

Early volumetry of brain metastases treated with CyberKnife

školitel: prof. MUDr. Svatopluk Řehák, CSc.

Hradec Králové, 2018

Poděkování

Děkuji svému školiteli prof. MUDr. Svatopluku Řehákovi, CSc. za cenné rady a vedení v průběhu celého postgraduálního studia a za pomoc při sepsání této práce.

Děkuji vedení Neurochirurgické kliniky Fakultní nemocnice v Ostravě za umožnění provedení této práce, zejména pak přednostovi kliniky Doc. MUDr. Radimovi Lipinovi, Ph.D. za důvěru ve mne vloženou a za možnost, jako koordinátor Neuroonkologického centra přímo se podílet na indikaci, léčbě a dalším sledování pacientů s metastatickým postižením mozku.

Děkuji přednostovi Onkologické kliniky MUDr. Ing. Jakobovi Cvekovi, Ph.D. za cenné rady a uvedení do světa radiochirurgie.

Děkuji Bc. Natálii Stieberové za pomoc při volumetrické analýze dat a Mgr. Přemyslu Dobešovi za pomoc při vyhodnocování statistik přežití pacientů.

Děkuji MUDr. Janu Krajčovi z Radiodiagnostického ústavu za rady při vyhodnocení nálezů magnetické rezonance.

Děkuji Ing. Lubomírovi Pavliskovi za pomoc při zpracování statistických dat.

Zvláště děkuji mé manželce Katce a dětem Oliverovi, Šimonovi a Alžbětce za jejich trpělivost a pochopení pro moji práci.

Obsah

Poděkování	3
Obsah	4
Použité zkratky	6
1 Úvod do problematiky	7
1.1 Epidemiologie mozkových metastáz	7
1.2 Klinika a patofyziologie	8
1.3 Diagnostika mozkových metastáz	10
1.4 Léčba mozkových metastáz	12
1.4.1 WBRT - ozáření celého neurokrania	12
1.4.2 Chirurgická resekce	13
1.4.3 SRT - radiochirurgická léčba	14
1.5 Radiochirurgie	20
1.5.1 Gamma Knife (gama nůž).....	21
1.5.2 CyberKnife.....	22
1.6 Záchraná léčba	23
1.7 Sledování pacientů - follow-up	25
1.7.1 Načasování MRI kontrol	25
1.8 Hodnocení odpovědi na léčbu	26
1.9 MRI volumetrie	27
1.10 Prediktivní faktory přežití pacientů s metastatickým postižením mozku	29
2 Cíle dizertační práce	32
2.1 Úvod	32
2.2 Primární cíl	34
2.3 Hypotéza	34
2.4 Sekundární cíle	34
3 Pacienti a metodika	35
3.1 Pacienti	35
3.1.1 Zařazovací kritéria.....	35
3.1.2 Vyřazovací kritéria	35

3.2	Léčba	37
3.3	Zobrazovací kontroly	37
3.4	Klinické sledování	38
3.4.1.1	Karnofského skóre (KPS)	38
3.5	Statistické vyhodnocení	39
4	Výsledky	40
4.1	Pacienti a follow-up	40
4.2	Srovnání výpovědní hodnoty časné MRI (6. týden) proti standardní kontrole (12. týden) 42	
4.2.1	Srovnání semikvantitativních vyhodnocení	42
4.2.2	Srovnání objemových změn ozářených metastáz	45
4.2.3	Výskyt metachronních metastáz	46
4.3	Prognostický význam časných volumetrických změn pro celkové přežití pacientů 47	
4.4	Prognostický význam časných volumetrických změn pro lokální kontrolu ozářených metastáz..... 53	
4.5	Doba přežití a příčiny úmrtí	57
4.6	Faktory ovlivňující dobu přežití	59
4.6.1	Počet ozářených metastáz	59
4.6.2	Pohlaví	60
4.6.3	Primární zdroj maligního procesu.....	61
4.6.4	Vstupní Karnofského skóre.....	62
5	Diskuze	63
5.1	Interpretace výsledků.....	64
5.2	Srovnání výsledků s publikovanými údaji.....	66
5.2.1	CyberKnife a gama nůž.....	66
5.2.2	MRI volumetrie	67
5.2.3	Histologický typ metastáz.....	68
5.2.4	Počet mozkových metastáz	69
5.2.5	Karnofského skóre.....	69
6	Závěry.....	71
7	Použitá literatura	73

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*)

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].

Typickým rysem zhoubného novotvaru je vytváření metastatických ložisek, šířících se do jiných orgánů, mozek nevyjímaje.

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].

V případě, že se na zobrazovacích metodách mozku prokáže jen jedna či několik málo metastáz (nejvíce 4 ložiska v zobrazení magnetickou rezonancí), jsou tyto označovány jako *oligometastázy* [5].

Zatím co se v posledních dekádách incidence nádorových onemocnění udržuje na stabilní úrovni a mortalita onkologických pacientů klesá, výskyt mozkových metastáz výrazně narůstá [6]. Předpokládá se podíl lepší léčby primárního nádoru díky moderní chemoterapii. Výsledkem je celkově delší přežívání onkologických pacientů umožňující šíření zhoubného onemocnění i

do intradurálního prostoru. Chemoterapie vzhledem k hematoencefalické bariéře většinou neúčinkuje v mozkovém parenchymu a z intrakraniálního prostoru se tak pro metastázy stává “bezpečný přístav”.

1.2 Klinika a patofyziologie

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 [7].

V některých případech se může mozková metastáza prezentovat náhle vzniklým neurodeficitem nebo poruchou vědomí na podkladě akutního zakrvácení do ložiska. Relativně častým prvním příznakem mozkové metastázy je epileptický záchvat. V klinické praxi se objevení prvního epileptického záchvatu u pacienta ve věku nad 35 let hodnotí jako vysoce suspektní a vyžaduje vyloučení metastatického či jiného nádorového postižení mozku.

Diagnostika tedy závisí primárně na klinické manifestaci, paušální opakované provádění magnetické rezonance mozku všem onkologickým pacientům se v běžné praxi neprovádí. Výjimkou je nemalobuněčný karcinom plic, u kterého se v rámci skríningu zobrazovací vyšetření mozku již doporučuje [6]. Záchyt asymptomatických metastáz u těchto pacientů je 3 až 10 %.

Vznik maligního nádoru je vícestupňový proces založený na mutacích genomu buněk vlivem genetických a epigenetických procesů. V mikroprostředí takto postižených buněk dochází k nekontrolovanému růstu klonálních populací nádorových buněk a v určité fázi i k diseminaci od jiných částí organismu [8].

Proces proměny normální buňky v buňku nádorovou je vícestupňový proces zahrnující změny genomu od bodových mutací po masivních chromozomální změny. Tento postupný proces nasedajících změn vede od zdravé buňky, která má přesně vybalancované ekvilibrium mezi apoptózou a řízenou proliferací, přes buňku se zvýšeným růstovým potenciálem po

nekontrolovaně se dělící a šířící populace buněk náležících zhoubnému nádoru. Jednotlivé mutace mění ve více krocích charakter buněk způsobem, který je formálně shodný s Darwinovou evoluční teorií. Selekcční tlak pak upřednostňuje kombinaci genetických změn, které životaschopnost a autonomii maligní buněčné populace [9].

Cirkulující nádorové buňky (*Circulating Tumor Cells - CTS*) se mohou šířit z primární nádorové masy a formovat vzdálené kolonie na ektopickém místě jako je mozek. Aby k tomu došlo, musí se cirkulující nádorové buňky dostat z krevního či lymfatického oběhu do mozku, kde přežijí a dále rostou. Tento proces v sobě zahrnuje interakci CTS s buňkami endotelu mozkových cév a astrocyty. Metastázující buňky ovlivňují endotel cév a systémové pojivové buňky jako jsou fibroblasty, které pak asistují ve včasné fázi kolonizace [10]. K další invazi pak přispívá ovlivnění okolních astrocytů a mikroglie. Nádorové buňky produkují interleukin 8, faktor inhibující migraci (*migration inhibitory factor - MIF*) a inhibitor plazminogenu, čímž inhibují okolní zánětlivou reakci a zvyšují proliferaci nádoru rostoucího v mozkovém parenchymu.

Výzkum na poli těchto molekulárních procesů představuje naději k nalezení nových cílů pro farmakoterapii.

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**. Vyšetření počítačovou tomografií se stalo dobře dostupným a výsledky postkontrastních skenů se zdály pro diagnostiku mozkových metastáz dostačující. S rozšiřováním MRI přístrojů, které nabízely přesnější anatomické zobrazení a velké množství přídatných sekvencí specifických dignitu intrakraniálního nálezu, se přesnost a citlivost záchytu mozkových metastáz výrazně zlepšila. I když to některé první srovnávací studie popíraly [11], postupem času byla dominance MRI v diagnostice většiny intrakraniálních patologií jasně potvrzena a konec devadesátých let je již jsou ve znamení **éry MRI**.

I v současnosti CT dominuje v dostupnosti na menších pracovištích i ceně vyšetření a bývá proto nezdědka první zobrazovací metodou indikovanou u pacienta s akutní či subakutní neurologickou symptomatikou. Nález na CT postkontrastních skenech, který odpovídá nádorovému postižení mozku pak vede k indikaci provedení magnetické rezonance. Ta s větší přesností určí charakter léze, postižení okolních cévních i parenchymových struktur a je mnohem citlivější pro záchyt mikrometastáz.

MRI se tak stává vstupním vyšetřením - zlatým standardem, na základě kterého se posuzuje rozsah postižení a indikuje léčba. Další zobrazovací kontroly pak již probíhají jen pomocí MRI - při každé se pak hodnotí lokální kontrola, poradiační či pooperační změny a případná přítomnost nových ložisek. V průběhu vyšetření MRI lze provést spektroskopii (*MRS - magnetic resonance spectroscopy*), vyšetření kvantifikující zastoupení některých metabolitů ve vybraném objemu tkáně. Toto vyšetření pomáhá určit charakter patologické léze i odhadnout stupeň maligního procesu. V diferenciální diagnostice přispěje k vyloučení ischemických či zánětlivých změn mozku MRI zobrazení zaměřené na difuzi (*DWI - diffusion weighted images*). Rozsah edému odliší zobrazení v T2 vážených obrazech (*T2WI - T2 weighted images*)

Pro hodnocení objemu relativně ohraničených patologických ložisek typu metastáz se používá zobrazení v T1 vážených sekvencích po podání kontrastní látky na bázi gadolinia (*CE T1WI*)

MRI - contrast enhanced T1 weighted images MRI). Toto vyšetření se využívá jako zdroj dat pro naplánování radioterapie, jako referenční - vstupní vyšetření a následně při každé kontrole slouží jako nástroj k určení velikosti metastáz [12].

1.4 Léčba mozkových metastáz

Historicky byla léčba pacientů s metastatickým postižením mozku velice nihilistická [13].

Ačkoliv je chemoterapie základní léčebnou modalitou v léčbě systémového onemocnění, v případě metastatického postižení mozku má jen okrajovou roli. Důvodem je hematoencefalická bariéra, přes kterou většina cytostatik neproniká. Omezená solubilita, velikost molekuly nad 150 Daltonů a vazba na plazmatické bílkoviny znemožňují dosažení účinných koncentrací cytostatika v mozkovém parenchymu. I přesto, že účinná chemoterapie stabilizuje systémové onemocnění, nemá vliv na výskyt a další progresi 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.

Změna cílů léčby a snaha o lokální kontrolu metastáz by nebyla možná bez rozvoje zobrazovacích metod a časně diagnostiky u oligosymptomatických či asymptomatických pacientů v éře CT a zejména později v éře MRI.

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*).

V roce 1954 byla publikována přelomová práce, ve které prezentuje Chao zkušenosti s úlevou symptomů u 63 % pacientů s metastatickým postižením mozku, které léčil “ozářením rentgenovými paprsky” [14]. Zavedení této léčby představovalo novou naději pro pacienty a bylo v podstatě jedinou terapeutickou možností až do sedmdesátých let minulého století.

První reporty o dobré toleranci a nízké toxicitě WBRT vedly k zavedení různých schémat a testování radiačních dávek, bez šetření citlivých struktur.

Postupně se ukázaly limitace i vedlejší účinky radioterapie.

Akutní toxicita, která se objevuje v průběhu léčby, nebo krátce po skončení radioterapie je následkem poradiačního otoku mozku a prezentuje se bolestmi hlavy, nauzeou a zvracením, únavovým syndromem až somnolencí. U většiny případů je účinné krátkodobé podávání kortikoidů. Následkem WBRT je zpravidla totální alopecie (s opětovným růstem vlasů po 6-12 měsících).

Chronické vedlejší účinky jsou patrné s odstupem delším než 3 měsíce po ozáření a jsou vesměs ireverzibilní. Nejobávanějším pozdním vedlejším účinkem je poradiační demence [15], která výrazně snižuje kvalitu života pacienta. K pozdním účinkům patří dále trvalá alopecie, poruchy thalamo-hypofyzární osy a leukoencefalopatie.

Medián přežití u pacientů s mozkovými metastázami léčených pouze WBRT se pohybuje mezi 2,8-5,4 měsíci [16]. Lokální kontrola (t.j. procento ložisek, které po léčbě nevykazuje progresi objemového růstu) ozářených metastáz je při ozáření WBRT 24-55 % [17].

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 [18] 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 dekad umožňuje bezpečnější a radikálnější resekci. Mikrochirurgická operační technika využívající operačního mikroskopu a endoskopu, neuronavigace a peroperační elektrofyziologické monitorace - to vše posouvá možnosti neuroonkologické operativy.

V případě dostupných solitárních mozkových metastáz, u kterých je předpoklad radikální resekce bez zhoršení neurologického nálezu je u pacientů se stabilizovaným základním onemocněním chirurgická resekce nabízena jako primární léčba. V případě neznámého zdroje maligního procesu je pak indikace k provedení biopsie mozkové metastázy.

1.4.3 SRT - radiochirurgická léčba

Koncem dvacátého století většina prací zkoumající danou problematiku konstatuje, že diseminace maligního nádoru do mozku má přes veškerou dostupnou léčbu krajně nepříznivou prognózu.

V rozsáhlém souboru 729 pacientů s metastatickým postižením mozku prezentovaným v roce 1996 Nussbaumem [19] byl celkový medián přežití 4 měsíce, u pacientů se solitární metastázou 5 měsíců a pacientů s vícečetnými metastázami 3 měsíce. Pacienti se solitární metastázou a stabilizovaným základním onemocněním byli léčeni chirurgicky a WBRT, ostatní pak jenom WBRT.

Na začátku 21. století se v širší klinické praxi objevuje nová léčebná metoda, která skýtá lokální kontrolu srovnatelnou s chirurgickou resekci, bez rizik spojených s otevřenou operací -

stereotaktická radiochirurgie (SRS - *stereotactic radiosurgery*, SRT - *stereotactic radiotherapy*).

Radiochirurgie 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 [20].

Bezpečnost stereotaktické radiochirurgie z pohledu rizika poradiační neoplázie byla ověřena v práci britských autorů [21], kteří v systematické studii zahrnující téměř 5000 pacientů léčených radiochirurgií neprokázali statisticky zvýšené riziko intrakraniální malignity ve srovnání s normální populací.

Mozkové metastázy představují ideální cíl radiochirurgické léčby [22] - jsou dobře ohraničené, nehybné proti lbi a infiltrace do okolního mozku je minimální - ozařovaný objem léze tedy nezahrnuje normální mozkovou tkáň. Výhoda spočívá v možnosti ozáření nádoru vysokou dávkou, ve většině případů v jednorázové aplikaci, při šetření okolní mozkové tkáně.

První studie prokazující efektivitu SRT vyhodnocovaly přidání SRT k WBRT u pacientů s oligometastázami mozku [23]. 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 [24]. Přidáním SRT se zlepšil medián přežití i u pacientů s vícečetným metastatickým postižením mozku (1-6 metastatických ložisek) [25]. Navíc se prokázalo, že tradičně radiorezistentní nádory (Grawitzův tumor ledviny, maligní melanom) vykazují stejnou citlivost na ozáření SRT jako tradičně radiosenzitivní nádory. Výsledky těchto studií posunuly léčebný algoritmus s mozkovými metastázami od WBRT k WBRT+SRT.

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 [26-28]

Další studie si pak kladly otázku, zdali je vůbec nutné k SRT přidávat adjuvantní léčbu WBRT. I přes pravděpodobně lehce lepší lokální kontrolu a menší výskyt metachronních metastáz u pacientů léčených adjuvancí WBRT [29] se nedocílí delšího celkového přežití pacientů.

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 [15]. Po léčbě WBRT se ukazuje snížení neurokognitivních a mentálních funkcí již za 4 měsíce od ozáření [30]. U pacientů, přežívajících nad tuto hranici se jeví zhoršení paměťových a mentálních parametrů následkem WBRT jako velká limitace.

Hasan a kolektiv ve své práci potvrzuje menší riziko lokální i vzdálené rekurence po přidání WBRT po léčbě SRT, neshledává však přínos v prodloužení intervalu přežívání či regresi klinické symptomatologie [31].

V oligometastatické situaci je tedy aktuálně preferováno ozáření metastatických ložisek mozku jen technikou SRT [32].

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” [7].

Časná diagnostika díky vyspělým a dostupným radiologickým metodám umožňuje odhalit metastázy mozku v raném stadiu u pacientů s minimální nebo žádnou symptomatikou. Cíl léčby se zde nespokojí s paliací, ale orientuje se na lokální kontrolu ložisek v CNS. Mnozí pacienti vzhledem k účinnější systémové primárního onemocnění mají interval přežívání delší. Tady se již mohou projevit vedlejší neurokognitivní účinky WBRT, které výrazně snižují kvalitu života u déle přežívajících pacientů. Ve světle těchto změn v diagnostice a prognóze pacientů je pozice stereotaktické radiochirurgie v léčbě pacientů s metastatickým postižením mozku klíčová [33].

Ablativní fokální charakter radiochirurgie bez invazivity spojené s chirurgickou resekci předurčuje SRT jako primární léčbu u pacientů s metastázou průměru menšího než 3,5 cm bez mass efektu (přesun středočárových struktur menší jako 1 cm) zejména u lezí uložených ve funkčně kritických oblastech mozku a u pacientů rizikových k chirurgické resekci [3].

Lokální kontrola je u SRT lepší v případě metastáz tradičně radiorezistentních nádorů (renální karcinom, maligní melanom) [34], [35].

Ve studii srovnávající neurochirurgickou resekci a SRT u pacientů se solitární metastázou nemalobuněčného karcinomu plic nebyly shledány statisticky významné rozdíly v celkovém přežití ani lokální kontrole [36]. Recentní práce obhajují radiochirurgické ozáření kavity po radikálně chirurgicky resekované metastáze, jako prevenci lokální recidivy [37, 38]. Pro zařazení této strategie do praxe však bude nutné potvrzení prospektivní studií.

Nárůst využití SRT v léčbě mozkových metastáz má několik důvodů. U pacientů s oligometastatickým postižením, je výhoda ve srovnání s chirurgickou resekci v neinvazivním přístupu, možnosti ambulantní léčby, možnosti ošetření chirurgicky nepřístupných ložisek (např. v mozkovém kmeni) a možnosti ošetření vícečetných ložisek v jednom sezení. U pacientů s mnohočetnými metastázami mozku, výhody SRT ve srovnání s WBRT zahrnují lepší lokální kontrolu, kratší dobu léčby a menší riziko neurokognitivních vedlejších účinků radiační léčby.

Aktuální doporučení Americké společnosti pro radiační onkologii pro léčbu metastáz mozku zní [39]:

- **solitární metastáza**

- u pacientů s *dobrou celkovou prognózou* (odhadovaná doba přežití nad 3 měsíce)
 - v případě *možné kompletní resekce*
 - v případě, že *metastáza nepřesahuje 3-4 cm*
 - operace a WBRT
 - SRT a WBRT
 - pouze SRT
 - operace s ozáření resekční dutiny SRT s nebo bez WBRT
 - v případě, že *metastáza přesahuje 3-4 cm*
 - SRT a WBRT
 - operace s ozáření resekční dutiny SRT s nebo bez WBRT
 - v případě *nemožnosti radikální resekce* metastázy
 - v případě, že *metastáza nepřesahuje 3-4 cm*
 - SRT a WBRT
 - pouze SRT

- v případě, že *metastáza přesahuje 3-4 cm*
 - WBRT, zvážení biopsie v případě neznámého zdroje
 - u pacientů se *špatnou celkovou prognózou* (odhadovaná doba přežití pod 3 měsíce)
 - WBRT
 - paliativní péče bez WBRT
- **vícečetné metastázy**
 - u pacientů s *dobrou celkovou prognózou* (odhadovaná doba přežití nad 3 měsíce)
 - primárně SRT (možnost adjuvantní WBRT)
 - v případě objemné klinické manifestní metastázy chirurgická resekce
 - u pacientů se *špatnou celkovou prognózou* (odhadovaná doba přežití pod 3 měsíce) se doporučuje
 - WBRT
 - paliativní péče bez WBRT

1.5 Radiochirurgie

Když se před více než 20 lety ve svém přehledovém článku v *British Journal of Neurosurgery* profesor Gill ptal, jaký je prokázaný benefit radiochirurgie v léčbě mozkových nádorů [40] i přesto, že v té době ještě neměl k dispozici dostatek prospektivních studií, předpokládal s příchodem radiochirurgické léčby změnu v algoritmech léčby mnoha onemocnění mozku. Tento předpoklad se ukázal správný.

Mozkové metastázy se od počátku jeví jako velice vhodné pro radiochirurgickou léčbu. Jejich velikost, tvar, maximum výskytu v junkci šedé a bílé hmoty, mitotická aktivita a podíl hypoxických buněk v kontrastu s dobře oxygenovanou okolní mozkovou tkání - to vše dává předpoklady dobré odpovědi na stereotaktickou radioterapii [41].

V roce 1951 demonstroval švédský neurochirurg Lars Leksell svůj vynález pojmenovaný *Gamma Knife* (gama nůž) a položil tak základy **stereotaktické radiochirurgie**, jako metody velmi přesného dodání vysoké dávky radiace do relativně malého, ostře definovaného cílového objemu.

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 resekci je jasná a odráží se v pojmenování metody (radiochirurgie) i přístrojů (gama nůž, kybernetický nůž).

Podobně jako chirurg při exstirpaci nádoru musí dbát na okolní struktury a snaží se odstranit patologickou tkáň bez poškození okolních důležitých struktur, snaží se i radiochirurg o dodání dávky letální pro konkrétní tumor do cílového objemu, bez překročení tolerovatelné radiační zátěže zdravých okolních struktur.

Charakter radiochirurgického výkonu, kdy ozáření probíhá jednorázově a při ideální odpovědi dochází k zmenšení až vymizení patologické léze řadí radiochirurgii k ablativním léčebným metodám, které si kladou za cíl udržet lokální kontrolu konkrétní nádorové léze. Tady je paralela s chirurgií také jasně čitelná.

A v neposlední řadě mnoho lékařů provádějících radiochirurgickou léčbu jsou neurochirurgové, stejně jako samotný otec radiochirurgie - Lars Leksell.

Postavení stereotaktické radiochirurgie v armamentariu metod radiační onkologie sílí. Svůj díl na tom nese rozmach počítačů a digitálních technologií.

Díky rozvoji zobrazovacích metod (magnetická rezonance, počítačová tomografie) je možno přesně zobrazit cíl ozáření a definovat jeho hranice se submilimetrovou přesností. Počítačová plánovací stanice pak umožňuje naplánování samotného ozáření tak, aby dávka zasáhla tumor a ušetřila zdravou tkáň. Samotné technické provedení ozáření, převedení stereotaktických koordinát zobrazovacích metod do reality třírozměrného těla pacienta a zabezpečení přesného dodání záření do cílového objemu je možné jen díky vysoce sofistikovaným technologickým procesům.

1.5.1 Gamma Knife (gama nůž)

Gama nůž je historicky první přístroj využívaný pro stereotaktickou radioterapii, je v současnosti nejvíce rozšířený. Jedná se o polokulovitou konstrukci, ve které je umístěno více než 200 malých zdrojů kobaltu ^{60}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. Historie léčby gama nožem sahá do roku 1968, kdy byl instalován první prototyp ve Stockholmu (Švédsko). Až v roce 1984 se spustila léčba v jiných krajinách (Velká Británie, Argentina). 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 (*1954, New York), který absolvoval školení v radiochirurgii na pracovišti Larse Leksella (vynálezce gama nože) v Karolinska Institutet ve Stockholmu.

Gama nůž jej inspiroval k zdokonalení použitého principu rozšíření působnosti přístroje na celé tělo. První pacient byl CyberKnifem léčen ve Stanfordu v roce 1994, poté byl přístroj využíván jako prototyp ke klinickému testování až do roku 2001, kdy byl v USA schválen FDA (*U.S. Food and Drug Administration*).

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 [42]. 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.

Účinnost CyberKnife v léčbě mozkových metastáz byla záhy po uvedení metody klinicky potvrzena [43].

Bylo publikováno několik prací srovnávajících účinnost a přesnost CyberKnife a gama nože. Při srovnání měřitelných charakteristik distribuce dávky v léčbě mozkových metastáz, bylo konstatována shoda v pokrytí cíle i minimální dávky v cíli při srovnání dozimetricky srovnatelných plánů pro oba přístroje [44]. Plány ozáření vytvořené na CyberKnife byly více homogenní, plány pro gama nůž měly ostřejší pokles dávky na okraji léze.

Podobně dopadá i klinické hodnocení výsledků léčby. Možnosti CyberKnife zahrnující frakcionované ozáření i větších ložisek přináší posun v ozáření větších metastatických ložisek mozku (nad 3 cm). Takto objemná ložiska nelze ozářit jednorázově z důvodu rizika komplikací při akumulaci dávky záření. Zde se nabízí možnost frakcionace (3 až 5 frakcí), která vzhledem k možnostem CyberKnife a neinvazivně fixace hlavy pacienta maskou je technicky dobře proveditelná a přináší slibné klinické výsledky [45]. Léčba objemných mozkových metastáz pomocí frakcionovaného ozáření CyberKnife je efektivní (s lokální kontrolou nad 90 %) a bezpečná metoda [46]. V recentní práci Cho a kolektivu [47], bylo srovnáváno přežití, lokální kontrola a vedlejší účinky u pacientů ozářených pro metastázu menší než 3 cm na gama noži a srovnatelné skupiny pacientů s metastázou větší než 3 cm na přístroji CyberKnife. U obou skupin bylo dosaženo podobných parametrů lokální kontroly ozářených ložisek i přežívání pacientů, bez nárůstu vedlejších účinků léčby.

1.6 Záchranná léčba

V případě progresu postižení mozku po prodělané léčbě SRT nastupuje nutnost záchranné (*salvage*) terapie. Může se jednat o progresi ozářené metastázy anebo o výskyt nového ložiska. Výběr vhodné léčebné modality je někdy nelehkou výzvou pro celý neuroonkologický tým. Nejdůležitějším faktorem v rozhodovacím mechanismu záchranné terapie je celkový klinický obraz pacienta v době rekurence mozkové metastázy. V případě lokální progresu ozářené metastázy u pacienta se stabilizovaným základním onemocněním je možná reiradiace této metastázy SRT. Tento postup však sebou nese vyšší riziko lokální reakce - radionekrózy odhadované až na 50 %.

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

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 [33].

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**).

Je důležité odhadnout efekt prodělané radiochirurgické léčby - příznivý nález a odhad lepší prognózy postižení CNS umožňuje indikovat agresivnější systémovou léčbu. Naopak časný záchyt selhání lokální kontroly či nález metachronních metastáz v raném stadiu skýtá větší šance záchranné terapii.

Zobrazovací metodou, která je zlatým standardem v diagnostice a sledování mozkových metastáz je magnetická rezonance. V naprosté většině případů jsou mozkové metastázy znázorněny jako dobře ohraničené postkontrastně se sytící 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

Po radiochirurgické léčbě mozkové metastázy je důležitým krokem v dalším managementu pacienta zvolení vhodné zobrazovací metody a optimálního odstupu vyšetření od ozáření. 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 [48]. Dalším důležitým momentem pro timing kontrolní MRI je snaha záchyt případných metachronních metastáz. Sheehan ve své práci uvádí medián výskytu nové mozkové metastázy 8,8 měsíce po radiochirurgické léčbě [49]. 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 [29]. 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 progresse nádoru jsou běžně užívány lékaři, kteří se podílejí na léčbě onkologických pacientů [50].

Způsob vlastního měření velikosti nádorového ložiska je závislý od zobrazovací metody a použitého algoritmu měření. Snaha standardizovat vyhodnocení efektu onkologické léčby vedla Světovou Zdravotnickou Organizaci začátkem osmdesátých let minulého století k vydání doporučení, známých jako **WHO kritéria** [51]. Univerzální doporučení měření nádorových lezí na radiodiagnostických zobrazeních se týkalo nádorů přesahujících 20 mm v jednom a 10 mm ve druhém rozměru a velikost ložiska se vyjadřovala jako plocha, vypočtená ze součinu nejdelšího a na něj kolmého rozměru léze. V případě spirálního CT pak bylo možno hodnotit ložiska s delším rozměrem větším než 1 cm. Toto **dvourozměrné měření** pak bylo přijato jako standard pro výzkum i běžné klinické hodnocení progresse, 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 [52].

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 tumorózního ložiska podle snímků MRI rezonance.

Výpočet objemu se provádí na základě sumace submilimetrových řezů, ve kterých je ohraničená metastáza definovaná jako sytící se struktura struktura na T1 postkontrastních snímcích magnetické rezonance. Počítač s pomocí segmentačního softwaru generuje hranici mezi sytícími a nesytícími se částmi (hranice sycení - *enhancementu*) na všech axiálních řezech, které zachycují tumor. Využívá k tomu kombinaci technik pro zpracování obrazu bod po bodu a morfologické filtrování - spojitost tvarů [53]. Automatické počítačové ohraničení (tzv. **segmentace**) však má určité limitace, zejména v odlišení jiných sytících se struktur, jako jsou například cévy. Definitivní ohraničení tedy musí být zkontrolováno a upraveno hodnotícím lékařem. V současnosti neexistuje komerčně dostupný software, umožňující dostatečně přesnou plně automatickou segmentaci a spolehlivě odlišující nádor od normálních okolních struktur [54]. Při zadávání cílového objemu, stejně jako při plánování ozáření nádoru jsou nutné anatomické a klinické znalosti, které ve spolupráci s rychlým a přesným algoritmem počítače umožňují přesné označení hranic nádoru.

Zavedení rutinního provádění submilimetrových axiálních řezů při vyšetření MRI je podmínkou volumetrického zpracování [55].

MRI volumetrie je poměrně časově a technicky náročná metoda vyhodnocení objemu mozkové metastázy. Její výhodou je zjištění přesného a reprodukovatelného objemu tumorózního ložiska.

Bauknecht ve své studii [56] srovnával variabilitu vyhodnocení velikosti mozkových metastáz při opakovaném hodnocení jedním vyšetřujícím a variabilitu hodnocení stejných ložisek dvěma vyšetřujícími. K měření používal lineární metodiku dle RECIST a volumetrickou metodiku. Výsledky potvrdili menší variabilitu a lepší reproducibilitu při využití techniky MRI volumetrie.

Pomocí MRI volumetrie tedy lze zachytit i menší změny objemu metastáz, které nastávají po radiochirurgickém ozáření.

Takto je možné popsat léčebnou odpověď jako progresi, regresi či stacionární stav metastázy a tímto semikvantitativní způsobem vyhodnotit nález na kontrolní MRI.

Při podrobném vyhodnocení absolutních a relativních objemových změn ozářených ložisek se ukazuje různá reakce a změny objemu v čase u jednotlivých pacientů. Podle prvních zpráv využívajících volumetrii k monitoraci poradiačních objemových změn metastáz mozku, lze očekávat lepší prognózu u pacientů s razantnějším zmenšením objemu ozářených ložisek po SRT [57].

1.10 Prediktivní faktory přežití pacientů s metastatickým postižením mozku

Slibné výsledky nových radiochirurgických metod v léčbě mozkových metastáz vedly k otázkám, zdali jsou tyto úspěchy pouze dílem nové léčebné metody, nebo se na nich podílí i výběr pacientů určených k SRT. K vyhodnocení přínosu nových intervencí bylo nutné vypracovat analýzu charakteristik pacient/tumor, která by sloužila jako prediktivní faktor u pacientů s mozkovou metastázou. K tomuto cíli použil v roce 1997 Gaspar databázi americké Radioterapeutické Onkologické Skupiny (*RTOG - Radiation Therapy Oncology Group*). Vyhodnotil retrospektivně 1200 pacientů léčených pro mozkové metastázy, přičemž zaznamenával vstupní faktory vázané na pacienta, základní onemocnění a postižení mozku [58]. 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 nejpříznivější skupině (**RPA I**) byli mladší 65 let, s Karnofského skóre (KPS) 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 [59].

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

Tyto faktory patří mezi vstupní charakteristiky pacienta resp. tumoru a pomáhají v indikačním algoritmu odhadnout prognózu pacienta a podle toho zvolit razanci léčby.

Většina pacientů indikovaných k SRT pro mozkovou metastázu spadá do skupiny RPA I resp. II.

Krátká doba od diagnózy primárního onemocnění do prezentace mozkových metastáz byla považována za negativní prognostický faktor přežití. U pacientů léčených pro nemalobuněčný karcinom plic, bylo prokázáno kratší přežívání u pacientů se synchronními metastázami mozku (diagnostikovanými nejpozději 2 měsíce od diagnózy základního onemocnění) proti pacientům s metachronními metastázami mozku, které se projeví s větším časovým odstupem [60]. V objemné studii zahrnující 300 za sebou léčených pacientů, kteří byli ozáření gama nožem pro mozkovou metastázu různého zdroje [61], ale vliv časové návaznosti prezentace mozkového postižení ve vztahu k základnímu onemocnění nebyl prokázán.

Počet vstupně diagnostikovaných mozkových metastáz byl tradičně považován za silný prognostický faktor. Pro mnohá terapeutická schémata je počet mozkových metastáz kritickou hodnotou určující směrování léčby k paliativní či agresivní [62]. 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 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 [63], [61].

Nástup frakcionačních technik a CyberKnife ale i tuto nevýhodu potlačil [47].

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 [64]. Slibným klíčem k odhalení nádorů s lepší prognózou a citlivostí na léčbu je stanovení genetického profilu nádoru - potvrzení těchto předpokladů si bude vyžadovat provedení prospektivních studií.

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 těchto 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 [61]. 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 [57]. 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 ozářeni 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 časně 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 Karnofského skóre, 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 léčeni 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, Karnofského skóre, 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

Charakteristika	Počet
Pohlaví (počet)	
Muži	21
Ženy	28
Věk (roky)	
Průměr	61,2
Medián	63
Rozptyl	25-80
Karnofského skóre (%)	
Průměr	85,9
Medián	90
Rozptyl	60-100
Základní diagnóza (počet)	
Nemalobuněčný karcinom plic	20
Melanom	6
Karcinom ledviny	6
Karcinom prsu	5
Maligní tumory GIT	4
Urogenit. malignity (mimo Ca ledviny)	6
Jiné	2
Mozkové metastázy na pacienta (počet)	
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** od výrobce Accuray, Inc., Sunnyvale, California (Obr. 1). Všichni nemocní byli ozáření a dále dispenzarizováni ve Fakultní nemocnici Ostrava Poruba.



Obr. 1: CyberKnife 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. Postkontrastně se sytící 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 [57].

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 Karnofského skóre (KPS)

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 .

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 (objemovou odpověď nádoru na léčbu) v době jednotlivých MRI kontrol podává Tabulka 2.

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

metastázy	zmenšené¹	stabilní²	zvětšené³
doba od SRT	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)

¹ regrese objemu metastázy o více než 20 % proti vstupnímu objemu

² objem metastázy v rozmezí ± 20 % ve srovnání se vstupním objemem

³ progres 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 časně 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, 4).

Tab. 3: Vyhodnocení objemových změn jednotlivých metastáz 6 týdnů po ozáření CyberKnife

objemová změna metastázy*	počet metastáz
regrese	51
stacionární	6
progrese	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 CyberKnife

objemová změna metastázy*	počet metastáz
regrese	51
stacionární	5
progrese	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 $V_t(6)$ v šestém týdnu a $V_t(12)$ ve dvanáctém týdnu po ozáření s iniciálním objemem $V_t(0)$, 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

$$\sum V(0) = 320,8 \text{ cm}^3$$

$$\sum V(6) = 189,0 \text{ cm}^3$$

$$\sum V(12) = 168,2 \text{ cm}^3$$

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 časné 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:

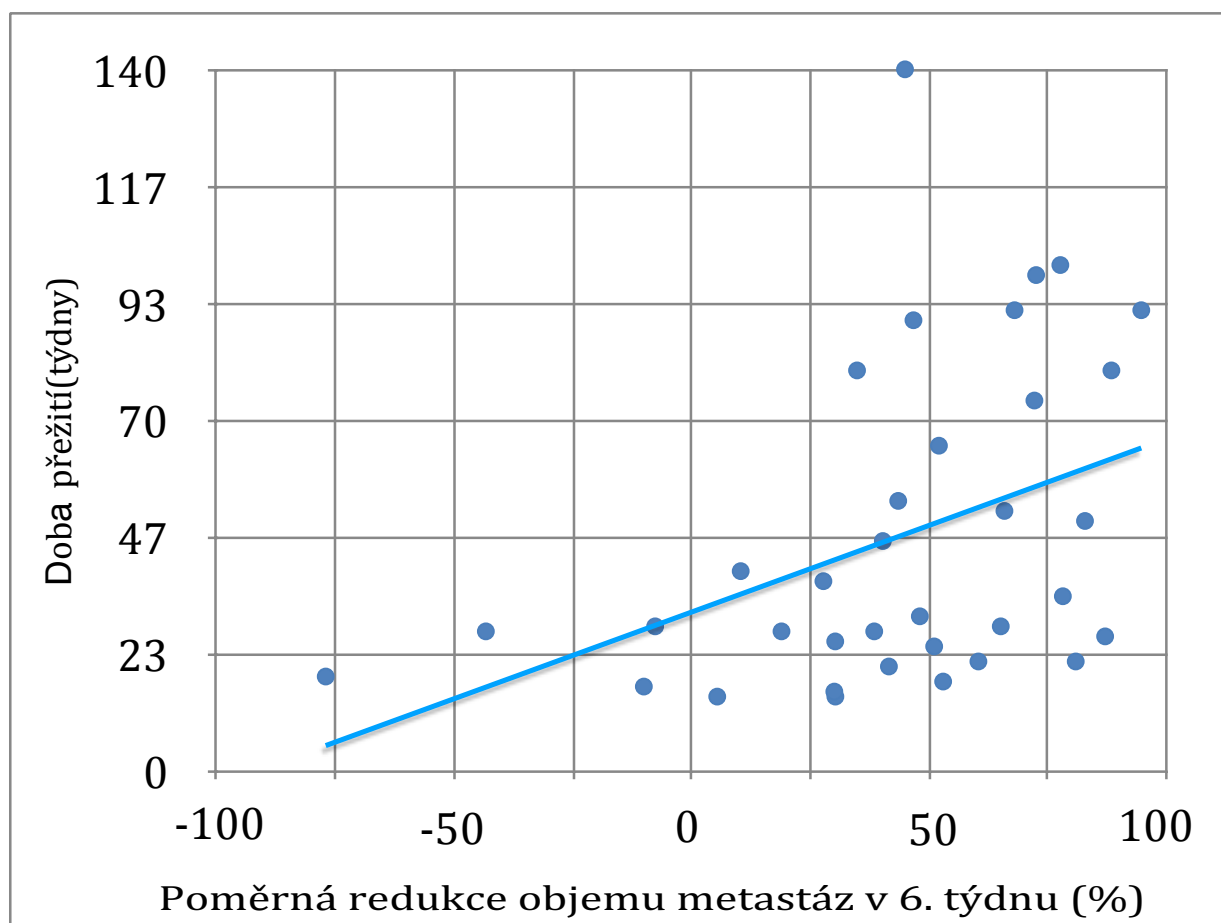
$$Red(0-6) = [V(0) - V(6)] / V(0) \times 100 \%$$

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

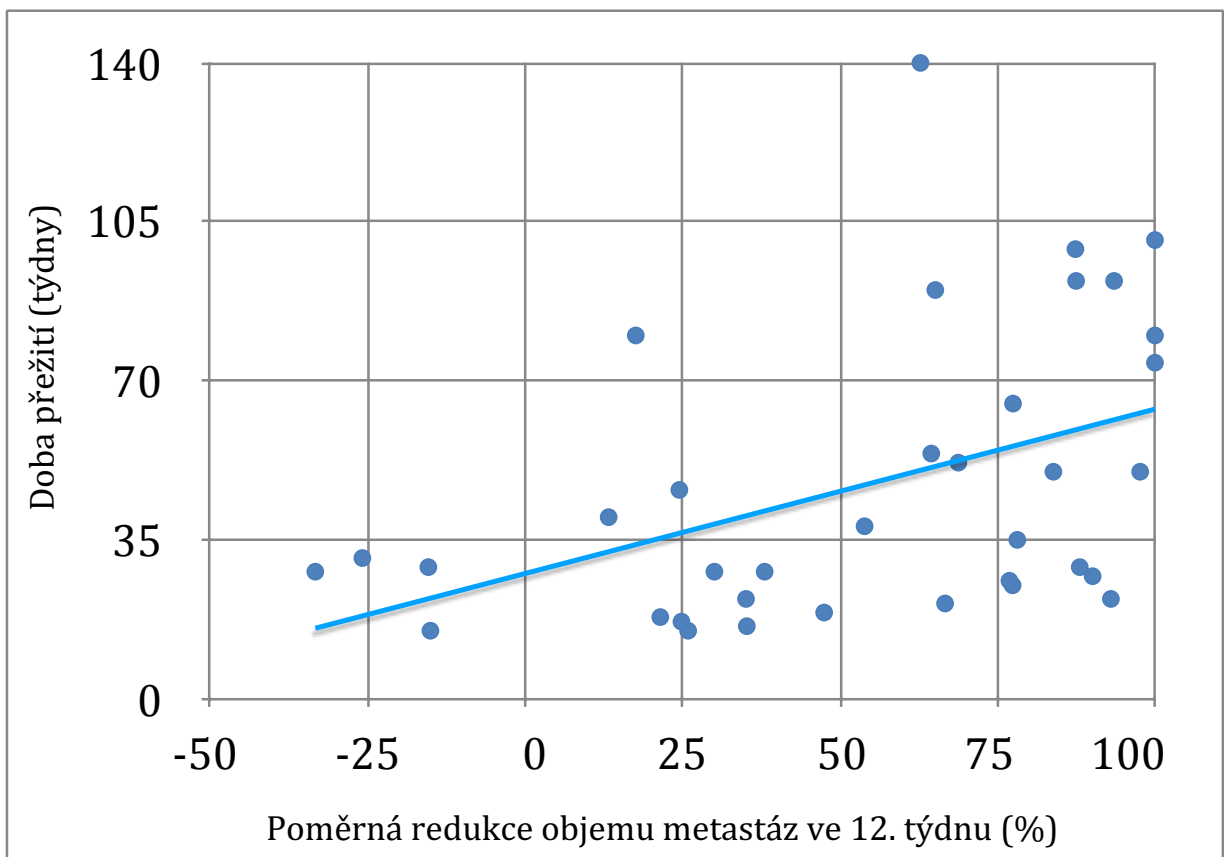
$$Red(0-12) = [V(0) - V(12)] / V(0) \times 100 \%$$

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.

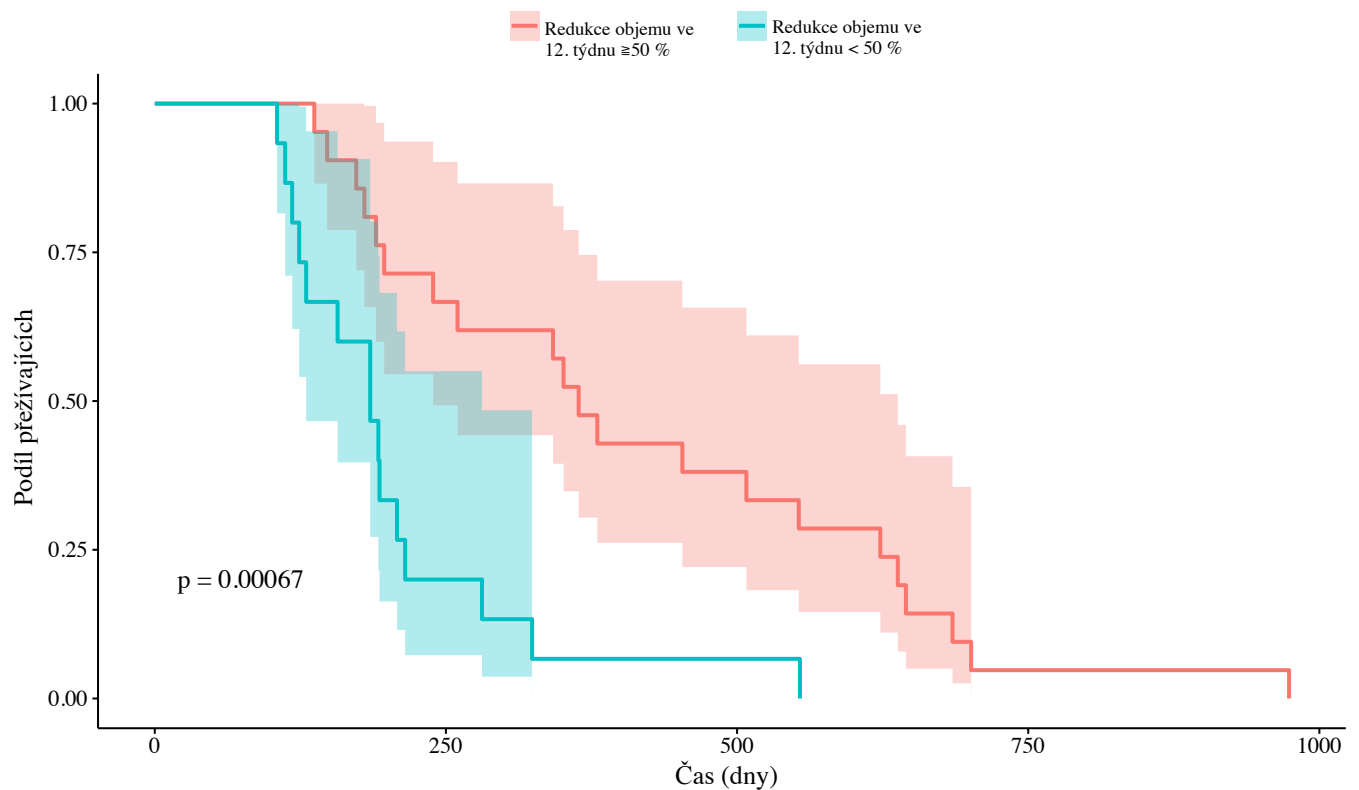


Graf 1: Vztah doby přežití a poměrné redukce objemu metastáz v 6. týdnu po ozáření CyberKnife



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

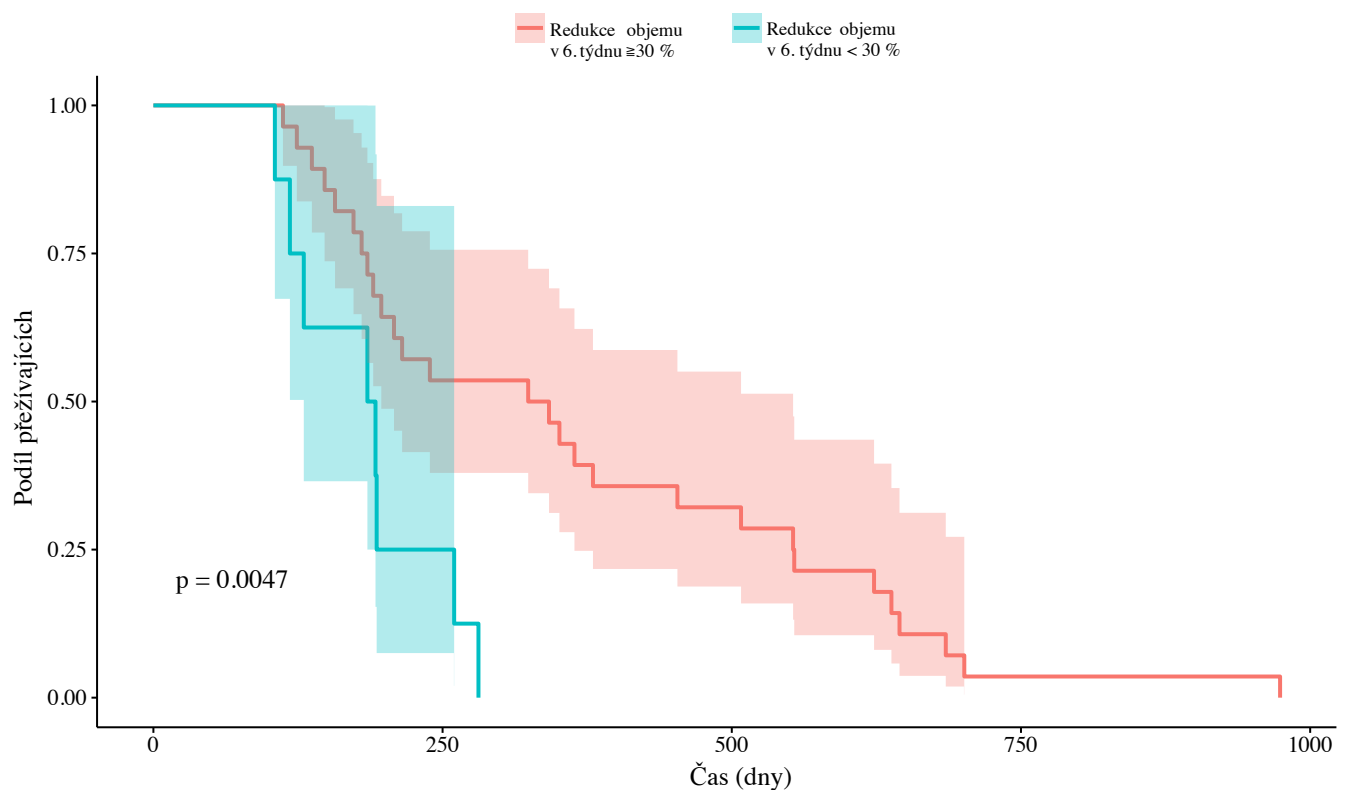
Statistickým zpracováním s využitím Kaplan-Meierovy neparametrické analýzy jsme prokázali, statisticky významný rozdíl celkového přežití u skupiny pacientů, kteří měli ve 12. týdnu redukci objemu metastáz 50 % a více, proti skupině, u které redukce objemu nedosahovala 50 % (Graf 3).



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 regresi 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 regresi 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

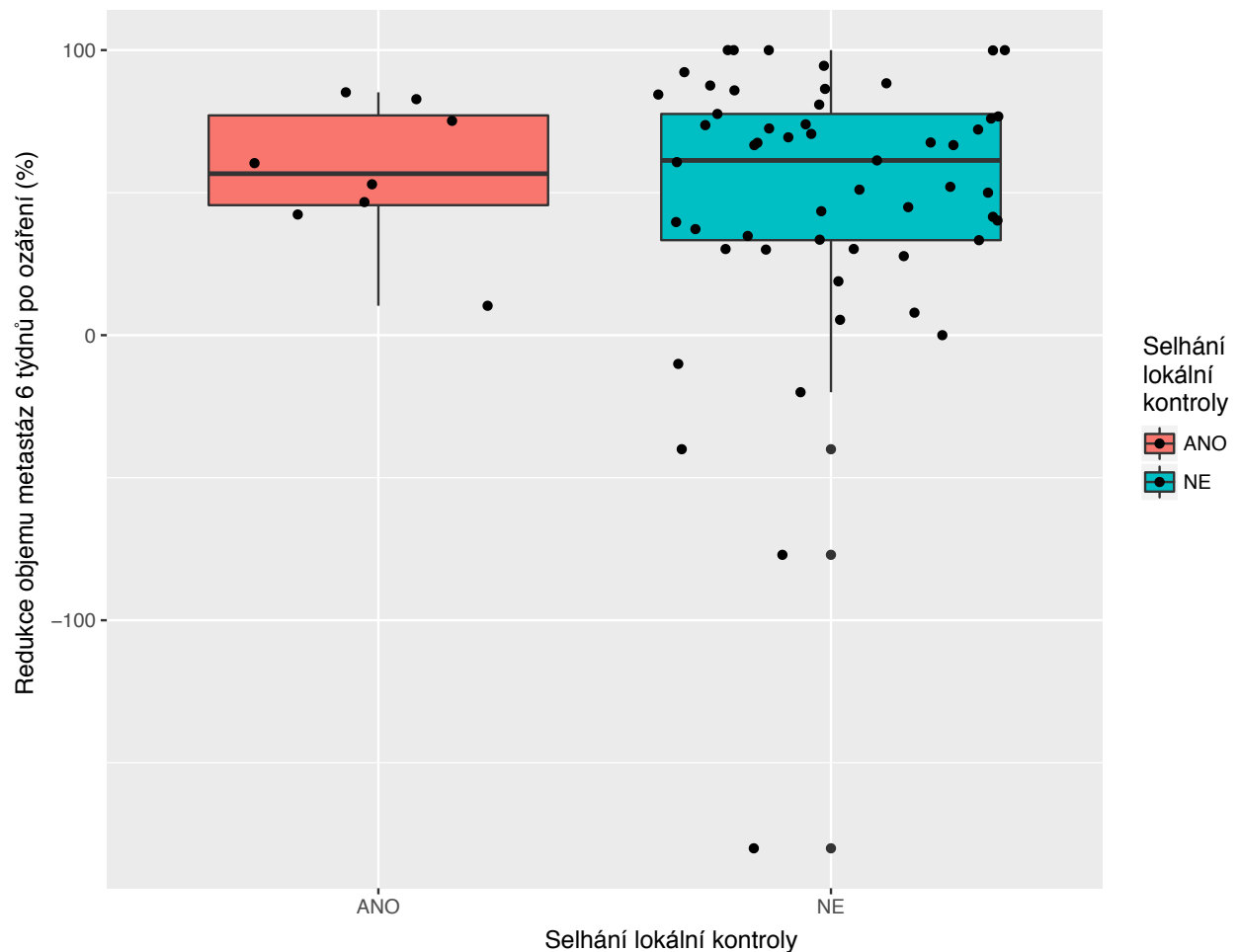
V kohortě pacientů, kteří absolvovali MRI volumetrii v nultém, šestém a dvanáctém týdnu jsme dále sledovali 61 ozářených ložisek, ze kterých jsme zaznamenali v dalším průběhu selhání lokální kontroly u 9 ložisek (14,8 %). V celém souboru iniciálně zařazených 77 metastáz byla ztráta lokální kontroly pozorována 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).



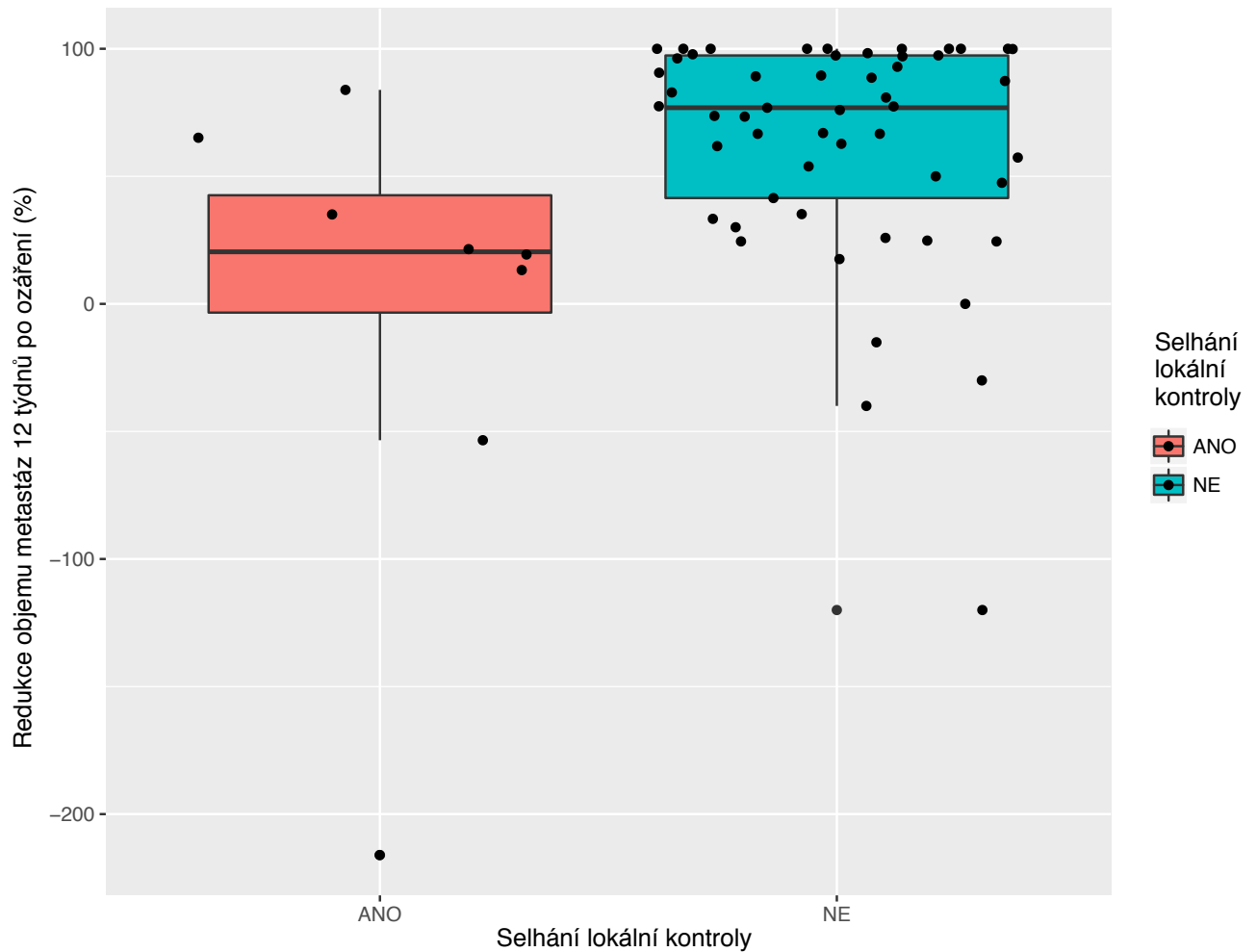
Graf 5: Predikční hodnota objemové redukce metastáz 6 týdnů po ozáření CyberKnife pro odhad selhání lokální kontroly ozářených metastáz

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 **extracerebrální**. 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 přeživalo 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 jeden rok 13 %.

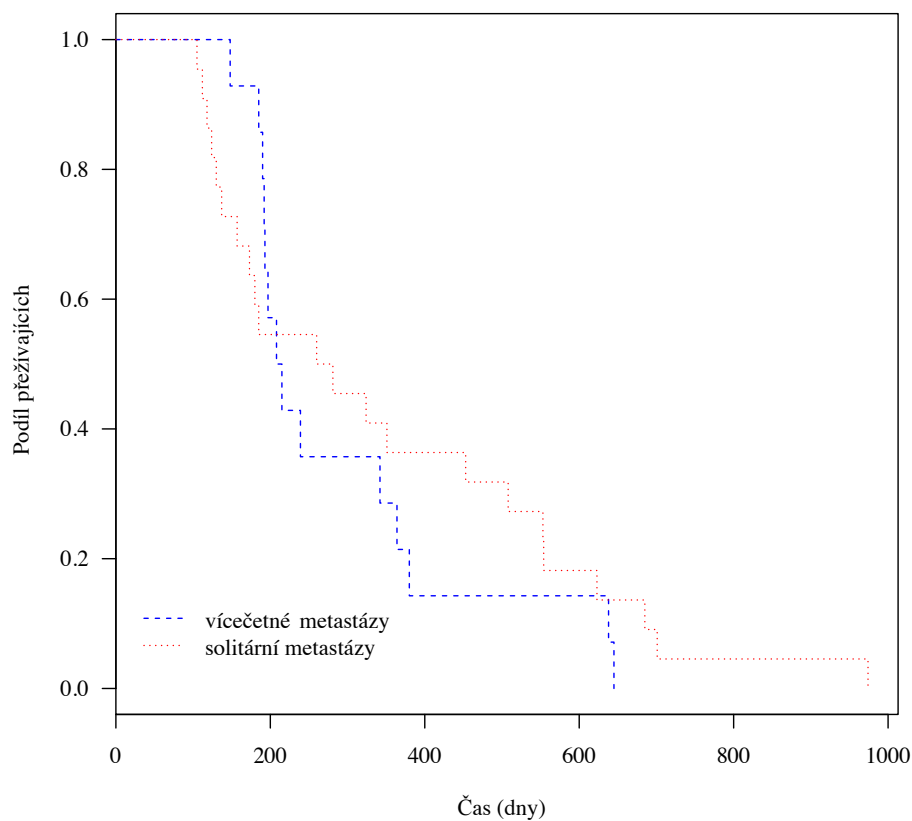
Z uvedeného vyplývá, že extracerebrální onemocnění bylo hlavní příčinou úmrtí v prvním půlroce po ozáření mozkových metastáz.

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.

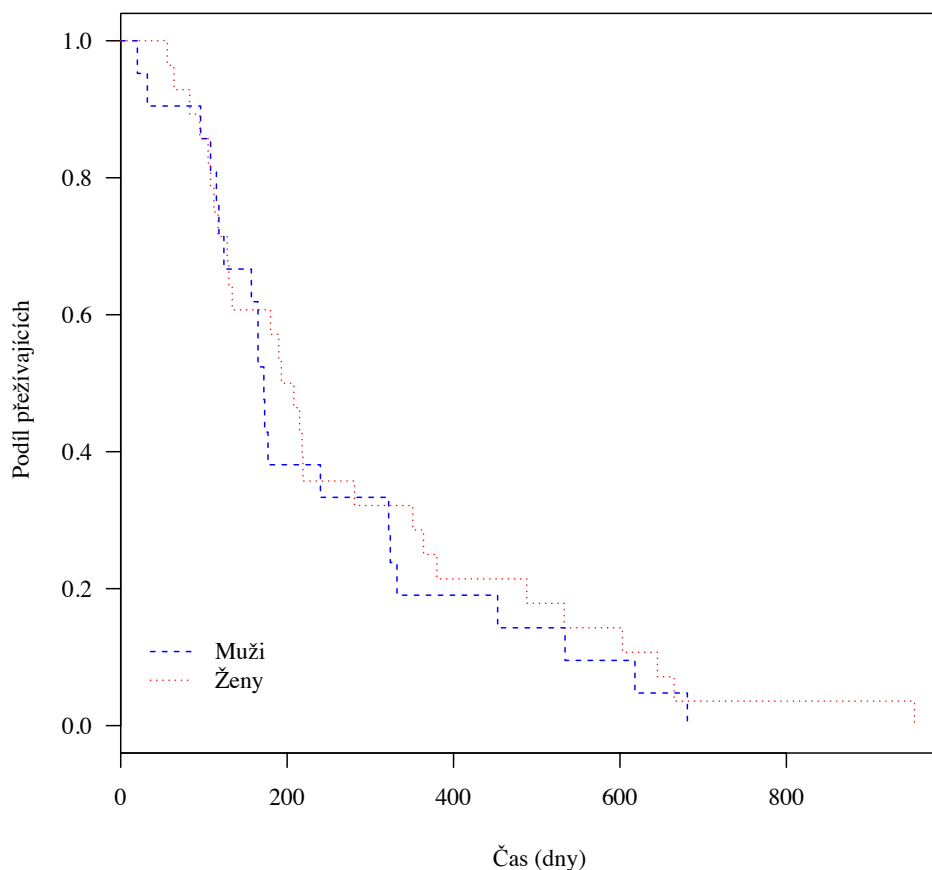


Graf 7: Kaplan-Meierova křivka vztahu doby přežití a počtu ozářených metastáz (solitární resp. vícečetné postižení mozku)

Statistickou analýzou se neprokázal významný rozdíl v době 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.

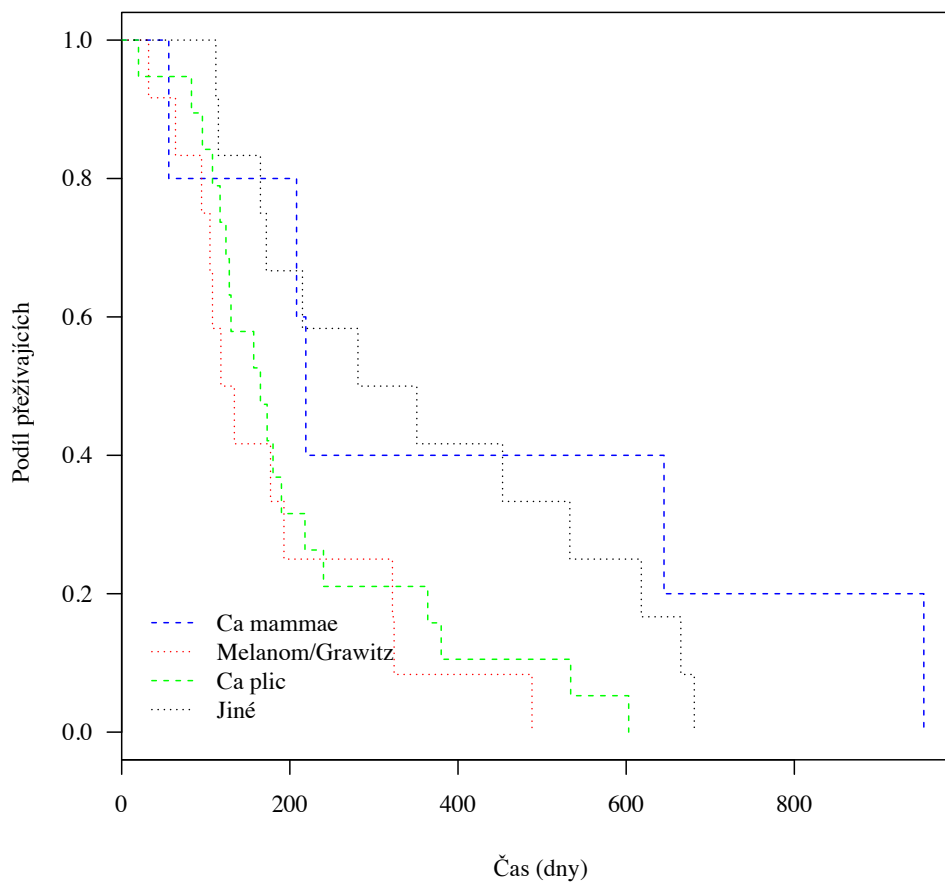


Graf 8: Kaplan-Meierova křivka vztahu doby přežití a pohlaví pacientů ozářených pro mozkovou metastázu

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-Meirových křivek pro jednotlivé skupiny radiochirurgických diagnóz [57]. 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.

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 %). Zbýlých 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

Diagnóza mozkové metastázy je přes všechny pokroky v chirurgii a onkologii nadále velice nepříznivým faktorem limitující přežívání pacienta s maligním nádorem.

Medián přežití u pacientů léčených WBRT a v případě solitárního ložiska navíc chirurgickou resekci se koncem devadesátých let odhadoval na 4 měsíce [19]. S využitím radiochirurgie se pak podle reportů z první dekády 21. století tento interval prodloužil na 6,5 měsíce [24].

Trend současnosti je rozšiřování indikací pro SRT i na vícečetné metastázy a vynechání WBRT s cílem nehoršit kvalitu přežití u pacientů, u kterých zatím nelze přežívání významně prodloužit.

Z literatury i naší praxe lze uvést případy dlouhodobého přežívání pacientů po úspěšné léčbě metastatického postižení mozku.

Pacient s onkologickým onemocněním, u kterého bylo diagnostikováno metastatické postižení mozku a jehož stav základního onemocnění a celkový klinický stav nelimituje k léčbě se stává kandidátem chirurgické či radiochirurgické léčby. Tyto tzv. **lokální metody** mají za cíl kontrolovat již diagnostikovaná metastatická ložiska.

Chirurgie dostává přednost zejména u dostupných, objemných a solitárních ložisek. V případě menších, vícečetných či elokventně lokalizovaných lézí se dává přednost **radiochirurgii**.

Tyto dvě metody lokální kontroly se nevyklučují, spíše doplňují. U mnoha pacientů se resekuje objemná ohrožující metastáza a zbylé ložiska se ozáří radiochirurgicky. A naopak - v případě lokálního selhání radiochirurgie je chirurgie jednou z možností záchranné terapie.

Pacient léčený radiochirurgicky pro mozkovou metastázu ozářením často bojuje se základním onemocněním či jinými metastázami, které již byly léčeny nebo na léčbu čekají.

Diagnóza mozkové metastázy a následná radiochirurgická léčba pak často způsobí pozastavení či nezahájení některých druhů systémové léčby, minimálně do doby, než se zobrazovací kontrolou vyloučí progresse intrakraniálního nálezu.

Většinou se čeká na výsledek MRI, která se standardně indikuje 3 měsíce po SRT. Posuzuje se lokální kontrola ozářených ložisek a případný výskyt nových, metachronních metastáz a podle toho se řeší strategie další léčby.

5.1 Interpretace výsledků

V naší skupině pacientů jsme prokázali efektivitu radiochirurgické léčby CyberKnife v léčbě mozkových metastáz, včetně ozáření vícečetných lezí. Celkově jsme provedli 242 volumetrií metastatických ložisek. Prokázali jsme zmenšení 84-87 % ložisek v průběhu jednotlivých MRI kontrol, s udržení lokální kontroly u více než 85 % lézí.

Výsledky léčby jsou porovnatelné s literárními údaji [24, 45].

Prokázali jsme účinné využití CyberKnife i v léčbě objemnějších ložisek s využitím frakcionace, což odpovídá literárním údajům [46, 65].

Primárním cílem naší studie bylo pomocí počítačově asistované volumetrie vyhodnotit objemové změny ozářených metastáz a tyto změny otestovat ve vztahu k celkovém 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 získaných 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 umožňuje výběr pacientů potenciálně profitujících z 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 zaznamenáme 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 [66]. 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 [67] 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.

5.2 Srovnání výsledků s publikovanými údaji

5.2.1 CyberKnife a gama nůž

CyberKnife je přístroj pro bezrámovou celotělovou radiochirurgii využívající obrazem řízenou robotickou technologii s lineárním akcelerátorem jako zdrojem fotonů.

Jedná se o relativně nové zařízení, které bylo poprvé prezentováno v roce 1997 [68] a do klinické praxe uvedeno v USA v roce 2001, t.j. více než 30 let po uvedení gama nože.

První přístroj tohoto typu ve střední a východní Evropě byl instalován ve Fakultní nemocnici v Ostravě v roce 2010.

Práce potvrzující klinickou účinnost, přesnost a technickou spolehlivost CyberKnife se objevují brzy po komerčním spuštění výroby a zahájením léčby na přístrojích CyberKnife [43].

Technické srovnání, distribuce záření a efekt léčby byl opakovaně srovnáván s referenčním přístrojem - gama nožem [69].

Recentní srovnání obou přístrojů při léčbě metastáz mozku podává Sio a kolektiv [44]. Autoři srovnávají relativní dozimetrické charakteristiky gama nože a CyberKnife u 15 pacientů

s 26 mozgovými metastázami. Všichni pacienti byli iniciálně léčeni Leksellovým gama nožem a následně byli vstupní data magnetické rezonance všech pacientů použita k vygenerování léčebných plánů pro CyberKnife. Bylo provedeno srovnání ozařovaných objemů, ozářených dávkou převyšujících 12 Gy, index homogenity a gradientní indexy. Prokázalo se, že plánování léčby metastáz pro Cyberknife resp. gama nůž vyústilo v dozimetricky srovnatelné plány, které byly 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 [47]. Medián objemu byl v první skupině 1 cm³ a pacienti byli léčeni jednorázovým ozářením, ve druhé skupině byl střední objem metastázy 17,6 cm³ a pacienti byli léčeni 3 nebo 5 frakcemi CyberKnife. 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.

5.2.2 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 [70]. Autoři potvrzují vyšší riziko radiotoxicity při jednorázovém ozařování objemnějších metastáz gama nožem. Na základě dat této studie byl stanovený limit pro ozářením 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 [71].

Snaha předpovědět chování ozářených lezí případně odhadnout přežívání pacientů podle objemových změn metastáz po ozáření se objevuje v pracích Sharptonové a Feigla [54, 57].

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 [57].

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

5.2.3 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 [64]. Další práce potvrdily účinnost SRT i v léčbě vícečetných mozkových

metastáz karcinomu ledviny či maligního melanomu [72]. Hypofracionované ozáření je účinnou léčbou objemných “radorezistentních” metastáz s prokázaným zlepšením přežití a regresí klinické symptomatiky [73]. 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 [74]

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.

5.2.4 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 [75], [76].

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.

5.2.5 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 [58], [59], [77]. 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 [54].

V 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 poškození 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.

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. Aoyama, H., et al., *Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial*. JAMA, 2006. **295**(21): p. 2483-91.
6. Gavrilovic, I.T. and J.B. Posner, *Brain metastases: epidemiology and pathophysiology*. J Neurooncol, 2005. **75**(1): p. 5-14.
7. Tsao, M.N., *Brain metastases: advances over the decades*. Ann Palliat Med, 2015. **4**(4): p. 225-32.
8. Macaluso, M., M.G. Paggi, and A. Giordano, *Genetic and epigenetic alterations as hallmarks of the intricate road to cancer*. Oncogene, 2003. **22**(42): p. 6472-8.
9. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. Cell, 2000. **100**(1): p. 57-70.
10. Carbonell, W.S., et al., *The vascular basement membrane as 'soil' in brain metastasis*. PLoS One, 2009. **4**(6): p. e5857.
11. 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.
12. 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.

13. Friedman, W.A., *Expanding indications for stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases*. Neurosurgery, 2013. **60 Suppl 1**: p. 9-12.
14. Chao, J.H., R. Phillips, and J.J. Nickson, *Roentgen-ray therapy of cerebral metastases*. Cancer, 1954. **7**(4): p. 682-9.
15. 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.
16. Lippitz, B., et al., *Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence*. Cancer Treat Rev, 2014. **40**(1): p. 48-59.
17. 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.
18. 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.
19. Nussbaum, E.S., et al., *Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival*. Cancer, 1996. **78**(8): p. 1781-8.
20. 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.
21. Rowe, J., et al., *Risk of malignancy after gamma knife stereotactic radiosurgery*. Neurosurgery, 2007. **60**(1): p. 60-5; discussion 65-6.
22. Sturm, V., et al., *Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987. **13**(2): p. 279-82.
23. 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.
24. 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.
25. Wang, L.G., et al., *Brain metastasis: experience of the Xi-Jing hospital*. Stereotact Funct Neurosurg, 2002. **78**(2): p. 70-83.
26. Gemici, C. and G. Yaprak, *Whole-brain radiation therapy for brain metastases: detrimental or beneficial?* Radiat Oncol, 2015. **10**: p. 153.

27. 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.
28. Mintz, A., et al., *Management of single brain metastasis: a practice guideline*. Curr Oncol, 2007. **14**(4): p. 131-43.
29. 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.
30. 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.
31. Hasan, S., et al., *The role of whole-brain radiation therapy after stereotactic radiation surgery for brain metastases*. Pract Radiat Oncol, 2014. **4**(5): p. 306-15.
32. Soliman, H., et al., *Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases*. Oncotarget, 2016. **7**(11): p. 12318-30.
33. 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.
34. Kalkanis, S.N., et al., *The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline*. J Neurooncol, 2010. **96**(1): p. 33-43.
35. Brown, P.D., et al., *Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases*. Neurosurgery, 2008. **62 Suppl 2**: p. 790-801.
36. Tian, L.J., H.Q. Zhuang, and Z.Y. Yuan, *A comparison between cyberknife and neurosurgery in solitary brain metastases from non-small cell lung cancer*. Clin Neurol Neurosurg, 2013. **115**(10): p. 2009-14.
37. Vogel, J., et al., *Intracranial control after Cyberknife radiosurgery to the resection bed for large brain metastases*. Radiat Oncol, 2015. **10**: p. 221.
38. Lamba, N., et al., *Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis*. Radiat Oncol, 2017. **12**(1): p. 106.
39. Tsao, M.N., et al., *Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline*. Pract Radiat Oncol, 2012. **2**(3): p. 210-25.

40. Gill, S., *Radiosurgery for brain tumours: is there a proven benefit?* Br J Neurosurg, 1995. **9**(2): p. 123-5.
41. Jagannathan, J., et al., *Radiobiology of brain metastasis: applications in stereotactic radiosurgery.* Neurosurg Focus, 2007. **22**(3): p. E4.
42. Feltl, D. and E. Skacelíková, *Stereotaktická radioterapie.* Posgraduální medicína, 2013. **15**(3).
43. Shimamoto, S., et al., *CyberKnife stereotactic irradiation for metastatic brain tumors.* Radiat Med, 2002. **20**(6): p. 299-304.
44. 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.
45. Giller, C.A., et al., *A volumetric study of CyberKnife hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage for progressive malignant brain tumors: initial experience.* Neurol Res, 2007. **29**(6): p. 563-8.
46. Inoue, H.K., et al., *Five-fraction CyberKnife radiotherapy for large brain metastases in critical areas: impact on the surrounding brain volumes circumscribed with a single dose equivalent of 14 Gy (V14) to avoid radiation necrosis.* J Radiat Res, 2014. **55**(2): p. 334-42.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Miller, A.B., et al., *Reporting results of cancer treatment.* Cancer, 1981. **47**(1): p. 207-14.
52. 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.*
53. Henson, J.W., S. Ulmer, and G.J. Harris, *Brain tumor imaging in clinical trials. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. 29(3): p. 419-24.*
 54. 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.*
 55. Goldmacher, G.V., et al., *Standardized Brain Tumor Imaging Protocol for Clinical Trials. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. 36(10): p. E65-6.*
 56. Bauknecht, H.C., et al., *Intra- and interobserver variability of linear and volumetric measurements of brain metastases using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Invest Radiol, 2010. 45(1): p. 49-56.*
 57. 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.*
 58. 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.*
 59. 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.*
 60. Flannery, T.W., et al., *Gamma knife stereotactic radiosurgery for synchronous versus metachronous solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. Lung Cancer, 2003. 42(3): p. 327-33.*
 61. Feigl, G.C., et al., *Volume reduction in meningiomas after gamma knife surgery. J Neurosurg, 2005. 102 Suppl: p. 189-94.*
 62. Brem, S. and J.G. Panatier, *An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. Neurosurgery, 2005. 57(5 Suppl): p. S5-9; discussion S1-4.*
 63. 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.*
 64. Brown, P.D., et al., *Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. Neurosurgery, 2002. 51(3): p. 656-65; discussion 665-7.*

65. Murai, T., et al., *Fractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife for the treatment of large brain metastases: a dose escalation study*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2014. **26**(3): p. 151-8.
66. 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.
67. 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.
68. Adler, J.R., Jr., et al., *The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery*. Stereotact Funct Neurosurg, 1997. **69**(1-4 Pt 2): p. 124-8.
69. Levivier, M., T. Gevaert, and L. Negretti, *Gamma Knife, CyberKnife, TomoTherapy: gadgets or useful tools?* Curr Opin Neurol, 2011. **24**(6): p. 616-25.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.*
77. 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.*