

CyberKnife v léčbě metastáz mozku

Štefan Reguli¹, Jakub Cvek², Radim Lipina¹, Jan Krajča³, Natálie Stieberová², Přemysl Dobeš², Lukáš Knybel²

¹Neurochirurgická klinika, FN Ostrava

²Onkologická klinika, FN Ostrava

³Radiodiagnostický ústav, FN Ostrava

Mozkové metastázy představují důležitou a častou indikaci pro moderní radiochirurgii. Tato neinvazivní metoda nabízí dobrou lokální kontrolu s minimální toxicitou s možností opakování ozáření. CyberKnife je přístroj pro bezrámovou celotělovou radiochirurgii využívající obrazem řízenou robotickou technologii s lineárním akcelerátorem jako zdrojem fotonů. V naší prospektivní studii vyhodnocujeme velikost metastatických ložisek na MRI s využitím počítačově asistované volumetrie, přičemž srovnáváme prediktivní hodnotu objemových změn ozářených metastáz. Sledujeme efekt léčby v závislosti na histologickém typu nádoru, počtu mozkových metastáz, pohlaví a vstupním klinickém stavu pacientů. V našich podmínkách unikátní soubor pacientů léčených CyberKnife pro metastatické postižení mozku pak statisticky analyzujeme a výsledky srovnáváme s literárními daty pracovišť využívajících stejnou technologii i referenčními daty center rámové stereotaktické radiochirurgie (gamma nůž).

Klíčová slova: mozková metastáza, stereotaktická radiochirurgie, CyberKnife, volumetrie.

CyberKnife in treatment brain metastases

Brain metastases are an important and frequently treated indication in modern radiosurgery. This non-invasive method offers good local control with minimum toxicity and repeatability of treatment. The CyberKnife is a device for frameless whole-body radiosurgery using image guided robotic technology and linear accelerator as a photon source. In our prospective study we measure the volume of brain metastases on MRI with use of computer-assisted volumetry and we evaluate the predictive value of these volumetric changes. We track the effect of therapy according to histological type of tumor, number of brain metastases, sex and initial performance status of patients. The group of patients with CyberKnife treated brain metastases, that is unique in our conditions, is then statistically analyzed and results are compared to peer-reviewed articles of institutions using the same technology and reference data from frame-based (Gamma Knife) radiosurgery centers are matched.

Key words: brain metastasis, stereotactic radiosurgery, CyberKnife, volumetry.

Úvod do problematiky

Epidemiologie mozkových metastáz

Mozkové metastázy se vyskytují u 20–40 % pacientů s primárně extracerebrálním maligním nádorem (1) a patří mezi nejčastější tumory mozku. Pravděpodobnost metastazování do CNS je nejvyšší u karcinomu plic, melanomu, karcinomu ledviny, karcinomu prsu a kolorektálního karcinomu (2). U přibližně 40–50 % pacientů se metastatické postižení mozku prezentuje solitárním ložiskem, 50–60 % má pak mnohočetné

postižení (1). Základní zobrazovací metodou sloužící k diagnostice, plánování léčby a dalším kontrolám metastáz mozku je **MRI** (*magnetic resonance imaging* – magnetická rezonance) (3).

Zatím co se v posledních dekádách incidence nádorových onemocnění udržuje na stabilní úrovni a mortalita onkologických pacientů klesá, výskyt mozkových metastáz výrazně narůstá (4). 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 většinou neúčinkuje v mozkovém parenchymu a z intrakraniálního prostoru se tak pro metastázy stává „bezpečný přístav“. 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. Výjimkou jsou nová léčiva pronikající přes hematoencefalickou bariéru, která patří k cílené (biologické) systémové léčbě (5).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Štefan Reguli, stefan.reguli@fno.cz

Neurochirurgická klinika, FN Ostrava, 17. listopadu 1 790/5, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(3): 130–138

Článek přijat redakcí: 5. 3. 2018

Článek přijat k publikaci: 14. 3. 2018

Léčba mozkových metastáz

Historicky byla léčba pacientů s metastatickým postižením mozku velice nihilistická (6).

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. Chemoterapie byla vzhledem k omezenému průniku většiny cytostatik hematoencefalickou bariérou neúčinná.

Nelepší podpůrná symptomatická léčba (včetně symptomatické antiedematózní léčby kortikoidy) umožňovala jen velice krátký interval přežití (**1–2 měsíce**).

WBRT – ozáření celého neurokrania

První léčebnou modalitou, která dokázala prodloužit interval přežití pacientů s metastatickým postižením mozku, byla radioterapie celého neurokrania (**WBRT – whole brain radiotherapy**) (7). Zavedení této léčby v padesátých letech minulého století představovalo novou naději pro pacienty a bylo v podstatě jedinou terapeutickou možností až do sedmdesátých let minulého století.

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

Chirurgická resekce

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

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

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.

Stereotaktická radioterapie

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 (11) byl celkový medián přežití 4 měsíce, u pacientů se solitární metastázou 5 měsíců a u 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 (12).

Mozkové metastázy představují ideální cíl radiochirurgické léčby (13) – 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 (14). Medián intervalu přežití, který byl u pacientů léčených samotnou WBRT 4,9 měsíců, se přidáním SRT prodloužil na 6,5 měsíce (15). Přidáním SRT se zlepšil medián přežití i u pacientů s vícečetným metastatickým postižením mozku (1–6 metastatických ložisek) (16). Navíc se prokázalo, že tradičně radiorezistentní

nádory (Grawitzův tumor ledviny, maligní melanom) vykazují stejnou citlivost na ozáření SRT jako radiosenzitivní nádory (17, 18). 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 (19–21).

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 (22) 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 (23). Po léčbě WBRT se ukazuje snížení neurokognitivních a mentálních funkcí již za 4 měsíce od ozáření (24). U pacientů, přežívajících nad tuto hranici, se jeví zhoršení paměťových a mentálních parametrů následkem WBRT jako velká limitace. Jednou z možností snížení rizika poradiační deteriorace neurokognitivních funkcí je šetření hipokampu při plánování ozáření patologických ložisek (25). Nové přístupy využívající aplikaci různých radiačních dávek na různé oblasti v jednom sezení (SIB – simultaneous integrated boost) umožňují zvýšit dávku aplikovanou v jedné frakci do tumoru při zachování nízké dávky v určených oblastech zájmu (26).

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 (27).

V oligometastatické situaci je tedy aktuálně preferováno ozáření metastatických ložisek mozku jen technikou SRT (28).

Technickým provedením SRT využívající fotonové paprsky je gama nůž, robotický ozařovač CyberKnife ale i moderní lineární urychlovače, využívající fotonové svazky bez homogenizačního filtru (FFF – flattening-filter free) (29, 30).

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" (31).

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 léčbě primárního onemocnění mají interval přežívání delší. Tady se již můžou 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 (32).

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 lézí uložených ve funkčně kritických oblastech mozku a u pacientů rizikových k chirurgické resekci (1).

Lokální kontrola je u SRT lepší v případech metastáz tradičně radiorezistentních nádorů (renální karcinom, maligní melanom) (17, 18).

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 (33). Recentní práce obhajují radiochirurgické ozáření kavity po radikálně chirurgicky resekované metastázy, jako prevenci lokální recidivy (34, 35). Pro zařazení této strategie do praxe však bude nutné potvrzení prospektivních studií.

Gamma Knife (gama nůž)

Gama nůž je historicky první přístroj využívaný pro stereotaktickou radioterapii a je v současnosti nejvíce rozšířený. Jedná se o polokulovitou konstrukci, ve které je umístěno více než 200 malých zdrojů kobaltu ⁶⁰Co. 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.

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 (výjimkou je systém Extend využívaný v Gamma Knife Perfexion (36)). Další nevýhodou je konstrukce z radioaktivních zdrojů, která vyžaduje stínění, nese sebou prodlužování času ozáření při stárnutí zdroje a nutnost výměny radioaktivních článků.

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. Průmyslová výroba CyberKnife se datuje od roku 2001.

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 1 200 různých pozic s přesností stejnou jako u gama nože (37). 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 neoplazií kdekoli 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 (38).

Bylo publikováno několik prací srovnávajících účinnost a přesnost CyberKnife a gama nože. Při srovnání měřitelných charakteristik distribuce dávky v léčbě mozkových metastáz byla konstatována shoda v pokrytí cíle i minimální dávky v cíli při srovnání dozimetricky srovnatelných plánů pro oba přístroje (39). 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 neinvazivité fixace hlavy pacienta maskou je technicky dobře proveditelná a přináší slibné klinické výsledky (40). Léčba objemných mozkových metastáz pomocí frakcionovaného ozáření CyberKnife je efektivní (s lokální kontrolou nad 90 %) a bezpečná metoda (41). V recentní práci Cho a kolektivu (42), 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.

Hodnocení odpovědi na léčbu

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

Zobrazovací metodou, která je zlatým standardem v diagnostice a sledování mozkových metastáz je magnetická rezonance. 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.

Nejpřesnější exaktní metodou sledování velikosti mozkových metastáz, která však pro svou pracnost a časovou náročnost zatím není rutinní součástí vyhodnocování MRI snímků je **počítačem asistovaná volumetrie** (43).

Výpočet objemu se zde provádí na základě sumace milimetrových řežů, ve kterých je ohraničená metastáza definovaná jako sytící se struktura na T1 postkontrastních snímcích MRI.

Pacienti a metodika

Pacienti

Prezentujeme soubor pacientů léčených ve Fakultní nemocnici Ostrava radiochirurgickým ozářením CyberKnife (*Accuray, Inc, Sunnyvale, California*) pro metastatické postižení mozku v období od prosince 2014 do června 2017.

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 (KPS), 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.

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 na 1,5 T magnetické rezonanci firmy Siemens. K volumetrické analýze byly využity postkontrastní T1 vážené transaxiální skeny s využitím izotropního zobrazení s milimetrovou tloušťkou řezu. Postkontrastně se sytící metastatická ložiska byla vyhodnocena s využitím volumetrického softwaru (*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 (44).

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

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.

Výsledky

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.

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

Metastázy Doba od SRT	Zmenšené ¹ počet (%)	Stabilní ² počet (%)	Zvětšené ³ 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)

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

²objem metastázy v rozmezí $\pm 20\%$ ve srovnání se vstupním objemem

³progrese objemu metastázy o více než 20 % proti vstupnímu objemu

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 přeživajících pacientů byla 60 týdnů. Celkově bylo vyhodnoceno 153 vyšetření MRI mozku a volumetricky změřeno 242 metastáz.

Semikvantitativní hodnocení volumetrických změn sledovaných metastáz (objemovou odpověď nádoru na léčbu) v době jednotlivých MRI kontrol podává tabulka 2.

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 %.

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:

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

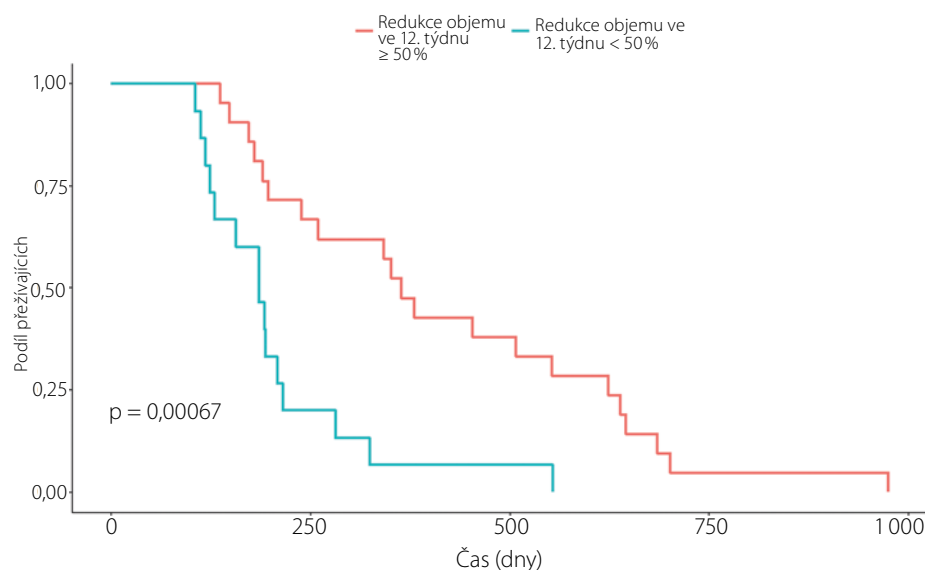
$$\Sigma V(6) = 189,0 \text{ cm}^3$$

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

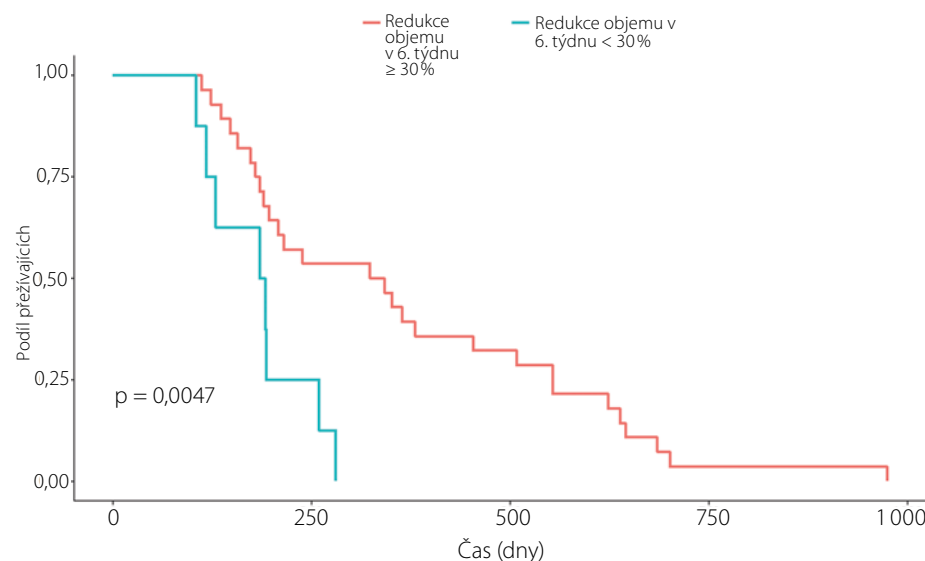
Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů

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)

Graf 1. 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 %



Graf 2. 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 %



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.

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 paci-

entů (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.

Záchyt metachronního ložiska u pacienta v celkově dobrém stavu a dobrou reakcí na SRT predisponuje na první místo v **záchranné tera-**

pii 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.

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** jsme označili rozdíl původního objemu ložiska v době ozáření a objemu ložiska při dané MRI kontrole.

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 1).

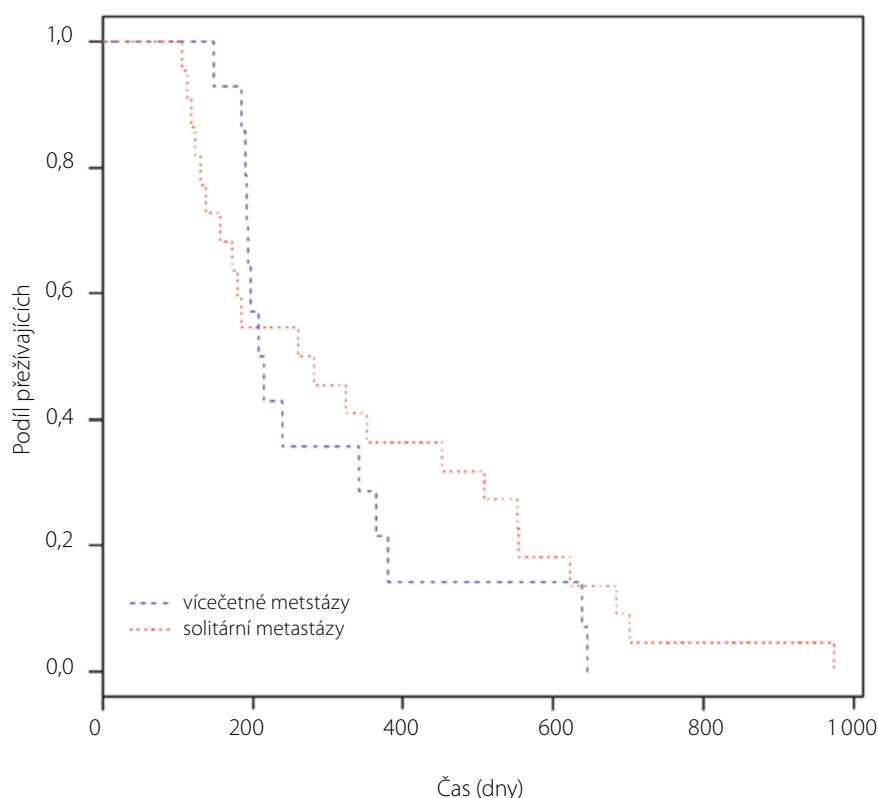
Medián přežití ve skupině, u které došlo ve 12. týdnu k regresi objemu o více než 50 % byl 13,0 měsíce ve srovnání s 5,9 měsíci ve skupině s regresí menší než 50 %.

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 2).

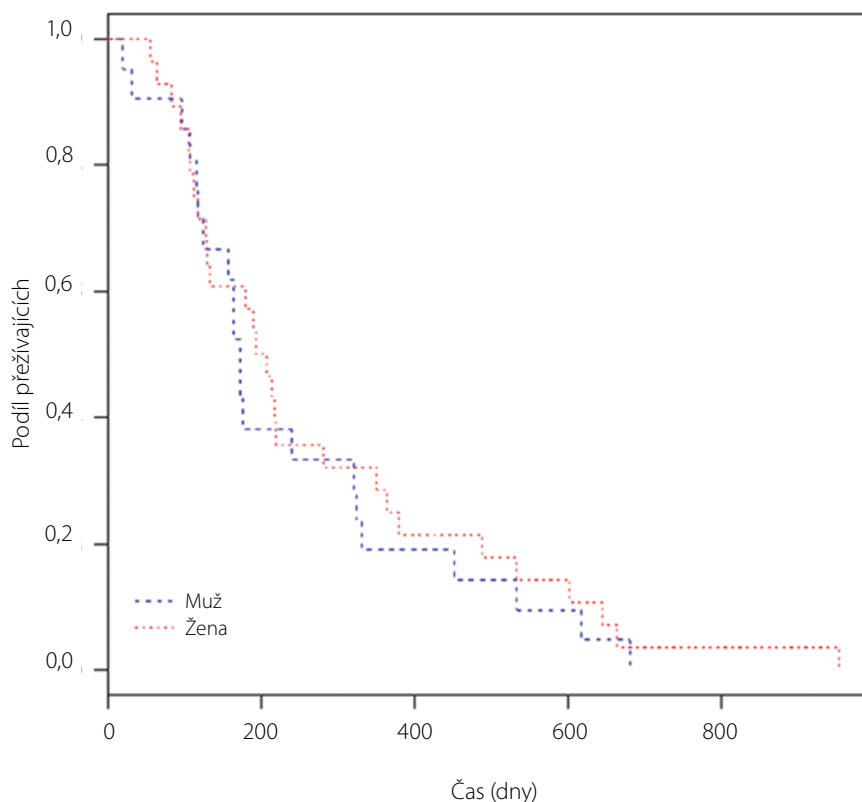
Medián přežití ve skupině, u které došlo v 6. týdnu k regresi objemu o více než 30 % byl 11,5 měsíce ve srovnání se 6,0 měsíci, ve skupině s regresí menší než 30 %.

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.

Graf 3. Kaplan-Meierova křivka vztahu doby přežití a počtu ozářených metastáz (solitární resp. vícečetné postižení mozku)



Graf 4. Kaplan-Meierova křivka vztahu doby přežití a pohlaví pacientů ozářených pro mozkovou metastázu



Lokální kontrola 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.

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:

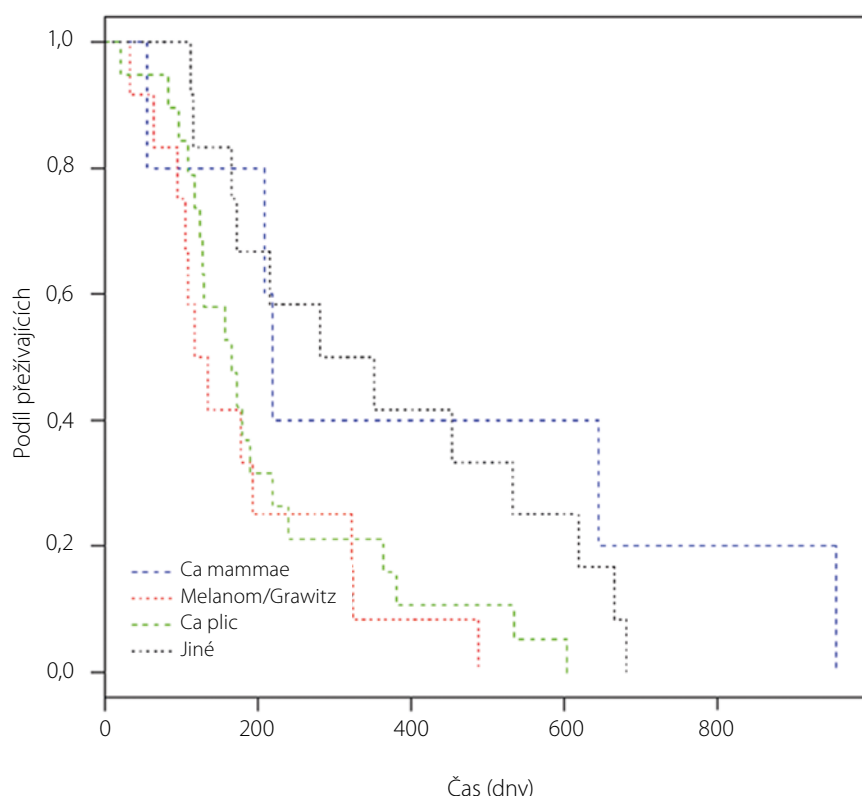
- CNS: 12 pacientů
- extracerebrální: 12 pacientů
- neznámá: 8 pacientů

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 přežívalo nad 6 měsíců pouze 17 % pacientů, nad jeden rok pak 8 % pacientů.

Graf 5. Kaplan-Meierova křivka vztahu doby přežití a primárního zdroje mozkových metastáz



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.

Faktory ovlivňující dobu přežití

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 3.

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.

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 4.

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

Primární zdroj maligního procesu

Vyhodnocení doby přežití u pacientů podle diagnózy základního onkologického onemocnění jsme provedli pomocí Kaplan-Meierových křivek pro jednotlivé skupiny radiochirurgických diagnóz (44). Situaci znázorňuje graf 5.

Vzhledem k širokým konfidenčním interválům jsme při stávajícím počtu pacientů v naší skupině nepotvrdili statistickou významnost v odlišném přežívání pro některou z diagnóz.

Vstupní Karnofského skóre

V našem souboru představovali pacienti s lepší soběstačností – schopní 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 přeživajících 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.

Diskuze

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 % lezí. Výsledky léčby jsou porovnatelné s literárními údaji (15, 40).

Prokázali jsme účinné využití CyberKnife i v léčbě objemnějších ložisek s využitím frakcionace, což odpovídá literárním údajům (41, 45).

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.

Detailní statistické vyhodnocení volumetrických změn našeho souboru prokazuje, že v šestém týdnu je možno odhadnout prognózu pacienta stran doby přežití. **MRI v 6. týdnu po SRT** přinesla i nejvyšší záchyt metachronních metastáz, a tak umožnila časnou a efektivní záchrannou terapii.

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).

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 (42). 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 frakcionované ozáření metastáz ze skupiny s prokázaným selháním lokální kontroly tvořil 44 %. Výsledky odpovídají výše uvedeným literárním údajům.

Vliv aktivity extrakraniálních metastáz a samotného primárního ložiska bývá často diskutován jako limitující faktor u pacientů po radiochirurgické léčbě mozkových metastáz (46). Situace se tedy postupně obrací – donedávna platila diagnóza mozkové metastázy za terminální a neléčitelné stadium maligního onemocnění, neregulující na systémovou léčbu. Nyní jsme schopni mnohdy metastatický proces mozku kontrolovat a značné procento pacientů s léčenou mozkovou metastázou smírá na extracerebrální příčinu. Podle studie korejských autorů (47) 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 me-

tastázu. Časné vytipování dobrých respondérů 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.

Odlišnost efektu radiochirurgie se projevuje v léčbě **metastáz nádorů radiorezistentních na standardní radioterapii** (melanom, renální karcinom, sarkom).

Již v roce 2002 publikoval Brown dobrý léčebný efekt SRT u metastáz, tradičně označovaných za radiorezistentní (48). Další práce potvrdily účinnost SRT i v léčbě vícečetných mozkových metastáz karcinomu ledviny či maligního melanomu (49). Hypofrakcionované ozáření je účinnou léčbou objemných „radiorezistentních“ metastáz s prokázaným zlepšením přežití a regresí klinické symptomatiky (50). V recentní práci prokazuje syntézou dat z 25 studií (celkově téměř 1 200 pacientů) vysokou míru lokální kontroly a nízkou toxicitu při léčbě mozkových metastáz renálního karcinomu (51).

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 ozářených metastáz. Můžeme tedy potvrdit dobrý efekt léčby CyberKnife na tyto, klasické ozáření radio-rezistentní metastázy.

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, zachytu metachronních metastáz ani v lokální kontrole ozářených nádorů (52, 53).

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.

Závěr

Stereotaktická radioterapie s využitím CyberKnife je účinnou léčbou pro pacienty s metastatickým postižením mozku. Výsledky našeho souboru potvrzují dobrou lokální kontrolu ozářených metastáz. MRI volumetrická analýza metastatických ložisek se osvědčila jako přesná metoda hodnocení odpovědi na ozáření. Časná MRI kontrola 6 týdnů po ozáření umožňuje vytipování high risk pacientů a odhad prognózy důležitý pro další systémovou léčbu.

LITERATURA

1. Linskey ME, 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): 45–68.
2. Barnholtz-Sloan JS, 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): 2865–2872.
3. Newton HB, Ray-Chaudhury A, Cavaliere R. Brain tumor imaging and cancer management: the neuro-oncologists perspective. *Top Magn Reson Imaging*, 2006; 17(2): 127–136.
4. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*, 2005; 75(1): 5–14.
5. Mehta MP, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*, 2010; 96(1): 71–83.
6. Friedman WA. Expanding indications for stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases. *Neurosurgery*, 2013; 60 Suppl 1: 9–12.
7. Chao JH, Phillips R, Nickson JJ. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. *Cancer*, 1954; 7(4): 682–9.
8. Lippitz B, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev*, 2014; 40(1): 48–59.

9. Tsao MN, et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2005; 31(4): 256–273.
10. Patchell RA, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 1990; 322(8): 494–500.
11. Nussbaum ES, et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*, 1996; 78(8): 1781–1788.
12. 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): 521–532.
13. 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): 279–282.
14. 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): 427–434.
15. Andrews DW, 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): 1665–1672.
16. Wang LG, et al. Brain metastasis: experience of the Xi-Jing hospital. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2002; 78(2): 70–83.
17. Kalkanis SN, 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): 33–43.

18. Brown PD, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with "radioreistant" brain metastases. *Neurosurgery*, 2008; 62(Suppl. 2): 790–801.
19. Gemici C, Yaprak G. Whole-brain radiation therapy for brain metastases: detrimental or beneficial? *Radiat Oncol*, 2015; 10: 153.
20. 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): 1010428317702903.
21. Mintz A, et al. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol*, 2007; 14(4): 131–143.
22. 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): 134–141.
23. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*, 1989; 39(6): 789–796.
24. Chang EL, 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): 1037–1044.

25. Kazda T, et al. Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiat Oncol*, 2014; 9: 139.
26. Cheah SK, Matthews T, Teh BS. Hippocampal Sparing Whole Brain Radiotherapy and Integrated Simultaneous Boost vs Stereotactic Radiosurgery Boost: A Comparative Dosimetric Planning Study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016; 17(9): 4233–4235.
27. Hasan S, et al. The role of whole-brain radiation therapy after stereotactic radiation surgery for brain metastases. *Pract Radiat Oncol*, 2014; 4(5): 306–15.
28. Soliman H, et al. Stereotactic radiosurgery (SRS) in the modern management of patients with brain metastases. *Oncotarget*, 2016; 7(11): 12318–12330.
29. Ruggieri R, et al. Linac-based VMAT radiosurgery for multiple brain lesions: comparison between a conventional multi-isocenter approach and a new dedicated mono-isocenter technique. *Radiat Oncol*, 2018; 13(1): 38.
30. Fiorentino A, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for brain metastases with volumetric modulated arc therapy and flattening filter free delivery: feasibility and early clinical results. *Radiol Med*, 2017; 122(9): 676–682.
31. Tsao MN. Brain metastases: advances over the decades. *Ann Palliat Med*, 2015; 4(4): 225–232.
32. Halasz LM, Rockhill JK. Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Surg Neurol Int*, 2013; 4(Suppl 4): S185–191.
33. Tian LJ, Zhuang HQ, Yuan ZY. A comparison between cyberknife and neurosurgery in solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013; 115(10): 2009–2014.
34. Vogel J, et al. Intracranial control after Cyberknife radiosurgery to the resection bed for large brain metastases. *Radiat Oncol*, 2015; 10: 221.
35. 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): 106.
36. Natanasabapathi G, Bisht RK. Verification of Gamma Knife extend system based fractionated treatment planning using EBT2 film. *Med Phys*, 2013; 40(12): 122104.
37. Feltl D, Skaceliková E. Stereotaktická radioterapie. *Posgraduální medicína*, 2013; 15(3).
38. Shimamoto S, et al. CyberKnife stereotactic irradiation for metastatic brain tumors. *Radiat Med*, 2002; 20(6): 299–304.
39. Sio TT, et al. Comparing gamma knife and cyberknife in patients with brain metastases. *J Appl Clin Med Phys*, 2014; 15(1): 4095.
40. Giller CA, et al. A volumetric study of CyberKnife hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage for progressive malignant brain tumors: initial experience. *Neurol Res*, 2007; 29(6): 563–568.
41. Inoue HK, 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): 334–342.
42. Cho YH, et al. Experiences on two different stereotactic radiosurgery modalities of Gamma Knife and Cyberknife in treating brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015; 157(11): 2003–2009; discussion 2009.
43. Bauknecht HC, 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): 49–56.
44. Sharpton SR, et al. The volumetric response of brain metastases after stereotactic radiosurgery and its post-treatment implications. *Neurosurgery*, 2014; 74(1): 9–15; discussion 16; quiz 16.
45. 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): 151–158.
46. 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): 475–480.
47. Kong DS, 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): 527–532.
48. Brown PD, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. *Neurosurgery*, 2002; 51(3): 656–65; discussion 665–667.
49. Lo SS, et al. Stereotactic radiosurgery alone for patients with 1–4 radioresistant brain metastases. *Med Oncol*, 2011; 28 Suppl 1: S439–444.
50. Scorsetti M, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and radiosurgery for the treatment of patients with radioresistant brain metastases. *Anticancer Res*, 2009; 29(10): 4259–4263.
51. Kothari G, et al. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Acta Oncol*, 2015; 54(2): 148–157.
52. Yamamoto M, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*, 2014; 15(4): 387–395.
53. 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): 31–40.