

Současné možnosti radioterapie mozkových metastáz solidních nádorů

Tomáš Kazda^{1,2,3}, Radek Lakomý^{4,5}, Petr Pospíšil^{1,2}, Ludmila Hynková^{1,2}, Jiří Šána^{3,4,5}, Pavel Fadrus⁶, Radim Jančálek^{7,8}, Robert Bartoš^{9,10}, Renata Belanová^{8,11}, Ondřej Slabý^{3,4,5}, Pavel Šlampa^{1,2}

¹Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Klinika radiační onkologie, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

³CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova Univerzita, Brno

⁴Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵Klinika komplexní onkologické péče, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

⁶Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

⁷Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno

⁸Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

⁹Neurochirurgická klinika University J. E. Purkyně, Masarykova nemocnice, KZ a. s., Ústí nad Labem

¹⁰Anatomický ústav 1. LF UK, Praha

¹¹Oddělení radiologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Sekundární mozkové nádory, mozkové metastázy, se vyskytují až u 30–40 % všech onkologických pacientů se solidními nádory, přičemž riziko jejich výskytu a incidence nadále narůstá. Cílem tohoto přehledového článku je poskytnout základní a zároveň aktuální informace o současných možnostech radioterapie pacientů s mozkovými metastázami. V poslední době bylo publikováno několik velkých randomizovaných studií potenciálně ovlivňujících denní praxi v léčbě záření. Snahou je, v souladu se zaměřením časopisu, poskytnout didakticky a prakticky podané informace o problematice sekundárních mozkových nádorů s důrazem na jejich využitelnost v denní klinické praxi.

Klíčová slova: mozkové metastázy, radioterapie, stereotaktická radioterapie.

Current approaches to the radiotherapy of brain metastases from solid tumors

Secondary brain tumors, brain metastases, develop in up to 30–40 % of all solid tumor cancer patients, with increasing incidence. The aim of this review is to provide both basic as well as current information on up-to-date treatment options for patients with brain metastases. The aim is, in accordance with the focus of the journal, to provide didactical and practical information on the issue of radiotherapy of secondary brain tumors with an emphasis on their usefulness in daily clinical practice. Several large randomized trials potentially affecting daily practice have recently been published and are discussed in this review.

Key words: brain metastases, radiotherapy, stereotactic radiotherapy.

Úvod do problematiky

Tento přehledový článek je zaměřen na léčbu mozkových metastáz pomocí ionizujícího záření – radioterapie. Jedná se o navazující

článek, který doplňuje aktuální přehledové sdělení publikované v předchozím čísle tohoto časopisu (Onkologie 2019; 13(3): 123–128), kde byly shrnuty obecné informace o diagnostice

mozkových metastáz a o operační a systémové terapii. V tomto přehledu je zvláště diskutováno postavení radioterapie v pooperační léčbě a v léčbě definitivní.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Kazda, Ph.D., tomas.kazda@mou.cz

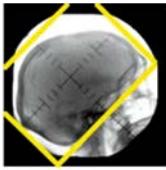
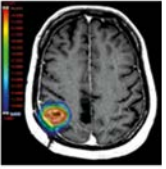
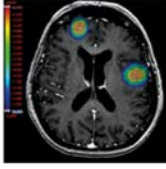
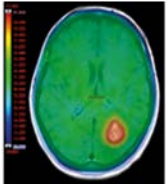
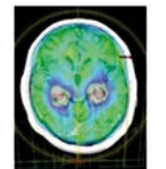
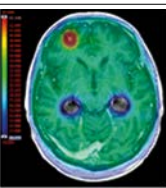
Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 625 00 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(4): 167–172

Článek přijat redakcí: 28. 3. 2019

Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2019

Tab. 1. Přehled současných radioterapeutických technik pro individualizovanou radioterapii pacientů s mozkovými metastázami

Technika radioterapie		Stručná charakteristika	
Zkratka	Název		
WBRT	Whole brain radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> ■ Celomozkové ozáření ■ Lineární urychlovač ■ např. 10x3 Gy, 5x4 Gy 	
SRS	Stereotactic radiosurgery	<ul style="list-style-type: none"> ■ Radiochirurgický výkon, jednorázové ozáření ■ Lineární urychlovač nebo gamma nůž ■ např. 1x22 Gy, limitace velikostí ložiska 	
FSRT	Fractionated stereotactic radiotherapy	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cílená frakcionovaná radioterapie ■ Lineární urychlovač ■ např. 3x8 Gy, 5x5 Gy 	
WBRT_SIB	WBRT a simultánní integrovaný boost	<ul style="list-style-type: none"> ■ WBRT s cíleným navýšením dávky v oblasti metastázy ■ Lineární urychlovač ■ např. 10x3 Gy na mozek a na metastázu 4,2 Gy 	
HA-WBRT	Hippocampus avoiding – WBRT	<ul style="list-style-type: none"> ■ WBRT s šetřením oblasti hipokampů ■ Lineární urychlovač ■ např. 10x3 Gy (hipokampus Dmax <16 Gy, D100% <9 Gy) 	
HA-WBRT_SIB	Hippocampus avoiding – WBRT a simultánní integrovaný boost	<ul style="list-style-type: none"> ■ WBRT s šetřením oblasti hipokampů a současně s cíleným navýšením dávky v oblasti metastázy ■ Lineární urychlovač ■ např. 10x3 Gy na mozek a na metastázu 4,2 Gy + HA 	
WBRT + SRS		<ul style="list-style-type: none"> ■ Kombinace WBRT a poté SRS 	

Převzato z (5)

Je k dispozici mnoho přehledových článků, jako je například review od Archol a kol. publikované na začátku roku 2019 v Nature Reviews (1), ale za základní studijní materiál lze považovat oficiální doporučení Evropské neuroonkologické asociace (EANO guide-lines) z roku 2017 (2):

- Soffietti R, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017 Feb 1; 19(2): 162–174.

Cílem tohoto přehledového článku je, v souladu se zaměřením časopisu *Onkologie* (společnost Solen), poskytnout didakticky a prakticky

podané informace o problematice sekundárních mozkových nádorů s důrazem na jejich využitelnost v denní klinické praxi.

Radioterapie v definitivní léčbě mozkových metastáz

Radioterapie je základní léčebnou modalitou, kterou absolvuje většina pacientů s mozkovými metastázami, a to včetně těch, kteří jsou primárně indikováni k operaci (níže diskutovaná pooperační radioterapie). Celomozkové ozáření (whole brain radiotherapy – WBRT) bylo po dlouhá desetiletí základní radioterapeutickou technikou při ozařování mozkových metastáz. Teprve v posledních letech se objevuje více randomizovaných studií potvrzujících superioritu

jiných postupů a dochází k přehodnocení paradigmat v indikacích WBRT (3). Často je zmiňováno dogma, že výskyt mozkových metastáz je znakem velice pokročilého onemocnění a jedná se typicky o diseminaci výrazně limitující další životní expektanci. V této souvislosti nutno připomenout citát Williama Oslera, *otce moderní medicíny*: „čím větší dogma, tím větší ignorance a nihilismus“. Snad právě z tohoto důvodu se teprve v poslední době začínají i u pacientů s mozkovými metastázami používat moderní techniky radioterapie, které jsou již dlouho běžně používané u jiných diagnóz. V rutinní praxi jsou ale možnosti radioterapie konkrétního pacienta dány také technickým vybavením daného pracoviště. V tabulce 1 je přehled jednotlivých

radioterapeutických technik, které tvoří portfolio pro individualizovanou paliativní radioterapii mozkových metastáz (4).

WBRT je indikováno u pacientů s mnohočetným postižením mozku, kde není technicky možné nebo smysluplné cílené ozáření jednotlivých ložisek, především u metastáz z nádorů plic nebo melanomu, kde je často nález několika desítek mozkových metastáz. Nezanedbatelnou výhodou WBRT je skutečnost, že se jedná o jednoduchou ozařovací techniku (dvě protilehlá latero-laterální pole), kterou je možné naplánotvat pomocí 2D radioterapeutických simulátorů a ozáření zahájit prakticky ve stejný den, kdy je pacient konzultován na radioterapeutické ambulanci. Rovněž k samotnému ozáření není potřeba speciální lineární urychlovač nebo jiný speciální ozařovací přístroj. Metaanalýza z Cochrane databáze z roku 2018 opakovaně neprokázala benefit alternativních frakcionačních režimů oproti klasickému 10x3,0 Gy nebo 5x4,0 Gy ve smyslu zlepšení celkového přežití, neurologických funkcí nebo kontroly symptomů (6). Delší, dvoutýdenní průběh WBRT je indikován především u pacientů s mnohočetnými metastázami v relativně dobrém celkovém stavu. U pacientů v horším celkovém stavu je pak indikována dávka 5x4,0 Gy. Ještě více akcelerované režimy (jako například 1x6,0 Gy nebo 1x8,0 Gy) nemají prokázanu účinnost a neměly by se používat pro velké riziko nežádoucích účinků. V současné době je ale u pacientů s mnohočetnými metastázami, kteří jsou ve špatném celkovém stavu, indikována symptomatická terapie, což je podloženo také výsledky britské non-inferiorní studie QUARTZ (7). Do studie bylo zařazeno 538 pacientů s nemalobuněčnými plicními karcinomy, jejichž mozkové metastázy nebyly vhodné pro lokální terapii (operace nebo cílená stereotaktická radioterapie) a u kterých ošetřující lékař (nebo pacient) vyslovil pochybnosti o smysluplnosti indikace celomozkového ozáření. Typicky jde o pacienty, u kterých bylo dříve občas indikováno jednorázové celomozkové ozáření. Pacienti byli randomizováni do ramene s dexametazonem + WBRT vs. dexametazonem + symptomatická terapie. Nebyl prokázán rozdíl v celkovém přežití, celkové kvalitě života, ani v užívání kortikoidů. Rozdíl v QALY (quality adjusted life years) byl pouhých 4,7 dnů ve prospěch ramene s WBRT (-4,7; 90 % CI - 12,7 až + 3,3 dny) (7). V post hoc analýze (na

kteřou ale nebyl designovaný počet pacientů) měli potenciální benefit z WBRT pacienti mladší 60 let s více jak 5 metastázami (7). Studie QUARTZ nicméně poskytuje oporu v medicíně založené na důkazech k odmítnutí paliativní WBRT u tzv. hraničních pacientů.

Pro úplnost nutno dodat, že další klinickou situací, kde je WBRT nadále indikováno, je profylaktické ozáření mozkovny u pacientů s malobuněčným plicním karcinomem (u limitovaného stadia), u kterých došlo ke kompletní nebo partiální odpovědi na první linii chemoterapie. Dále je zvažováno u pacientů s extenzivním stadiem a stabilním onemocněním. Je prokázán efekt profylaktické WBRT na prodloužení celkového přežití a pokles incidence mozkových metastáz (8). NRG-CC003 (NCT02635009) je probíhající randomizovaná studie fáze II/III hodnotící profylaktickou WBRT s nebo bez šetření oblasti hipokampů u pacientů s malobuněčným plicním nádorem. Zvláště v profylaktické indikaci je nutno klást důraz na minimalizaci nežádoucích účinků a iatrogenního poškození mozku resultujícího ve zhoršení neurokognitivních funkcí, potažmo kvality života. Několik strategií, jak minimalizovat toto poškození, je v současnosti předmětem klinických studií.

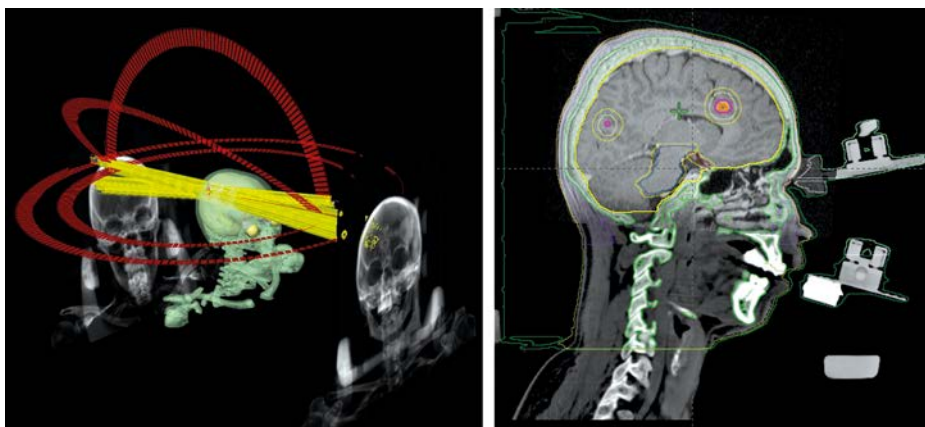
Nežádoucí účinky radioterapie v oblasti mozku mohou být přechodného rázu (v průběhu radioterapie – únava, bolesti hlavy, nevolnosti), ale i dlouhodobějšího trvání. V této souvislosti je v současnosti diskutován především vliv na neurokognitivní funkce a kvalitu života. Popsán byl vztah alterace kognitivních funkcí a radiačního poškození hipokampu, součásti složitějšího limbického systému, který hraje velkou roli při krátkodobém uchování informací a při prostorové orientaci (5). Jednou z teorií je přítomnost neuronálních kmenových buněk v subgranulární zóně hipokampálního gyrus dentatus podílejících se na formování paměťových stop, které jsou obecně, jako všechny kmenové buňky, velice citlivé k účinkům ionizujícího záření (radiobiologický zákon *Bergonié a Tribondeau* z roku 1907 – k účinku ionizujícího záření jsou nejcitlivější buňky nediferencované a buňky s vysokou mitotickou aktivitou) (5). Paměť (hlavně tzv. opožděná výbavnost) je považována za nejdůležitější složku kognitivních funkcí ve vztahu k radioterapii mozku.

Jednou ze strategií, jak snížit riziko iatrogenního zhoršení neurokognitivních funkcí a kvali-

ty života, je radioprotekce oblasti hipokampů v průběhu WBRT, tzv. technika hipokampus šetřící celomozkové ozáření (hippocampus avoiding WBRT: HA-WBRT) (9). Pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT – intensity-modulated radiation therapy) je možné připravit ozařovací plán s homogenním prozářením mozku a se současným snížením dávek v oblasti obou hipokampů (10). RTOG 0933 byla jednoramenná studie fáze II, která demonstrovala slibné zachování paměti a kvality života při použití HA-WBRT ve srovnání s historickou kohortou pacientů z jiných studií (11). Průměrný relativní pokles v testu hodnotícím opožděnou výbavnost byl pouze 7 % ve srovnání s 30 % poklesem v historických kohortách ($p < 0,001$) (11). Validovat tyto výsledky je cílem studie NRG-CC001 (NCT02360215), což je studie fáze III srovnávající na celkem 518 pacientech memantin (antagonista N-methyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru – viz dále) s WBRT vs. memantin s HA-WBRT. Primárním cílem je hodnocení času do deteriorace kognitivních funkcí. Výsledky byly zatím prezentovány na výroční konferenci Americké společnosti radiační onkologie (ASTRO Meeting) v roce 2018. Čas do deteriorace kognitivních funkcí byl signifikantně delší ve skupině HA-WBRT plus memantin (HR 0,74; $p = 0,02$). Zhoršení kognitivních funkcí v 6 měsících bylo v HA-WBRT rameni u 53,7 % vs. u 63 % pacientů s celomozkovým ozářením ($p = 0,012$) (12). Konsekvence pro rutinní praxi v radioterapii definuje až in extenso publikace finálních výsledků s reportováním výsledků v jednotlivých podskupinách pacientů, např. s hodnocením závislosti na věku pacientů.

Podávání memantinu je dalším příkladem, jak minimalizovat nežádoucí účinky WBRT. Memantin blokuje patologickou excesivní stimulaci NMDA receptorů a používá se především v terapii Alzheimerovy choroby. RTOG 0614 byla dvojité zaslepená randomizovaná studie hodnotící protektivní efekt memantinu po WBRT (13). Studie byla negativní – primární cíl studie (opožděná výbavnost v 6 měsících) se signifikantně nelišil v rameni s memantinem vs. s placebem ($p = 0,059$), nicméně vlivem neočekávané vysoké ztráty pacientů ze sledování byla na konci studie statistická síla pro testování predefinované difference pouhých 35 % (13). Mnoho sekundárních analýz pak bylo statisticky signifikantních ve prospěch memantinu, jako například čas do

Obr. 1. Ukázky z plánovacího softwaru pro radioterapii; pohybová (arc) terapie s objemově modulovanou intenzitou svazku pro nonkoplanární stereotaktickou radioterapii mozkových metastáz s využitím frame-less fixace



kognitivní deteriorace (HR 0,78, $p=0,01$) nebo pravděpodobnost poškození kognitivních funkcí v 6 měsících po radioterapii (54 % vs. 65 %) (13). Ve světle těchto výsledků je podávání memantinu při WBRT často doporučováno, především v USA. V České republice není memantin pro tuto indikaci registrován, není tedy ani stanovena úhrada a možností je pouze preskripce tzv. na paragraf 16.

Nicméně výsledky výše zmiňované studie NRG-CC001, prokazující superioritu HA-WBRT s memantinem, mají potenciál stát se novým standardem léčby paliativní radioterapie mnohočetných mozkových metastáz, nevhodných k cílené stereotaktické radioterapii. V praxi by měl být tento postup zvažován především u pacientů s odhadem přežití alespoň 4 měsíců, protože k separaci křivek doby do deteriorace kognitivních funkcí docházelo až od přibližně třetího měsíce. Pro úplnost lze dodat, že stejně jako lze moderními technikami radioterapie snížit dávku záření v nějaké části mozku (v hipokampech), lze současně dávku někde jinde navýšit (v metastázách). Hovoříme pak o technice simultánního integrovaného boostu, kdy je ozařován celý mozek (např. denní dávka 3,0 Gy) a současně, simultánně, metastáza s vyšší denní dávkou (např. 4–5 Gy).

Je jisté, že kognitivní funkce a vnímání kvality života jsou složité komplexní procesy, ve kterých hipokampus, resp. jeho oblast gyrus dentatus, hraje pouze určitou část. Nelze očekávat, že při radioprotekci hipokampu nedojde k deterioraci kognitivních funkcí, protože do složitého systému podílejícího se na formování paměti (a kognitivních funkcí obecně) je zapojena mnohem větší část mozku (která obdrží při HA-WBRT pl-

nou předepsanou dávku). V praxi je nutné nalézt kompromis mezi podzářením (undertreatment) některých částí mozku a adekvátní kontrolou onemocnění. Právě v oblasti hipokampu byl popsán velice malý výskyt metastáz (jednou vysvětlující teorií je odlišný průměr cévního řečiště) (14). Proto právě šetření hipokampů může být oním kompromisem mezi adekvátní lokální kontrolou (je nutné ozařit co největší část mozku u pacienta s mnohočetnými metastázami) a snahou o minimalizaci toxicity. V případě progresse onemocnění v oblasti podzářených hipokampů lze indikovat cílenou stereotaktickou radioterapii na oblast nových lézí. Nicméně ve studii RTOG 0933 došlo k hipokampální progresi pouze u 3 pacientů z 67 (4,5 %), u kterých byla popsána intrakraniální progresse (11).

Nejefektivnějším způsobem, jak se vyhnout nežádoucím účinkům celomozkového ozaření, je toto celomozkové ozaření vůbec neprovádět. To je současným standardem u pacientů s limitovaným počtem metastáz. Stereotaktická radiochirurgie (stereotactic radiosurgery SRS) je jednorázové, precizně fokusované ozaření léze s předpisem vysoké dávky záření (až 24 Gy v závislosti na velikosti a blízkosti kritických struktur) do oblasti cílového objemu a s prudkým spádem dávky do okolí (obrázek 1). Toho je dosaženo například využitím Leksellova gama nože nebo speciálních lineárních urychlovačů. Oba systémy mají svoje výhody a nevýhody, jejichž popis je již nad rámec tohoto přehledového článku. V praxi je, celosvětově, čím dál více preferována radiochirurgie pomocí lineárních urychlovačů. Frakcionovaná stereotaktická radioterapie je ozaření metastáz v několika málo frakcích (typickými frakcionačními režimy

jsou 3×8 Gy nebo 5×5 Gy), kterého se využívá například u větších metastáz (kde se už musí snižovat dávka při radiochirurgii) nebo v případě ozařování více ložisek najednou. S využitím mono-izocentrických technik pohybové IMRT terapie (nastavení pacienta pouze do jedné ozařovací polohy, při které proběhne současné ozaření všech ložisek) tak lze například ozařit několik lézí najednou, kdy jedna frakce trvá méně jak 15 minut, což je příznivé pro vulnerabilní kohortu pacientů s mozkovými metastázami. Nezanedbatelnou výhodou této frakcionované radioterapie je použití neinvazivní bezrámové fixace, která je pacienty mnohem lépe tolerována než dříve více používané invazivní rámové systémy připevněné speciálními šrouby do kalvy. Principiálně lze použít zmiňovanou frame-less fixaci i u radiochirurgických výkonů.

Otázkou provedení samotné SRS nebo kombinace SRS s WBRT u pacientů s limitovaným množstvím metastáz definitivně zodpověděla studie publikovaná v roce 2016, která hodnotila u pacientů s 1–3 metastázou efekt SRS vs. SRS+WBRT na kognitivní funkce pacientů (15). Při srovnatelném mediánu celkového přežití (10,4 po SRS vs. 7,4 měsíců, HR 1,02, $p=0,92$) bylo pozorováno méně kognitivní deteriorace ve 3 měsících po SRS (63,5 % pacientů po SRS vs. 91,7 % po SRS + WBRT; $p < 0,001$). Tento příznivý výsledek přetrvával také u dlouhodobě přežívajících pacientů, kdy byla 12měsíční kognitivní deteriorace 60 % u SRS vs. 94,4 % u SRS + WBRT, $p=0,04$). Rovněž kvalita života ve 3 měsících po radioterapii byla lepší po SRS ($p=0,001$). Naopak, čas do intrakraniální progresse byl kratší u SRS (HR 3,6; $p < 0,001$) (15). V případě, že některé pracoviště ozařuje pomocí cílených stereotaktických technik, je bezpodmínečně nutné další sledování pacientů s prováděním kontrolních MR po 2–3 měsících s cílem včasného odhalení event. distální intrakraniální progresse.

Počet metastáz, kdy je ještě indikována cílená stereotaktická radioterapie a radiochirurgie, je předmětem diskusí a probíhajících klinických studií. Yamamotova prospektivní observační studie hodnotila léčebné výsledky SRS u celkem 1 194 pacientů (16, 17). Nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití u pacientů s 2–4 metastázami (10,8 měsíců) a u pacientů s 5–10 metastázami léčenými SRS (10,8 měsíců, HR 0,97, $p=0,78$). Jako důležitější prognostický faktor byl popsán celkový objem všech metastáz než

jejich absolutní počet. Mezi nejdůležitější probíhající klinické studie zabývající se touto problematikou patří: NCT03550391: A Phase III Trial of Stereotactic Radiosurgery Compared With Whole Brain Radiotherapy (WBRT) for 5–15 Brain Metastases; NCT01592968: A Prospective Phase III Randomized Trial to Compare Stereotactic Radiosurgery Versus Whole Brain Radiation Therapy for ≥ 4 Newly Diagnosed Non-Melanoma Brain Metastases; NCT02353000: Whole Brain Radiotherapy vs. Stereotactic Radiosurgery for 4–10 Brain Metastases: a Phase III Randomized Multicenter Trial.

Vzhledem k tomu, že je radioterapie (a léčba obecně) mozkových metastáz vždy léčba paliativní, která je ze své definice vždy přísně individuální, lze u jednotlivých pacientů uvažovat o možnosti cílené radioterapie vícero metastáz (např. 5–6) bez ohledu na skutečnost, že zatím nejsou k dispozici výsledky výše citovaných studií fáze III. V takových případech je ale nutno postupovat dle protokolu těchto probíhajících referenčních studií (např. dávkový předpis, stanovení cílových objemů apod.). Definitivní výsledky těchto paliativních studií pak spíše určují benefit pro celou kohortu pacientů (kteří splňují inclusion kritéria pro danou studii) a stávají se potenciálním novým standardem v medicíně založené na důkazech. V případě, že je onkolog s pacientem přesvědčený o benefitu daného postupu, lze tyto techniky zvažovat u konkrétního pacienta již nyní.

Pooperační radioterapie mozkových metastáz

Dlouhou dobu nebyl u mozkových metastáz jednoznačně definován další postup po metastazektomii. Starší randomizované studie (Patchel et al, JAMA 1998 a NEJM 1990) popsaly vyšší riziko lokálního relapsu, pokud není doplněno adjuvantní celomozkové ozáření (WBRT) (18, 19). Medián celkového přežití po samotné operaci bez radioterapie byl 10 měsíců. Kombinovaná léčba s celomozkovým ozářením (WBRT – whole brain radiotherapy) byla spojena s delším celkovým přežitím v porovnání se samotnou radioterapií (18, 19). Kocherova novější studie (JCO 2011) hodnotila přidání WBRT k cílené léčbě 1–3 metastáz (radiochirurgií nebo operací). WBRT bylo spojeno s menším intrakraniálním relapsem a méně častým úmrtím z neurologických příčin, nicméně bez vlivu na

celkové přežití a celkový stav pacientů (funkční soběstačnost) (20). Ve vztahu k pooperačnímu WBRT je nutno zvlášť hodnotit význam pro lokální kontrolu (místo původní metastázy) a pro kontrolu ve vzdálených místech mozku (distant brain control) (21).

V roce 2017 byly publikovány dvě významné randomizované studie fáze III hodnotící význam lokální cílené radioterapie na oblast poreseční kavity. První studie z MD Anderson Cancer Center srovnávala pooperační sledování s pooperační cílenou stereotaktickou radiochirurgií (SRS – stereotactic radiosurgery). Nebyl popsán žádný vliv SRS na celkové přežití ani na distant brain control, nicméně samotná operace (bez radioterapie) byla spojena se signifikantně horší lokální kontrolou. Absence lokální recidivy ve 12 měsících byla pouze 43 % ve srovnání s 72 % v intervenčním rameni se SRS (HR 0,46 [95 % CI 0,24–0,88]; $p=0,015$) (7). Do studie byli zařazeni pacienti všech diagnóz kromě malobuněčného plicního karcinomu (SCLC – small cell lung cancer) a hematologických malignit (22). Význam této studie, ve srovnání s předchozími citovanými pracemi, je především v tom, že pochází z moderní doby, kdy byli všichni pacienti radikálně operováni v prestižním onkologickém centru se všemi technickými možnostmi, jako je například intraoperační lokalizace nádoru pomocí MR navigace a operování s využitím funkčního mapování mozku. Medián celkového přežití u pacientů v observačním rameni byl 18 měsíců, což je téměř dvojnásobek oproti 10 měsícům z výše citovaných starších studií. Výsledky lze interpretovat také tak, že ani při sebelepším operačním výkonu není vhodné pouhé sledování a pacient by měl být referován na radioterapii ke zvážení pooperačního ozáření.

Druhá randomizovaná studie z roku 2017 (NCCTG N107C/CEG3 trial) srovnává pooperační SRS s pooperační WBRT (23). Primárním cílem bylo právě rigorózní hodnocení kognitivních funkcí, jakožto jedné z nejdůležitějších částí kvality života onkologických pacientů s mozkovými metastázami. Radiochirurgie na oblast lůžka po resekci je spojena se signifikantně menší šestiměsíční deteriorací kognitivních funkcí (52 % pacientů) ve srovnání s pooperační WBRT (85 % pacientů; rozdíl –33,6% [95 % CI –45,3 to –21,8], $p=0,00031$) (23). Předpokladem, pro klinickou signifikanci tohoto rozdílu a reálný

benefit pro pacienta, je nutnost dožití alespoň těchto 6 měsíců, protože medián doby do kognitivní deteriorace byl prakticky shodný (3,7 měsíce pro SRS vs. 3 měsíce pro WBRT, $p=0,00068$) (23). Tento rozdíl 0,7 měsíce je sice statisticky signifikantní, ne ale již jednoznačně klinicky signifikantní, protože se jedná o zhruba dva týdny, což je typická doba nutná k provedení WBRT. Lze tedy říci, že zpočátku byly četnosti ve zhoršení kognitivních funkcí přibližně stejné pro obě ramena a rozdíly se začaly projevovat až přibližně od čtvrtého měsíce, kdy se křivky pro parametr přežití bez deteriorace kognitivních funkcí zřetelně rozevírají. Pro úplnost lze dodat, že nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití (medián 12,2 v SRS vs. 11,6 měsíců ve WBRT rameni, HR 1,07, $p=0,70$) a že pacienti v rameni s WBRT měli, logicky, delší celkovou 12měsíční intrakraniální kontrolu (37 % vs. 72 % pacientů, $p < 0,0001$). Radiorezistentní tumory byly zastoupeny rovnoměrně v obou ramenech (8). Zajímavým zjištěním z této studie bylo také poměrně hodně vysoké procento pacientů s deteriorací kognitivních funkcí 6 měsíců po SRS (52 %). Je zřejmé, že kognitivní funkce a kvalita života jsou spoluutvářeny mnoha proměnnými (např. samotnou přítomností mozkových metastáz u silně předléčených pacientů), nejen způsobem provedení radioterapie. V klinické praxi je potřeba pacienty minimálně upozornit na možnost zhoršení kognitivních funkcí i po SRS, která je často prezentována jako metoda se zanedbatelnými efekty na neurokognitivní funkce. Detailní popis praktických aspektů pooperační radiochirurgie (např. načasování výkonu vzhledem k retrakci pooperační kavity; určení velikosti ozářeného lemu mozkové tkáně za hranic kavity, tedy místa, kde lze očekávat reziduální nádorové buňky; předpis dávky a určení velikosti cílového objemu vyžadující již frakcionovanou radioterapii a další detaily) je již nad rámec tohoto textu. Je však potřeba zdůraznit nutnost pravidelného sledování pacientů s prováděním kontrolních MR mozku alespoň po 3 měsících a pacienty je třeba upozornit na možnost vzniku nových ložisek mimo ozařovanou oblast. V takovém případě je opět indikována cílená radioterapie, nebo v případě mnohočetné diseminace již WBRT (většinou bez nutnosti redukce obvyklé dávky). Samozřejmě je vždy také nutné v případě recidivy nebo výskytu nových vzdálených

mozkových metastáz konzultovat neurochirurga (ideálně stejného operátora jako v případě první resekce).

Pro úplnost nutno doplnit, že předmětem probíhajících klinických studií je také předoperační cílená stereotaktická radioterapie, včetně nové studie fáze III srovnávající neoadjuvant-

ní a pooperační stereotaktickou radiochirurgii (NCT03750227).

Tato práce byla částečně podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky – Koncepční rozvoj výzkumné organizace (MMCI 00209805). Výsledky tohoto výzkumu byly získány v rámci projektu CEITEC 2020

(LQ1601) s finančním příspěvkem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR v rámci zvláštní podpory z prostředků Národního programu pro udržitelnost II. Práce byla vypracována s grantovou podporou Ministerstva zdravotnictví České republiky, grant č. 18–00469A a č. 18–00398A.

LITERATURA

1. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 5.
2. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol*. 2017; 19(2): 162–174.
3. Mehta MP, Aoyama H, Gondi V. The Changing Role of Whole-Brain Radiotherapy: Demise or Time for Selective Usage? *JAMA Oncol*. 2017; 3(8): 1021–1022.
4. Kazda T, Pospíšil P, Doleželová H, et al. Whole brain radiotherapy: Consequences for personalized medicine. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013; 18(3): 133–138.
5. Kazda T, Jancalek R, Pospíšil P, 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.
6. Tsao MN, Xu W, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1: CD003869.
7. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2016; 388(10055): 2004–2014.
8. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357(7): 664–672.
9. Gondi V, Tome WA, Mehta MP. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol*. 2010; 97(3): 370–376.
10. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78(4): 1244–1252.
11. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RT0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(34): 3810–3816.
12. Kotecha R, Gondi V, Ahluwalia MS, et al. Recent advances in managing brain metastasis. *F1000Res*. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1772.
13. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. 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.
14. Gondi V, Tome WA, Marsh J, et al. Estimated risk of perihippocampal disease progression after hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy: safety profile for RT0933. *Radiother Oncol*. 2010; 95(3): 327–331.
15. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316(4): 401–409.
16. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(4): 387–395.
17. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, et al. A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiotherapy 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.
18. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 1998; 280(17): 1485–1489.
19. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, 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.
20. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(2): 134–41.
21. Lakomy R, Hynkova L, Pospíšil P, et al. Patterns of failure after brain metastases radiotherapy: reflections on the importance for treatment and clinical trials reporting. *Neoplasma*. 2017; 64(3): 329–337.
22. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1040–1048.
23. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEG3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1049–1060.