Radioterapie v léčbě mozkových metastáz

MUDr. Ludmila Hynková^{1,2}, prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.^{1,2}, doc. MUDr. Radim Jančálek, Ph.D.^{3,4}

¹Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Klinika radiační onkologie, LF MU Brno

³Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně, Brno

⁴Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny v Brně, LF MU Brno

Mozkové metastázy se vyskytují desetkrát častěji než primární mozkové nádory. Pacienti s mozkovými metastázami tak tvoří početnou skupinu indikovanou k léčbě zářením. Práce shrnuje nejčastěji užívané techniky radioterapie, nežádoucí účinky a možnost jejich ovlivnění.

Klíčová slova: mozkové metastázy, zevní radioterapie mozkovy, radiochirurgie, vedlejší účinky.

Radiotherapy in brain metastases treatment

Brain metastases are ten times more common than primary brain tumors. Patients with brain metastases represent a large group indicated to radiation treatment. This article summarizes the most commonly used radiotherapy techniques, as well as side effects and the ways of their treatment.

Key words: brain metastases, whole brain radiotherapy, radiosurgery, side effects.

Úvod

Mozkové metastázy postihují přibližně jednu třetinu onkologických pacientů a představují nejčastější nádorové postižení mozku u dospělých pacientů. Narůstající incidence je spojována zejména se zlepšením kontroly extrakraniálního onemocnění a delším přežitím pacientů (Nayak, 2012). Přesná incidence v České republice není známá. Nejčastěji metastazující nádory do mozku jsou: nádory plic – 50%, prsu 15–20%, nádory neznámého origa 10–15%, maligní melanomy 10–15%, nádory tlustého střeva a konečníku 2–12%, nádory ledviny 1–8% a štítné žlázy 1–10% (Kim, 2012). Mozkové metastázy mají významný dopad na morbiditu pacienta (klinické příznaky se manifestují až u dvou třetin pacientů) a také na mortalitu.

Metastatické onemocnění je doposud nevléčitelné. Historicky byla prognóza pacientů s mozkovými metastázami hodnocena souhrnně jako velmi špatná a vedla k myšlence individuálního hodnocení prognózy. V devadesátých letech skupina RTOG (Radiation Therapy Oncology

Group) hodnotila pomocí RPA (regression partitioning analysis) kombinovaný přístup ozáření celého mozku s radiochirurgickou dosycovací dávkou a rozdělila pacienty do tří skupin podle prognostických faktorů. Skupina RPA I (pacienti s Karnofského skóre ≥ 70 , s kontrolovaným primárním onemocněním, bez extrakraniálního postižení), skupina RPA II (pacienti mezi kritérii RPA I a RPA III), skupina RPA III (pacienti s Karnofského skóre < 70). Medián přežití se snižoval se zvyšující se RPA skupinou (u skupiny RPA I – 7,1 měsíce; RPA II – 4,2 měsíce; RPA III – 2,3 měsíce) (Gaspar et al., 2000). Rozhodujícím byl rozsah nádorového postižení a celkový, často s tím související, stav pacienta. Mladším a sofistikovanějším skórovacím systémem je DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment score), kdy se prognostické faktory liší u jednotlivých histologických typů nádorů. Tento hodnotící nástroj přináší vyšší zpřesnění odhadu přežití. Medián přežití se pohybuje podle tohoto skórovacího systému v rozmezí 2,79–25,3 měsíce v případě nejméně a nejvíce příznivé prognózy

(Sperduto et al., 2012). Poznávání heterogenity metastatického postižení mozku mění pohled na paliativní léčbu zářením. Kromě zvažované efektivity (přínosu léčby pro pacienta) je kladen důraz i na riziko toxicity a kvalitu pacientova života. Terapie metastatického postižení mozku je odlišná od terapie jiných forem diseminovaného onemocnění, jelikož přítomnost hematoencefalické bariéry ztěžuje možnost systémové léčby. Změnu přinesly některé preparáty cílené léčby, které hematoencefalickou bariérou pronikají. Kromě chirurgického odstranění mozkové metastázy představuje radioterapie s těžejší a dnes nejčastěji používanou lokální léčbu mozkových metastáz.

Ozáření mozkovy (WBRT – Whole Brain Radiotherapy)

Ozáření mozkovy se uplatňuje v léčbě mozkových metastáz již přes půl století, kdy klinické práce prokázaly jeho pozitivní efekt se zlepšením symptomů u 63 % pacientů (Chao, 1954). Léčba tedy začínala již před érou CT ne-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Ludmila Hynková, hynkova@mou.cz
Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(5): 293–297
Článek přijat redakcí: 21. 5. 2016
Článek přijat k publikaci: 29. 7. 2016

Obr. 1. Radioterapie mozku s modulovanou intenzitou svazku a šetřením oblasti hippocampů a současným navýšením dávky v oblasti metastázy (oblast mozku ozářena dávkou 10×3 Gy, oblast metastázy 10×4 Gy – technika tzv. simultánního integrovaného boostu)

bo MR zobrazení a byla zaměřena na klinickou léčebnou odpověď. Až pozdější práce sledovaly lokální kontrolu onemocnění (kompletní a partiální remise), které bylo dosahováno ve 25–60 % případů. V sedmdesátých letech probíhaly intenzivní studie fáze III, které hodnotily různá frakcionační schémata a nenašly rozdíly v přežití nebo kontrole symptomů při srovnání s nejčastěji používaným frakcionačním schématem 10×3 Gy (Tsao et al., 2005). Například dvě velké studie RTOG 6901 a RTOG 7361 zahrnovaly více jak 1 800 pacientů. Kompletní nebo částečná klinická odpověď byla pozorována u 60–90 % symptomatických pacientů, s mediánem trvání 10–12 týdnů. Ve zbývajícím době života 75–80 % pacientů mělo zlepšený nebo stabilní neurologický stav, nicméně mozkové metastázy byly příčinou úmrtí u 30–50 % pacientů (Tsao et al., 2005). Přidání radiosenzibilizátorů k WBRT neprokázalo zlepšení lokální kontroly nebo celkového přežití (Viani et al., 2009; Tsao et al., 2005). Jedna z těchto prací však již upozorňuje na možnost nárůstu neurotoxicity léčby samotnou WBRT při použití vyšších dávek na frakci (DeAngelis et al., 1989). Tak jak je radioterapie úspěšná s jednorázovým ozářením vysokou dávkou při metastatickém kostním postižení a s rychlou úlevou od symptomů, tento koncept „ultra-rapid“ dávek (10 Gy/1 frakci, 12 Gy/2 frakcích, 15 Gy/3 frakcích) se u ozáření celého mozku neosvědčil s ohledem na možné riziko mozkové herniace a úmrtí (Kim, 2012). V praxi se při WBRT užívají dávky v rozmezí 20–40 Gy v 5–20 frakcích, kdy se u pacientů s očekávanou delší dobou přežití volí více frakcí a naopak. Nejčastěji je aplikována dávka 10×3 Gy. Používané dávky při WBRT splňují základní záměr paliativní léčby, tedy ovlivnění symptomatologie s přijatelnou toxicitou. Následné analýzy ale potvrdily nízkou, zejména

dlouhodobou lokální kontrolu. Nieder a kol. hodnotili radiologickou odpověď na CT po dávce 10×3 Gy (Nieder, 1997). Popsaná celková míra odpovědi v jejich studii činila po 3 měsících 59 % (CR – kompletní remise 24 %, PR – partiální remise 24 %). Při zohlednění histologických typů metastáz bylo dosaženo nejvyšších kompletních remisí u malobuněčného karcinomu ve 37 % případů, následovaného adenokarcinomem prsu (35 % případů) a nemalobuněčným plicním karcinomem (25 % případů). U melanomů a renálního karcinomu však nebylo dosaženo kompletní remise prakticky nikdy, i když jiné práce u těchto nádorů určitou odpověď popisují (Kim, 2012). Odpověď metastatického onemocnění na WBRT korespondovala také s velikostí tumoru (u menších byla lepší) a nepřítomností nekrózy (Nieder, 1997). Jelikož i lokální odpověď pozitivně korespondovala také s vyšší biologicky ekvivalentní dávkou, přesunula se v devadesátých letech pozornost ke stereotaktické radiochirurgii, a to v kontextu její kombinace s WBRT („boostu“ – dosycovací dávky) nebo i jejího samostatného použití.

Součástí léčebného protokolu u pacientů s metastatickým postižením mozku jsou i glukokortikoidy, které zlepšují neurologické symptomy až u 75 % pacientů s přítomným edémem (Ryken et al., 2010). Podává se dexametazon jak pro své minimální mineralokortikoidní účinky a dlouhý biologický poločas, tak pro pozitivní ovlivnění extracelulárního (vazogenního) edému v okolí mozkových metastáz, u kterého může dojít k akcentaci při ozáření. Podání dexametazonu se tedy neomezuje jen na symptomatické pacienty, ale jeho užívání v nízkých dávkách 2–4 mg/den je doporučeno již 24 hodin před zahájením radioterapie také u asymptomatických pacientů, kteří mají přítomný edém na zobrazovací

metodě (MR, CT zobrazení). Přibližně u jedné třetiny symptomatických pacientů po WBRT je možné vysazení kortikoidů, u další jedné třetiny jejich snížení. Ačkoliv část pacientů nebude moci kortikoidy vysadit kompletně, je doporučována nejnižší účinná dávka (Bezjak et al., 2002; Sturdza et al., 2008). Součástí farmakoterapie je i profylaktické podání inhibitorů protonové pumpy.

Zajímavé výsledky přinesla jediná, dosud randomizovaná, studie z poslední doby (QUARTZ), která srovnává podpůrnou léčbu (kortikoidy – dexametazon) versus podpůrnou léčbu s radioterapií (kortikoidy + WBRT 5×4 Gy) u pacientů s pokročilým metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic a klade důraz na kvalitu života (Mulvenna et al., 2015). Kvalita života byla hodnocena pomocí QALY (Quality-Adjusted Life Year). Autoři neprokázali signifikantní rozdíl v přežití (65 dní × 57 dní s WBRT), celkové kvalitě života (podpůrná léčba + WBRT 43,3 × 41,4 QALY dní) a užíváním kortikoidů. U pacientů ve špatném stavu s krátkou dobou přežití je nutno velmi individuálně zvažovat benefit WBRT, a to i s ohledem na přání pacienta (např. každodenní dojíždění k léčbě, hospitalizace, ztráta vlasů nebo naopak pocit „možnosti léčby“).

Nežádoucí účinky WBRT

Akutní nežádoucí účinky se objevují již během nebo krátce po ukončení léčby zářením. Zahrnují bolest hlavy, nevolnost, závrať, únavu, ospalost a příčinou je nejčastěji edematózní reakce. Lokálně dochází k totální alopecii s individuálním opětovným růstem vlasů v následných 6–12 měsících. Vzácná, ale možná, je ototoxicita (Kim, 2012). Erytém pokožky bývá mírný, ale u pacientů s maligním melanomem léčených biologickou léčbou inhibitory BRAF (vemurafenib, dabrafenib) byly zaznamenány výraznější i netypické kožní reakce. Incidence akutní radiodermatitidy 2. stupně byla v rameni WBRT s inhibitory BRAF 44 % a v rameni samotné WBRT 8 %, $p < 0,001$ (Hecht et al., 2015). Byl popsán i „recall fenomén“ po sekvenční léčbě BRAF inhibitory a WBRT (Lang et al., 2014).

Chronické nežádoucí účinky se mohou objevit kdykoliv od třech měsíců po ukončení léčby a jsou ireverzibilní. Patří mezi ně trvalá alopecie, poruchy neurokognitivních funkcí, poruchy hypotalamo-hypofyzárních funkcí, leukoencefalopatie, vzácně nekróza.

Obr. 2. Lineární urychlovač pro intra a extrakraniální radiochirurgii

Leukoencefalopatie není častou, ale je možnou komplikací po WBRT. Riziko jejího vzniku je vyšší u pacientů s již přítomnou leukoaraiózou (Kim, 2012). WBRT tedy může negativně ovlivňovat kvalitu života pacienta a jeho neurokognitivních funkcí.

Etiopatogenetický podklad poklesu kognitivních funkcí u pacientů s mozkovými metastázami je multifaktoriální. Častou příčinou je samotné metastatické postižení, jehož progresse může zhoršovat kvalitu života více než faktory související s léčbou. Regin a kol. v RTOG studii 91–04 u 441 pacientů zjistili, že za tři měsíce je snížení v testu kognitivních funkcí MMSE (Mini-Mental-State-Examination) v průměru o půl bodu u pacientů s radiologicky kontrolovanými metastázami CNS, zatímco o 6,3 bodu u pacientů s radiologicky nekontrolovanou chorobou ($p=0,02$) (Regine et al., 2001). Signifikantní prognostické faktory byly objem metastáz $>3 \text{ cm}^3$ a přítomnost edému mozku před léčbou. Z uvedené studie dále vyplynulo, že lokální kontrola mozkových metastáz je nejdůležitější faktor stabilizující neurokognitivní funkce. Průlomovou prací byla randomizovaná studie japonských autorů, která hodnotila neurokognitivní funkce pomocí revidovaného Hopkinsonova verbálně paměťového testu (HVLTR) u skupiny pacientů se stereotaktickou radiochirurgií a ozářením celého mozku, oproti skupině se samotnou cílenou radiochirurgií. Průkazné bylo signifikantní snížení paměťových funkcí po 4 měsících u pacientů léčených v kombinovaném rameni (Chang et al., 2009).

Přibližně polovina pacientů léčených WBRT trpí poruchou kognitivních funkcí. Jejich zachování je pro pacienta důležité a poznávání patofyziologických mechanismů, které se na poškození podílejí, umožní hledání možného ochranného nebo terapeutického zásahu. Preklinická a klinická data ukazují na souvislost s poradičním poškozením v oblasti hippocampu

Obr. 3. Kompletní remise metastatického ložiska po stereotaktické radiochirurgii (vlevo před léčbou, vpravo 12 měsíců po léčbě)

a poruchou kognitivních funkcí (Monje, 2003; Peiřner et al., 1999; Pospisil et al., 2015). I když lze v oblasti hippocampů nalézt mitoticky aktivní buňky, které se mohou podílet na regeneraci a obnově funkce, dochází při ozáření k jejich poradičnímu poškození s výrazným omezením až znemožněním reparačních procesů.

Moderní techniky radioterapie, jako jsou pohybové techniky s modulovanou intenzitou svazku (IMRT – Intenzity modulated radiotherapy), umožňují ozářit mozek se šetřením oblasti hippocampu (obrázek 1) (Gutiérrez et al., 2007; Kazda et al., 2014). Samotný výskyt metastáz v oblasti hippocampu je okolo 3 % a tedy velmi nízký. Snížení dávky záření na oblast hippocampu by tak nemělo snížit celkovou účinnost radioterapie. Nerandomizovaná studie fáze II RTOG 0933 ukázala zachování paměti (hodnoceno testem HVLTR) po čtyřech a šesti měsících od ukončení léčby v rameni se šetřením hippocampu při porovnání s historickými kontrolami používající ozáření celého mozku (WBRT, dávka $10 \times 3 \text{ Gy}$). Ve čtyřech měsících bylo snížení HVLTR v 7 % při šetření hippocampů a v 30 % u kontrolní, historické skupiny ($p=0,003$) (Gondi et al., 2014). Tato protekce je vysoce srovnatelná s výsledky již zmiňované samotné cílené radiochirurgie (Chang et al., 2009). Nyní probíhají studie fáze III k potvrzení těchto závěrů. Možnost nehomogenní distribuce dávky při technice IMRT navíc poskytuje možnost navýšení dávky v metastatickém ložisku s vyšší biologickou účinností (Lagerwaard et al., 2009).

Dalším směrem šetření neurologických funkcí je medikamentózní protekce. V kombinaci s WBRT byl používán memantin – blokátor patologické stimulace N-metyl-D-aspartát

receptoru, který se uplatňuje v léčbě demence. Při radioterapii se předpokládá neuroprotektivní působení tohoto preparátu na neuronální poškození vyvolané poradičně indukovanou ischemií. RTOG studie 0614 s ramenem WBRT + placebo versus WBRT + memantin prokázala lepší zachování kognitivních, paměťových a exekutivních funkcí u pacientů užívajících memantin (Brown et al., 2013).

Stereotaktická radiochirurgie

Stereotaktická radiochirurgie (SRS – Stereotactic radiosurgery) je charakterizovaná aplikací vysoké dávky záření s vysokou konformitou (prudký spád dávky do okolí a šetření okolních zdravých tkání) do dobře definovaného malého objemu s přesností $\leq 1 \text{ mm}$. Typická je jednorázová aplikace, nicméně celkovou dávku záření je možno rozdělit až do pěti frakcí. SRS užívá rigidní fixaci hlavy pomocí rámu nebo neinvazivní fixační pomůcky (maskové systémy) s nebo bez použití zobrazovacích navigačních systémů v průběhu ozáření (Linskey et al., 2010; konsensus American Association of Neurological Surgeon, Congress of Neurologic Surgeon, American Society for Therapeutic radiology and Oncology, 2006). Vysoké jednorázové dávky záření se pohybují v rozmezí 18–22 Gy a mají vysokou biologickou účinnost. Lokální kontrola onemocnění se pohybuje v rozmezí 65–94 % (Pannullo et al., 2011). Velmi dobrou odpověď na jednorázové ozáření vykazují také histologické typy metastáz jinak rezistentní vůči frakcionované léčbě (melanom, karcinom ledviny, sarkom) (Šimonová, 2009). V mechanismu působení vysokých dávek na nádorovou tkáň dominuje vaskulární poškození a antigenní efekt

Obr. 4. Lokální alopecie

Obr. 5. Poradiační změny – progredující mozkový edém po léčbě SRS

(Maldaun, 2008). K intrakraniální radiochirurgické léčbě se užívají: Leksellův gama nůž, lineární urychlovače s lamelovými kolimátory (X-nůž) nebo cirkulárními kolimátory – robotický lineární urychlovač (Cyberknife), vzácně protonový systém. Kromě Leksellova gama nože mají ostatní univerzálnější použití a umožňují intra i extrakraniální radiochirurgii (obrázek 2). Hranice (cut-off) velikosti pro jednorázové ozáření je průměr metastázy maximálně 3 cm. Při větší velikosti je lépe zvolit frakcionované ozáření např. 5x6 Gy nebo 4x7 Gy. Riziko toxicity se zvyšuje při dávce vyšší než 12 Gy ve více než 5–10 cm³ mozkové tkáni (Lawrence, 2010).

Stereotaktická léčba má minimální (v případě rámového systému) nebo žádnou invazivitu (v případě speciálního maskového fixačního systému). K dalším výhodám patří krátké trvání léčby, ambulantní režim, možnost provádění výkonu i u obtížně dostupných lézí v hloubce nebo eloquentních oblastech mozku. Terapeutický efekt ovšem není na rozdíl od chirurgického výkonu okamžitý (obrázek 3).

Randomizované studie zabývající se SRS byly designovány ke srovnání kombinovaného režimu WBRT + SRS oproti samotné WBRT nebo SRS u arbitrárně stanoveného počtu metastáz

1–4 a pacientů s KI>70. Kombinovaná léčba zlepšila lokální kontrolu onemocnění a snížila výskyt vzdálených lokálních relapsů. Na druhou stranu nevedla ke zlepšení přežití, zvyšovala riziko toxicity – nekrózy, leukoencefalopatie, zvyšovala riziko poklesu neurokognitivních funkcí a mohla tak přispět ke zhoršení kvality pacientova života (Linskey et al., 2010; Ayoma et al., 2006; Chang et al., 2009; Tsao, 2012). Podobný závěr, tedy snížení kognitivních funkcí (zejména krátkodobé paměti, vybavovacích a vyjadřovacích schopností), přinesla nedávná studie srovnávající SRS oproti SRS + WBRT. I přes vyšší lokální kontrolu bylo celkové přežití v kombinovaném rameni 7,5 měsíce, kdežto v samotném rameni SRS 10,3 měsíce (Brown et al., 2015). Tyto závěry se promítly do léčebných doporučení, kdy může být volena samostatná SRS s bedlivým sledováním pomocí MR k případnému brzkému zachytu často asymptomatické progresi onemocnění a následnou záchrannou terapií. Je však potřeba dobrá spolupráce pacienta. Metaanalýza individuálních dat pacientů z předchozích randomizovaných studií kombinované léčby oproti samotné SRS poukázala na vyšší přežití u mladších pacientů (≤50 let) při samotné SRS, jedná se však o post-hoc analýzu (Sahgal et al., 2012). Aktuálně probíhají studie fáze II studující použití samotné SRS i u vyššího počtu metastáz. V multi-institucionální prospektivně observační studii nebyly prokázány horší výsledky léčby radiochirurgií u pacientů s 2–4 metastázami a 5–10 metastázami (Yamamoto et al. 2014). Pro kontrolu onemocnění se zdá důležitější ne počet, ale velikost ložisek.

Se stárnutím populace se retrospektivní práce zaměřily i na skupinu seniorů a zaznamenaly úspěšné užití u pacientů starších 65 let. Práce japonských autorů poukázala, že ani pacienti nad 80 let věku nejsou nepříznivými kandidáty léčby ve srovnání se seniory 65–79letými. Samotný věk nemůže být považován za nepříznivý pro léčbu (Kim, 2009; Minniti et al., 2013; Watabane et al., 2014). Jelikož mohou být právě starší pacienti náchylnější k rozvoji neurokognitivních změn z důvodu snížené kapacity „funkčních oprav“ nebo již predisponujícího onemocnění, jeví se u nich SRS jako vhodná metoda léčby.

Po resekci metastázy je riziko lokální recidivy okolo 50 %. Samotné ozáření pooperační kavity sleduje stejný směr, vyhnout se WBRT po resekci mozkové metastázy a snížit riziko neurokognitivního deficitu a zlepšit lokální

kontrolu (Kim, 2012). Ozáření je formou konformní frakcionované radioterapie nebo radiochirurgie (Robbins et al., 2012; Ling et al., 2015; Shin et al., 2015)

Nežádoucí účinky stereotaktické radiochirurgie

Akutní nežádoucí změny po proběhlé SRS nejsou časté. Ojedinele se může objevit nauzea a zvracení, zejména při ozařování v blízkosti IV. komory mozkové (účinek na area postrema). Příznaky se objevují nejčastěji do 24 hodin po ozáření a zpravidla do 48 hodin ustupují. Případná vzniklá alopecie je lokální a reverzibilní (obrázek 4). Stereotaktická radiochirurgie přinesla obrazy radiačních nekróz u 5–10 % pacientů s dobou vzniku 6–24 měsíců od léčby. Diagnostika postterapeutických změn po stereotaktické radiochirurgii je obtížná a radionekróza může být velmi snadno zaměněna za progresi nádoru (obrázek 5). V diferenciální diagnostice se doporučuje korelovat rozšířené MR vyšetření (difúzně vážený obraz, MR perfuze a spektroskopie) s obrazem PET vyšetření (Sugahara et al., 2000). U pacientů s malou lézí a bez klinických příznaků je možná observace. Pokud jsou poradiační změny symptomatické, často provázené edémem, je zapotřebí zahájit léčbu kortikoidy. Pokud je efekt konzervativní léčby nedostatečný, je u expanzivně se chovající radionekrózy zvažována chirurgická resekce jako definitivní léčba (Lin, 2015). Aktuálně se ověřuje možnost aplikace bevacizumabu (humanizovaná monoklonální protilátka proti plazmatickému růstovému faktoru cévního endotelu – EGFR), který snižuje vazogenní edém u rekurentního glioblastomu nebo možnost laserové ablace (Lin, 2015).

Závěr

Delší přežívání pacientů s nádorovým onemocněním vede v posledních letech k nárůstu metastatického onemocnění postihujícího i mozek. Při významné heterogenitě pacientů s mozkovými metastázami směřuje paliativní léčba ozářením k větší individualizaci. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům radioterapie se v poslední době klade čím dál větší důraz nejen na lokální kontrolu onemocnění, ale také na zachování dobré kvality života. Minulostí je paušální užití WBRT u většiny pacientů s mozkovými metastázami. Čím dál více se v léčbě uplatňují radiochirurgie

gické metody jako možnost „up-front“ léčby a zkoumají se možnosti neuroprotektce, které by mohly negativní efekty záření zvrátit.

Na druhé straně je potřeba zdůraznit, že existuje skupina pacientů ve špatném celkovém stavu a limitovaným přežitím, kde je důležité

zvažovat samotný přínos radioterapie oproti podpůrné péči.

Podpořeno MZ ČR-RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

1. Ayoma H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Keniyo M, Oya A, Hirota H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295(21): 2483–2491.
2. Bezjak A, Adam J, Barton R, Panzarella T, Laperriere N, Wong CS, Mason W, Buckley C, Levin W, McLean M, Wu JS, Sia M, Kirkbride P. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002; 38(4): 478–496.
3. Brown PD, Asher AL, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson KA, Ximara WC, Barker FG, Deming RL, Burri S, Menard C, Chung C. NCCTG N0574 (Alliance): a phase III randomized trial of whole brain radiation therapy (WBRT) in addition to radiosurgery (SRS) in patients with 1 to 3 brain metastases. *J Clin Oncol* 2015; (suppl., abstr. LBA4).
4. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JF, Khuntia D, Meyers CH, Choucair A, Fox S, Suh JH, Roberge D, Kavadi V, Bentzen S, Mehta MP, Watkins-Bruner D. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol* 2013; 15(10): 1429–1437.
5. DeAngelis LM, Currie VE, Kim JH, Krol G, O' Hehir MA, Farag FM, Young CW, Posner JB. The combined use of radiation therapy and lornoxicam in the treatment of brain metastases. *J Neurooncol* 1989; 7: 241–247.
6. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(4): 1001–1006.
7. Gondi V, Pugh W, Tome A, Caine C, Corn B, Kanner A, Rowley H, Kundapur V, DeNittis A, Greenspoon JN, Kanski AA, Bauman GS, Stah S, Shi W, Wendland M, Kachnic L, Mehta MP. „Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial“. *J Clin Oncol* 2014; 32(34): 3810–3816.
8. Gutierrez AN, Westerly DC, Tomé WA, Jaradat HM, Mackie TR, Bentzen SM, Khuntia D, Mehta MP. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(2): 589–597.
9. Hecht M, Zimmer L, Loquai C, Weishaupt C, Gutzmer R, Schuster B, Gleisner S, Schulze B, Goldinger SM, Berking C, Förschner A, Clemens P, Grabenbauer G, Müller-Brenne T, Bauch J, Eich HT, Gräbber S, Schadendorf D, Schüller G, Kejkanoussi P, Semran S, Fietkau R, CDiestel LV, Heinzerling L. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy – mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 2015; 26: 1238–1244.
10. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, Arbuckle RB, Swint JM, Shin AS, Maor MH, Meyers CA. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(11): 1037–1034.
11. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen ray-therapy of cerebral metastases. *Cancer* 1954; 7(4): 682–689.
12. Kazda T, Jancalek R, Pospisil P, Sevela O, Procházka T, Vrzal M, Burkon P, Slavik M, Hynkova L, Slampa P, Lack NN. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol* 2014; 9: 139. doi: 10.1186/1748-717X-9-139.
13. Kim DG, Lunsford LD. Current and Future Management of Brain Metastasis. *Pittsburg: Karger* 2012: 314 s.
14. Kim SH, Wiel RJ. Treatment options for elderly patients with brain metastases from systematic cancer. *Aging Health* 2009; 5(3): 323–331.
15. Lagerwaard FJ, van der Hoorn EA, Verbakel WF, Hansbeek CJ, Slotman BJ, Senan S. Whole-brain radiotherapy with simultaneous integrated boost to multiple brain metastases using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(1): 253–259.
16. Lang N, Sterzing F, Enk AH, Hassel JC. Cutis verticis gyrata-like skin toxicity during treatment of melanoma patients with BRAF inhibitor vemurafenib after whole-brain radiotherapy is a consequence of the development of multiple follicular cysts and milia. *Strahlenther Oncol* 2014; 190: 1080–1081.
17. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, Dicker AP. Radiation-dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(3): S 20–27.
18. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33(30): 3475–3484.
19. Ling DC, Vargo JA, Wegner RE, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, Dicker AP, Flickinger JC, Burton SA, Engh J, Amankula N, Quinn AE, Ozhasoglu C, Heron DE. Postoperative stereotactic radiosurgery to the resection cavity for large brain metastases: clinical outcomes, predictors of intracranial failure, and implications for optimal patient selection. *Neurosurgery* 2015; 76(2): 150–156.
20. Linskey M, Andrews W, Asher L, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, Ammirati M, Cobbs CS, Gaspar LE, Loeffler JS, McDermott M, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Ryken TC, Kalkanis SN. 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): 45–68.
21. Maldaun M, Aguiar P, Lang F, Suki D, Wildrick D, Sawaya R. Radiosurgery of brain metastases: critical review regarding complications. *Neurosurg Rev* 2008; 31(1): 1–9.
22. Minniti G, Esposito V, Clarke E, Scaringi C, Bozzao A, Lanzetta G, DeSantis V, Valerianni M, Osti M, Enrici RM. Stereotactic radiosurgery in elderly patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2013; 111(3): 319–325.
23. Monje ML, Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(2): 129–134.
24. Mulvenna PM, Nankivell MG, Barton R, Favier-Finn C, Wilson P, Moore B. Whole brain radiotherapy for brain metastases from non-small lung cancer: Quality of life (QoL) and overall survival (OS) results from the UK Medical Research Council QUARTZ randomised clinical trial (ISRCTN 3826061). *J Clin Oncol* 2015; 33. Abstr 8005.
25. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2012; 14(1): 48–54.
26. Nieder C, Berberich W, Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 25–30.
27. Pannullo SC, Fraser JF, Moliterno J, Cobb W, Stieg PE. Stereotactic radiosurgery: a meta-analysis of current therapeutic applications in neuro-oncologic disease. *J Neurooncol* 2011; 103(1): 1–17. doi: 10.1007/s11060-010-0360-0.
28. Peißner W, Kocher M, Treuer H, Gillardon F. Ionizing radiation-induced apoptosis of proliferating stem cells in the dentate gyrus of the adult rat hippocampus. *Molecular Brain Res* 1999; 71(1): 61–68.
29. Pospisil P, Kazda T, Bulik M, Dobiaszkova M, Burkon P, Hynkova L, Slampa P, Jancalek R. Hippocampal proton MR spectroscopy as a novel approach in the assessment of radiation injury and the correlation to neurocognitive function impairment: initial experiences. *Radiat Oncol* 2015; 10:211 doi: 10.1186/s13014-015-0518-1.
30. Regine WF, Scott C, Murray K, Curran W. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. Accelerated – hypofractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Groups Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(3): 711–717.
31. Robbins JR, Ryu S, Kalkanis S, Cogan C, Rock J, Movsas B, Kim JH, Rosenblum M. Radiosurgery to the surgical cavity as adjuvant therapy for resected brain metastasis. *Neurosurgery* 2012; 71(5): 937–943.
32. Ryken TC, McDermott M, Robinson PT, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Cobbs CS, Gaspar LE, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, Mehta MP, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Patchell RA, Kalkanis SN. The role of steroids in the management of brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 103–104.
33. Sahgal A, Ayoma H, Kocher M, Neupane B, Collette S, Tago M, Shaw P, Beyene J, Chang EL. Phase 3 trial of stereotactic radiosurgery with or without whole brain radiotherapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91(4): 710–714.
34. Shin SM, Vatner RE, Tam M, Neupane B, Collette S, Tago M, Shaw P, Beyene J, Chang LE. Resection followed by involved-field fractionated radiotherapy in the management of single brain metastases. *Front Oncol* 2015; 5: 206. doi: 10.3389/fonc.2015.00206.
35. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Wei RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J P S, Sperduto CHM, Lin N, Mehta M. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 419–425.
36. Sturdza A, Millar BA, Bana N, Laperriere N, Pond G, Wong RK, Bezjak A. The use and toxicity of steroids in the management of patients with brain metastases. *Support Care Cancer* 2008; 16(9): 1041–8.
37. Sugahara T, Kurogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, Liang L, Ushio Y, Takahashi M. Posttherapeutic Intracranial Brain Tumor: The value of perfusion sensitive contrast enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast - enhancing tissue. *Am J Neuroradiol* 2000; 21(5): 901–909.
38. Šimonová G. Mozkové metastázy In *Radiochirurgie gama nožem. Principy a neurochirurgické aplikace*. R. Liščák a kol. Praha: Grada Publishing 2009: 151–164.
39. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RKS, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N. Supportive care Guidelines Group of cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2005; 31(4): 256–73.
40. Tsao M, Xu W, Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases. *Cancer* 2012; 118(9): 2486–2493.
41. Viani GA, Manta GB, Fonseca EC, De fendi LI, Afonso SL, Stefano EJ. Whole brain radiotherapy with radiosensitizer for brain metastases. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28:1. doi: 10.1186/1756-9966-28-1.
42. Watanabe S, Yamamoto M, Sato Y, Barford BE. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients 80 years of age or older versus patients 65–79 years of age. *J Neurosurg* 2014; 121(5): 1148–1152.
43. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, Hiquchi Y, Kawagishi J, Yamanak K. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGO901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 387–395.