

Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie gama nožem

Gabriela Šimonová, Roman Liščák

Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie Nemocnice Na Homolce, Praha

Rychlý rozvoj zobrazovacích metod a ozařovací techniky vedl k rozvoji stereotaktických metod. Stereotaktická radiochirurgie (aplikace jedné vysoké dávky záření) a stereotaktická radioterapie (užití frakcionačních režimů) významně rozšířily léčebné metody pro benigní i maligní mozkové nádory. Díky vysoké přesnosti je možné aplikovat vysoké dávky záření do přesně definovaných cílů při maximálním šetření okolní zdravé tkáně. Nejvíce se v současné době uplatňují v léčbě meningiomů, nádorů hypofýzy, neurinomů akustiku, mozkových metastáz a rozšiřují možnosti v léčbě recidiv nebo reziduí (gliomů, ependymomů, kraniofaryngeomů, meduloblastomů a maligních procesů na bázi lební). Dlouhodobá lokální kontrola nad nádorovým růstem je pro benigní nádory okolo 90–95 %, pro mozkové metastázy okolo 70 %, pozdní komplikace se pohybují v rozmezí 5–10 %.

Klíčová slova: radiochirurgie, stereotaktická radioterapie, benigní mozkové nádory, maligní mozkové nádory.

Stereotactic radiosurgery and radiotherapy with gamma knife

The fast development of imaging method (especially magnetic resonance) and of radiotherapy technique was followed by using of stereotactic methods. Radiosurgery (application of high dose in single session) and stereotactic radiotherapy (using fractionated scheme) widely extend treatment methods for benign and malignant brain tumors. Nowadays they play important role in treatment of meningiomas, pituitary adenomas, acoustic neuromas, brain metastases and also in the treatment of reoccurrence (gliomas, ependymomas, craniopharyngiomas, medulloblastomas, malignant skull base tumors). Long term local tumor control for benign tumors is about 90–95 %, for brain metastases about 70 %, incidence of late complications not exceeded 5–10 %.

Key words: radiosurgery, stereotactic radiotherapy, benign brain tumors, malignant brain tumors.

Onkologie 2011; 5(2): 77–82

Seznam zkratk

SR – stereotaktická radiochirurgie

SRT – stereotaktická radioterapie

SFRT – stereotaktická frakcionovaná radioterapie

VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy

IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy

PET – pozitronová emisní tomografie

PFS – progression free survival

Rozvoj stereotaktické radiochirurgie a radioterapie byl umožněn rozvojem zobrazovacích metod (především magnetické rezonance) a ozařovací techniky. Cílené ozáření intrakraniálních patologických ložisek je ve srovnání s neurochirurgickými resekčními výkony méně invazivní, umožňuje i ambulantní léčbu, je bez rizika mortality a má nízkou incidenci pozdních poradiačních komplikací. Pro stereotaktickou radiochirurgii je typická aplikace jedné vysoké dávky záření a pro stereotaktickou radioterapii naopak frakcionační režimy. Obě metody se provádějí především na gama nožích (izotopické ozařovače), stereotaktických urychlovačích, kybernetických nožích (cyber knife) a event. tomoterapií (1).

Principy stereotaktické radiochirurgie a radioterapie

Cílem stereotaxe je přesná prostorová lokalizace stanoveného objemu, popř. dané struktury

v libovolné nitrolební oblasti pomocí přesně definovaného trojrozměrného (3D) koordinačního systému a příslušné vyšetřovací metody (magnetické rezonance – MR, počítačové tomografie – CT, pozitronové emisní tomografie – PET) bez další přímé vizuální kontroly (2, 3). Stereotaktická lokalizace cílového objemu mimo oblast centrálního nervového systému (mozek, mícha), a to do určité míry i pro oblast dna malé pánve (prostata), je vzhledem k pohybu orgánů uvnitř hrudní a břišní dutiny v důsledku dýchání a pohybu srdce obtížnější a pohyb léčebného cíle i s orgánem musí být vhodným způsobem snímán a dávka korigována. Současný technický pokrok zaměřovacích a ozařovacích systémů umožňuje provádění lokalizace a ozáření pomocí navigované terapie, např. (Image Guided Radiotherapy) IGRT technikou.

Metody

Stereotaktická radiochirurgie (SR) představuje léčbu mozkových lézí pomocí zevního svazku ionizujícího záření. K zaměření cílového objemu jsou používány trojrozměrné zobrazovací metody provedené stereotakticky, tedy se speciálním systémem značek připevněným k hlavě pacienta (tzv. stereotaktickým indikátorem). Cílem stereotaktické radiochirurgie je aplikace dostatečně vysoké dávky ionizujícího záření do cílového

objemu dané velikosti, tvaru a lokalizace za současného šetření okolní zdravé mozkové tkáně. Ve srovnání se zevní frakcionovanou radioterapií jsou při stereotaktické radiochirurgii ozařované cílové objemy většinou menší, léčba je aplikována v jediné frakci a účinná dávka, resp. referenční izodóza téměř ideálně konformně zaujímá nepravidelný objem ozařované léze. Radiobiologické předpoklady tolerance okolní zdravé tkáně vůči jednorázovému ozáření relativně vysokou dávkou limitují velikost ozařovaného ložiska na maximální průměr 3 cm. Určitou možností překlenutí této hranice limitujícího objemu a zohlednění radiobiologie některých nádorových procesů může být *stereotaktická radioterapie (SRT)* s užitím frakcionace. Koordinační systém, který je při stereotaktických metodách používán, je definován pomocí báze stereotaktického rámu, jenž je invazivně nebo neinvazivně fixován k lebce pacienta a ozařovacímu lůžku. Tím je zajištěna jeho neměnná poloha vzhledem k mozkovým strukturám. Stereotaktický rám musí umožnit provedení všech nezbytných vyšetřovacích metod, jednoznačně definovat libovolný bod (oblast) v mozkové tkáni pomocí tří souřadnic x, y, z vzhledem ke zvolenému počátku koordinačního systému, zajistit stabilitu během všech diagnostických postupů a umožnit realizaci vlastního stereotaktického ozáření

na daném zařízení. V případě Leksellova gama nože je používán stereotaktický rám, který je fixován k hlavě pacienta pomocí čtyř šroubů (šrouby jsou z hliníku zakončené hroty z titanu), které se opírou o lebeční kosti (lamina externa) pacienta. Nově je gama nůž doplněn o systém umožňující frakcionované ozáření s pomocí neinvazivní fixace zubním otiskem. Stereotaktický systém BrainLAB pro lineární urychlovač poskytuje invazivní i neinvazivní fixaci rámu k hlavě pacienta. Invazivní fixace je zajištěna opět pomocí čtyř šroubů (šrouby jsou z uhlíkových kompozitů, zakončené hroty z keramiky). Neinvazivní fixace je realizována pomocí fixační masky. Přesnost neinvazivních systémů (2–3 mm) je vždy o něco menší než systémů invazivních (1 mm). Nicméně jsou vhodné pro aplikaci SRT, kdy léčba probíhá pomocí frakcionovaného ozáření v intervalu několika dní (standardně 5–20 dní) a je tolerována menší přesnost. Přesnost lokalizace cílového ložiska pomocí stereotaktických systémů (invazivních i neinvazivních) je závislá nejen na konstrukci vlastního stereotaktického rámu, ale především na kvalitě použité zobrazovací metody. V současné době se tato přesnost zaměření pro invazivní i neinvazivní systémy pohybuje v rozmezí 1–2 mm. Pro vlastní stereotaktické vyšetření se na stereotaktický rám připevňuje souřadnicový indikátor, který má na stěnách umístěné značky zobrazitelné příslušnou vyšetřovací metodou. Geometrie těchto značek je přesně známa a tak je možné po načtení snímků do plánovacího systému provést jejich přesnou definici v 3D souřadnicovém systému. Pro zobrazení a lokalizaci benigních a maligních nádorových mozkových procesů je používáno MR nebo CT vyšetření.

Leksellův gama nůž

Leksellův gama nůž je izotopický ozařovač (zdroj gama záření), v současné době je komerčně dostupný gamma kníže Perfexion (obrázek 1). Zdroje jsou umístěny v kónické centrální jednotce, každý z 192 zdrojů záření sestává z několika válcových pelet ^{60}Co o průměru a délce 1 mm. Záření emitované každým zdrojem je usměrnováno třemi průměry kolimačních systémů 4, 8 a 16 mm. Kolimační systémy lze vzájemně kombinovat nebo naopak určité sektory zastínit k dosažení optimální prostorové dávkové distribuce a k šetření kritických struktur. Pacient se stereotaktickým rámem je fixován k ozařovacímu lůžku a nastavení zvolených souřadnic je zajištěno pohybem celého lůžka, na kterém pacient klidně leží. Celý proces je již plně automatizovaný.

Stereotaktický systém pro lineární urychlovač a další metody

Na rozdíl od Leksellova gama nože je u lineárního urychlovače jen jeden zdroj brzdného záření X, který s kyvem ramene lineárního urychlovače a rotací ozařovacího stolu mění místo vstupu svazku do hlavy pacienta. Využívá se výměnných kolimátorů s kruhovým průřezem (5–40 mm). Dalším, dnes již standardním a stále častěji používaným vybavením, je vícelamelový mikrokolimátor s malou velikostí lamel určený pro stereotaktické techniky. Mezi tyto techniky patří konformní statické izocentrické svazky konformní nonkoplanární izocentrické kyvy, dynamické konformní nonkoplanární izocentrické kyvy. Mezi nové možnosti patří využití svazků s modulovanou intenzitou (Intensity Modulated Radiation Therapy-IMRT) v kombinaci se stereotaktickou technikou a event. využívající i techniku kyvu (Rapid Arc či Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT). Dále lze pro stereotaktickou radiochirurgii využít robotický systém Cyber Knife nebo metodu tomoterapie.

Plánování stereotaktické radiochirurgie a radioterapie

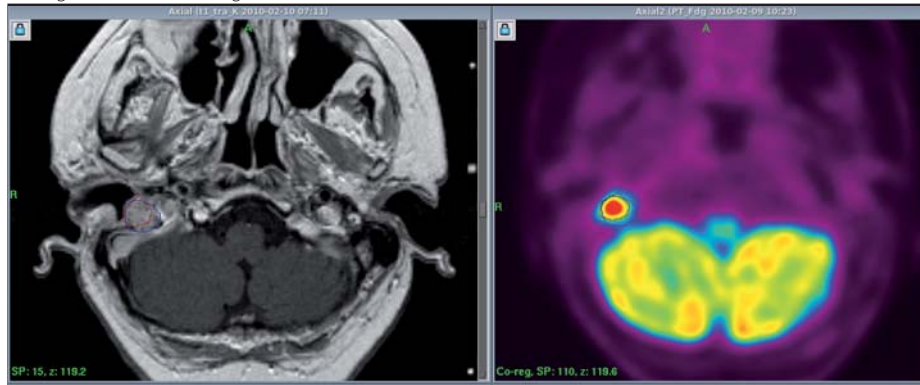
U všech patologických intrakraniálních ložisek (pokud není kontraindikace) je základní vyšetřovací metodou magnetická rezonance (MR), která poskytuje ze všech diagnostických metod nejpodrobnější zobrazení mozkové tkáně i patologických procesů v oblasti mozku. Pro plánování léčby se využívá standardně axiální rovina. Plánovací systém umožňuje ovšem definovat či rekonstruovat obraz v koronární i sagitální rovině. Moderní plánovací systémy umožňují pracovat paralelně se všemi dostupnými vyšetřovacími modalitami (MR, CT, angiografie, PET) a rovněž pomocí koregistrace obrazu s referenčním vyšetřením stereotakticky definovat obrazové vyšetření provedené bez stereotaktického

Obrázek 1. Gama nůž Perfexion



rámu (obrázek 2) (1–3). Výše aplikované dávky na periférii patologické léze (referenční dávka na okraji plánovacího cílového objemu) závisí na objemu, lokalizaci, předchozí léčbě a histologickém typu patologické léze. Plánovací systémy umožňují vytvoření histogramů jak pro patologický cílový objem, tak pro okolní kritické struktury. Pro stereotaktickou radiochirurgii (SR) a stereotaktickou radioterapii (SRT) je typická relativně nízká integrální dávka pro okolní zdravou mozkovou tkáň, to umožňuje léčbu v případě potřeby opakovat. Stereotaktický rám je vyroben z aluminia a je kompatibilní se silným magnetickým polem. Magnetická rezonance (MR) je přímo spojena s plánovacím systémem. Pro plánování léčby (s MR) se využívají axiální a koronární rovina, plánovací systém umožňuje i sagitální rekonstrukci. Po provedení definice všech jednotlivých snímků z magnetické rezonance se vytváří ozařovací plán. Plánovací systém vypočte dávku ionizujícího záření pro každé izocentrum v definované matici, která se volí adekvátně objemu patologického ložiska. Sumací ze všech zdrojů vzniká výsledná dávka vypočtená v každém z bodů matrice. Ozařovací plán se vytváří konformně pro cílový objem, plánovaná referenční izodóza pro léčbu na gama noži je zpravidla 50 %, pro stereotaktickou radioterapii 80–90 %. Pokrytí

Obrázek 2. Recidiva karcinomu středouší (fúze obrazů magnetické rezonance a pozitronové emisní tomografie se značenou glukózou)



celé patologické léze adekvátní dávkou ionizujícího záření je pro gama nožů umožněno více způsobů, využívá kombinace ozařování z více izocenter, vzájemné kombinace různých průměrů kolimátorů, odlišného vážení pro jednotlivá izocentra nebo vykrýváním určitých sektorů kolimačního systému.

Dávky ionizujícího záření

Dávky ionizujícího záření v radiochirurgii a stereotaktické radioterapii se odlišují od standardní zevní frakcionované radioterapie. Dávka záření se aplikuje buď jednorázově, nebo v několika dávkách, zpravidla ve 3–5denních dávkách. U benigních nádorů se aplikují minimální dávky v rozmezí 12–16 Gy jednorázově nebo obvykle 5 Gy ve 3 frakcích, vyšší dávky pak u funkčních nádorů hypofýzy jednorázově 35–40 Gy, u maligních nádorů jednorázově 18–23 Gy, v případě frakcionace 5–6 Gy ve 4–5denních frakcích. Výše aplikované dávky se odvíjí rovněž od lokalizace a vztahu ke kritickým okolním strukturám. Pouze stereotaktické metody spojené s prudkým spádem dávky mimo cílový objem a vysokým stupněm dosažitelné přesnosti a konformity umožňují aplikovat takto vysoké jednorázové dávky nebo vysoké dávky na jednotlivou frakci. Postradiační efekt a jeho časový nástup je odlišný od standardní zevní frakcionované radioterapie. V průběhu frakcionované radioterapie dochází k procesům reparační, reoxygenace, redistribuce a repopulace. Při aplikaci jednorázové dávky záření se tento celý proces (nastupující s časem) neuplatňuje a vliv takové dávky můžeme vnímat jako vztažený prakticky pouze k procesu reparační. Buňky nádorové populace jsou vysokou dávkou poškozeny tak závažně, že proces reparační je nedostatečný nebo k němu vůbec nedojde. Regrese nádoru po ozáření nastupuje u maligních procesů v týdnech, u benigních v měsících až letech po jednorázovém ozáření.

Kritické struktury a toleranční dávky

Radiosenzitivita mozkové tkáně stoupá ve směru od šedé kůry mozkové do hlubokých centrálních struktur. Šedá kůra mozková tedy vykazuje relativní radiorezistenci, naopak citlivá na ionizující záření je bílá hmota, hlavové nervy, mozkový kmen. Toleranční dávky pro jednorázově ozáření: optická dráha 8–10 Gy, ostatní hlavové nervy 12–14 Gy (i když okohybné nervy procházející kavernózním splavem, tolerují až dávku 40 Gy), mozkový kmen 12–14 Gy, zdravá

tkáň hypofýzy 15 Gy, vždy v závislosti na velikosti objemu ozářeného kritickou dávkou.

Indikace pro stereotaktické ozáření na gama noži

Benigní nádory mozku

Adenomy hypofýzy

Nádory hypofýzy jsou relativně časté primární mozkové nádory a s incidencí 10 až 15 % ze všech intrakraniálních nádorů. Většina těchto nádorů se chová benigně a roste pomalu, vzácněji se však může objevit rychlý a agresivnější růst. Rozdělují se na dvě hlavní skupiny: funkční adenomy (spojené s nadprodukcí některého z hypofyzárních hormonů) a afunkční. U funkčních adenomů je diagnóza stanovena z kliniky a z patologicky zvýšených hodnot hypofyzárních hormonů: somatotropní hormon (STH), prolaktin, adrenokortikotropní hormon (ACTH) – patologické hodnotě odpovídá i odlišnost klinických příznaků. Další nedílnou součástí diagnostiky je vyšetření magnetickou rezonancí. Výše aplikované dávky se pohybuje mezi 25–35 Gy jednorázově pro funkční adenomy (léčebným cílem snížení patologické nadprodukce hypofyzárních hormonů) hypofýzy a 16–20 Gy pro afunkční adenomy s léčebným efektem anti-proliferacím (5–10). U funkčních adenomů se využívá především malých kolimátorů (4 a 8 mm průměru) s výrazně prudkým spádem dávky do okolí a dále lze využít k deformování průběhu izodózních křivek změnu polohy hlavy v ozařovacím prostoru (záklon) i zaslepování určitých sektorů jednotlivých zdrojů tak, aby se snížila dávka na kritické struktury. Léčebný efekt vyjádřený poklesem hladin hormonů a regresí ozářeného nádoru je typicky pozdní postradiační reakce a dostavuje se v průběhu prvních 2–4 let

po ozáření (6–9) (obrázek 3). Stereotaktická radioterapie je zpravidla aplikována do celkové dávky 50 Gy (po 1,8 nebo 2 Gy na frakci) pro funkční adenomy do celkové dávky 52 Gy. Incidence pozdních komplikací ve smyslu panhypopituitarismu je okolo 5 %. Dávky z SFRT nižší než 45 Gy jsou spojené s vysokým procentem lokálních recidiv (7). U nádorů s nadprodukcí STH dochází k normalizaci hladin růstového hormonu u 60 % pacientů, medián léčebného efektu je kratší pro RS: 12–20 měsíců, po SFRT okolo 26 měsíců. Rychlejší nástup po RS je z radiobiologického pohledu logický – je aplikována jednorázová vysoká dávka záření (11).

Neurinomy akustiku

Neurinomy akustiku reprezentují zhruba 8 % ze všech intrakraniálních nádorů, vyrůstají ze Schwannových buněk. Vzácně se vyskytuje i neurinom trigeminu a ojediněle neurinomy jiných hlavových nervů. Neurinom akustiku při svém růstu způsobí rozšíření ústí vnitřního zvukovodu a dále se propaguje do mostomozčkového koutu. Prvními příznaky bývají tinnitus, poruchy sluchu nebo poruchy rovnováhy. K léčebným metodám patří neurochirurgické odstranění, stereotaktické ozáření na gama noži nebo lineárním urychlovači (12–16). Indikačně nejvhodnější k léčbě na gama noži jsou nádory do průměru 2 cm. Při ozáření na gama noži se využívá více izocenter a malých kolimátorů o průměru 4 a 8 mm. Stupeň konformity ozáření (a tedy minimalizace radiační zátěže pro okolí) je u této lokalizace velmi důležitý pro blízkost vulnerabilních kritických struktur – lícní nerv a mozkový kmen (obrázek 4). Minimální jednorázová dávka se pohybuje v rozmezí 12–14 Gy (12, 13, 16). Vyšší dávky jsou již spojeny se zvý-

Obrázek 3. Adenom hypofýzy před (vlevo) a patrná regrese po ozáření na gama noži (vpravo)



šenou incidencí poradiačních neuropatií lícního a trojklaného nervu. U slyšících je nutné zvažovat dávku na sluchový nerv a oblast kochley. Statisticky významně vyšší toxicita léčby byla popsána pro rozsáhlejší nádory (střední průměr nádoru nad 2 cm) a minimální dávku vyšší než 16 Gy (12, 16). Neuropatie lícního nervu jako post radiační pozdní komplikace se pohybuje pod 2 %, neuropatie trigeminu okolo 8 % (16). U pacientů se zachovanou funkcí sluchového nervu a intrakanalikulární částí nádoru větší než 100 mm³ se doporučuje snížení dávky na tuto část s naopak vyšší dávkou na extrakanalikulární část – lze tedy v tomto případě výhodně využít nehomogenity rozložení dávky v cílovém objemu (13). Dosažená 10letá lokální kontrola nad nádorovým růstem se pohybuje mezi 95–97 % (obrázek 5) (10–12).

Kraniofaryngeomy

Kraniofaryngeomy jsou nejčastější dětské mozkové nádory negliálního původu a tvoří 1–4 % ze všech dětských mozkových nádorů. Nádory jsou tvořeny embryonálními dlaždicovými buňkami vyrůstajícími z hypofyzeofaryngeálního ductu. Nádory jsou typické svou lokalizací a vysokou tendencí k lokálním recidivám. Diagnosticky se využívá MR vyšetření mozku. Při radiochirurgii se výše aplikované dávky pohybuje v rozmezí 12–14 Gy (11). U nádorů většího objemu je vhodná stereotaktická frakcionovaná radioterapie (SFRT) (se standardním nebo hypofrakcionačním režimem), v případě komprese zrakové dráhy je na prvním místě uvážení neurochirurgické resekce. Po radiochirurgii s mediánem minimální aplikované dávky 13 Gy je pětiletá lokální kontrola nad nádorovým růstem (progression free survival) (PFS) 92 %, po frakcionované stereotaktické radioterapii do celkové dávky 52 Gy (po 2 Gy na frakci) 5leté PFS 100 % a 10leté 83 % (17, 18). Po radiochirurgii byla zaznamenána v 6 % pozdní postradiační komplikace – homonymní hemianopsie, naopak u SFRT v 11 % případů hormonální dysfunkce (18).

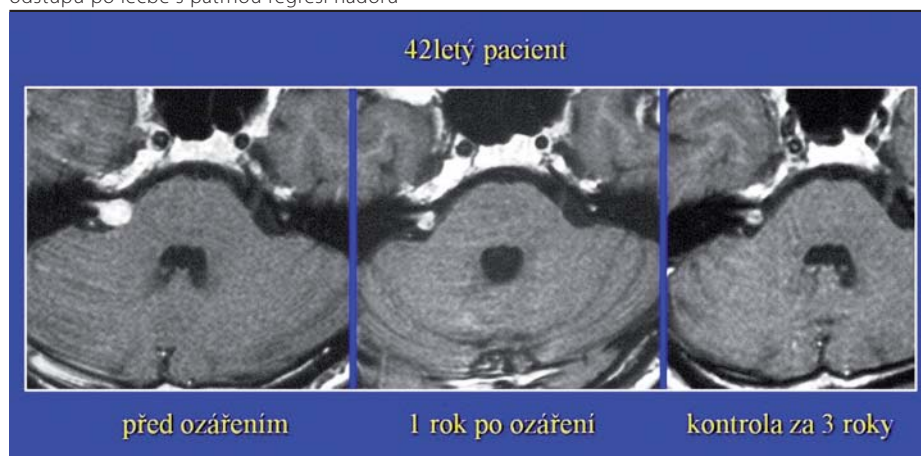
Meningiomy

Meningiomy tvoří zhruba 15–25 % intrakraniálních nádorů, asi v 5 % mají mnohočetný výskyt. U dětí se vyskytuje vzácně, jinak se může objevit v každém věku. Jeho růst je většinou pomalý, klinické příznaky jsou velmi rozdílné a závisí na velikosti a lokalizaci nádoru. Na druhé straně existují maligní formy meningiomů s rychlým růstem. Diagnostika meningiomů je téměř 100 % pomocí postkontrastního CT nebo MR vyšetření (T1 sekvence postkontrastní). Meningiomy jsou

Obrázek 4. Ukázka ozařovacího plánu včetně 3dimenzionálního zobrazení pro neurinom akustiku



Obrázek 5. Neurinom akustiku před ozařením na gama noži (obrázek vlevo) a kontrolní MR v časovém odstupu po léčbě s patrnou regresí nádoru



jedním z vhodných cílů pro stereotaktické ozaření – velmi dobře se post kontrastně zobrazují s přesně definovatelnou hranicí nádor – zdravá mozková tkáň. Při ozaření na gama noži se minimální dávka aplikovaná na léčebnou izodózu (obvykle 50 %) pohybuje v rozmezí 12–14 Gy (19–23). Po vyšších dávkách signifikantně stoupá incidence komplikací. U anaplastických meningiomů se aplikují dávky vyšší, léčebné výsledky jsou horší. Mezi nejčastější komplikace patří radiací vyvolaná edematózní reakce nebo progresedému patrného již před léčbou (22). Tato post-radiační reakce je typická pro lokalizaci meningiomů na konvexitě, pro nádorové objemy větší než 10 cm a aplikovanou dávku vyšší než 14 Gy.

Naše výsledky dlouhodobé lokální kontroly jsou 94,7 % (obrázek 6).

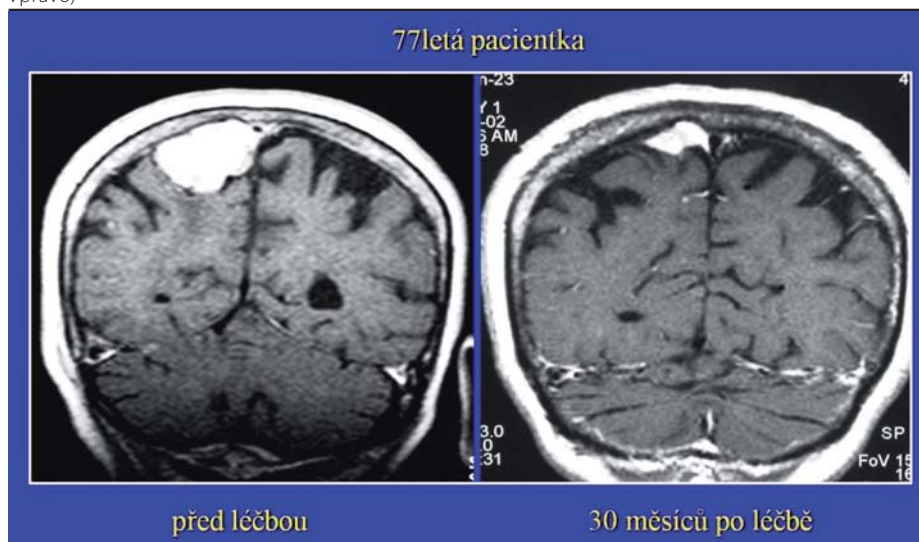
Maligní mozkové nádory

Sekundární mozkové nádory (metastázy)

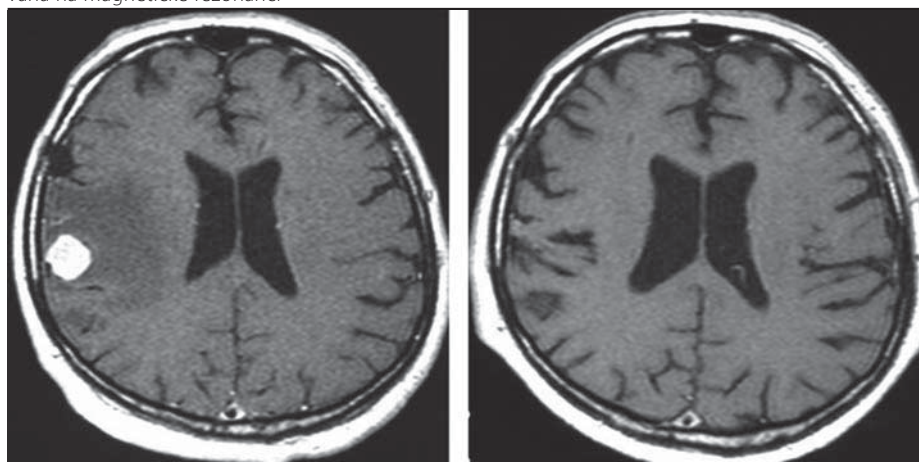
Mozkové metastázy jsou pro svůj růstový charakter (expanzivní, minimálně infiltrativní), často sférický tvar a typ zobrazení na MR velmi vhodným cílem pro stereotaktické cílené ozaření. Významně postkontrastně hyperintenzní patologické metastatické ložisko bývá doprovázeno edémem, který zvýrazňuje hranice mezi patologickou a zdravou mozkovou tkání. Nejvyšší incidence mozkových metastáz je u karcinomů plic, prsů, ledvin, dále melanomů a kolorektálních

karcinomů. Mozkové metastázy se klinicky manifestují až u 25 % dospělých pacientů se zhoubnými nádory a v sekčním materiálu je zaznamenán až v 50 % případů s generalizovaným nádorovým onemocněním. Mozkové metastázy jiných histologických typů představují zhruba 5 %. Převážná část mozkových metastáz bývá lokalizována supratentoriálně zhruba 75 %, zbytek infratentoriálně. Většina nemocných (až 90 %) ve fázi klinické manifestace metastatického poškození mozku má již známou primární lokalizaci zhoubného nádoru, u přibližně 10 % nemocných je metastatické poškození mozku prvním projevem generalizovaného onemocnění. Standardní diagnostickou metodou je magnetická rezonance, která by měla být zahájena vyšetřením nativním (odlišení krvácení), rozhodujícím je postkontrastní T1 vyšetření v axiální a koronární rovině. Radiochirurgie a stereotaktická radioterapie se postupně stala standardní léčebnou metodou především pro solitární mozkové léze, později se indikace rozšířila i pro vícečetná ložiska. Cílené ozáření mozkových metastáz splňuje kritéria kvalitní paliativní léčby: je minimálně invazivní, umožňuje ambulantní léčbu nebo pouze krátkodobou hospitalizaci, je bez rizika mortality a má nízkou incidenci komplikací. Minimální aplikovaná dávka se pohybuje v rozmezí 18–22 Gy, její výše se řídí rozsahem ložiska, lokalizací a histologickým typem. Pro metastázy v oblasti mozkového kmene a talamu je doporučená dávka ne vyšší než 18 Gy, u lokalizací v oblasti mozkových hemisfér 18–20 Gy pro karcinomy prsu, plic a gastrointestinálního traktu. Vyšší dávky (v rozmezí 20–23 Gy) se aplikují u ložisek do maximálního středního průměru 20 mm a radiorezistentních nádorů (melanomu, karcinomu ledviny). Dávky pod 18 Gy jsou spojené s výrazně nižším lokálním efektem, dávka vyšší pak s vyšší incidencí poradačních reakcí. Parciální a kompletní regrese je zaznamenána u 75 % nemocných (obrázek 7). Incidence pozdních komplikací nepřesahuje 5 %, incidence verifikovaných radionekróz se pohybuje okolo 2 % (43, 44). Medián přežití bez progresu pro solitární léze se pohybuje od 9 do 14 měsíců, pro vícečetná ložiska 6–8 měsíců (41, 42). Z histologických typů jsou nejlepší dosažené výsledky pro mozkové metastázy karcinomů ledvin (graf 1). Stereotaktické ozáření lze rovněž indikovat v případech pooperačních lokálních recidiv nebo léčbu opakovat pro nově vzniklé metastázy (nižší integrální dávka ve srovnání se zevní radioterapií). Četnost ložisek, která ještě indikovat k radiochirurgickému zákroku, je stále diskutována, stejně jako úvaha, kolikrát ještě léčbu opakovat u dlouhodobě přežívajících nemocných s dalším metastatickým poškozením mozku.

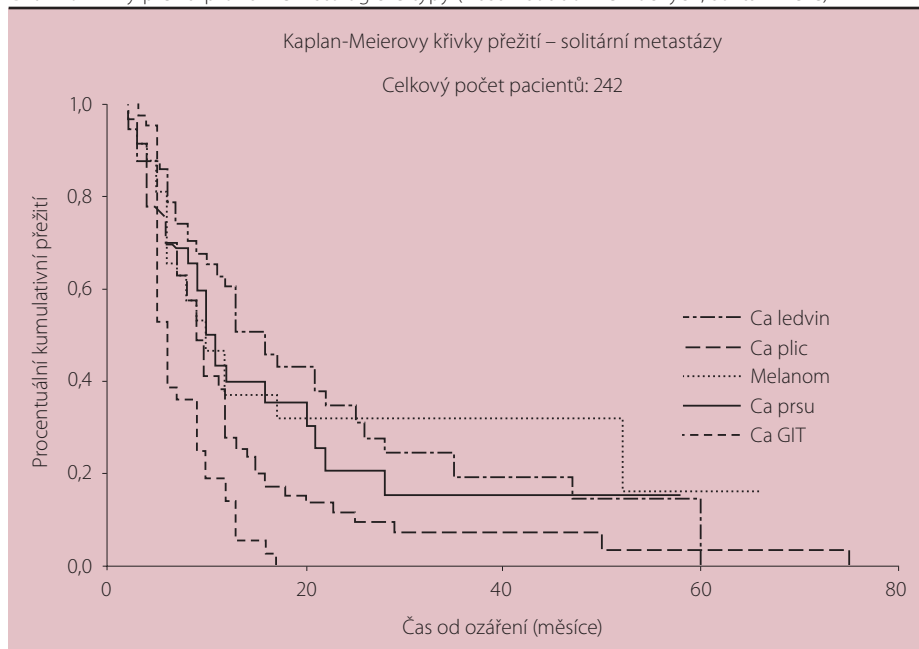
Obrázek 6. Meningiom před léčbou (MR vlevo) a dokumentovaná regrese po ozáření (kontrolní MR vpravo)



Obrázek 7. Kompletní regrese ozářené metastázy karcinomu ledviny 12 měsíců po léčbě dokumentovaná na magnetické rezonanci



Graf 1. Křivky přežití pro různé histologické typy (vlastní soubor nemocných, solitární léze)



Primární mozkové nádory (gliomy)

Stereotaktická radioterapie a radiochirurgie umožňuje rozšíření základních léčebných metod (neurochirurgická resekce, zevní radioterapie a u maligních gliomů i chemoterapie). U maligních gliomů je význam stereotaktické dosycovací dávky (boost dose) sporný (infiltrativní růst), s ohledem na předchozí radioterapii a větší objemy reziduí či recidiv je incidence akutních postradiačních komplikací až 30 % (1). Stereotaktické ozáření se uplatňuje v léčbě reziduálních nebo recidivujících pilocytárních astrocytomů pro jejich relativně dobrou ohraňovanost s minimálním infiltrativním růstem za zobrazitelné hranice léze. Nádory s převážně cystickou složkou mají horší léčebné výsledky. Dlouhodobá lokální kontrola pro pilocytární astrocytomy se pohybuje okolo 80 %, pro recidivy či rezidua gliomů 2. stupně okolo 75 % (obrázek 8) (45–50).

Germinomy, meduloblastomy, ependymomy, pinealoblastomy

U těchto nádorů je radiochirurgie nebo stereotaktická radioterapie indikována až po vyčerpání standardních léčebných postupů, především radioterapie. K ozáření na gama noži jsou vhodná rezidua či recidivy do maximálního průměru 20 mm. Diagnostika: MR vyšetření mozku nativní T1, T2 a postkontrastní. Jednorázově aplikovaná dávka se pohybuje v rozmezí 14–20 (v závislosti na dávce z předchozí radioterapie, objemu a lokalizaci) u rozsáhlejších lézí je vhodnější frakcionační režim s šetřícím efektem frakcionace pro okolní kritické struktury zdravé mozkové tkáně. U recidiv meduloblastomů u dětí se pohybuje medián PFS po RS okolo 9 měsíců, pro maligní gliomy 12 měsíců (1, 45).

Maligní nádory báze lebny

Chordomy, chondromy a chondrosarkomy jsou nádory radiorezistentní, aplikací jednorázové vysoké dávky ionizujícího záření v rozmezí 18–22 Gy lze dosáhnout dlouhodobé lokální kontroly (1).

Závěr

Velkou výhodou stereotaktických ozařovacích metod je přesné dodání požadované dávky do cílového objemu. Stupeň dosažené dlouhodobé kontroly nad nádorovým růstem dosahuje 75 % u mozkových metastáz, 90–95 % dlouhodobá lokální kontrola pro benigní primární mozkové nádory, 10letá lokální kontrola na nádorovým růstem u 86 % nemocných s reziduálními nebo recidivujícími nízkostupňovými

Obrázek 8. Pooperační reziduum astrocytomu (histopatologický stupeň 1) (MR vlevo) a nastupující regrese na kontrolním MR vyšetření (obrázek vpravo), PFS 14 let a 3 měsíce



gliomy. Radiochirurgie a stereotaktická radioterapie významně rozšířila léčebné možnosti pro benigní i maligní mozkové nádory.

Literatura

1. Šimonová G, Novotný J Jr. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie. Radiační onkologie (Šlampa, Petera, et al.) Galén Karolinum 2007: 413–424.
2. Saconn PA, Shaw EG, Chan MD, et al. Use of 3.0-T MRI for Stereotactic Radiosurgery Planning for Treatment of Brain Metastases: A Single-Institution Retrospective Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(4): 1142–1146.
3. Mac Fanden D, Zhang BB, Brock KK, et al. Clinical Evaluation of Stereotactic Target Localization Using 3-Tesla MRI for Radiosurgery Planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76(5): 1472–1479.
4. Kooy HM, Van Herk M, Barnes PD, et al. Image fusion for stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28(5): 1229–1234.
5. Pollock B, William F, Young Jr. Stereotactic radiosurgery for patients with ACTH-producing pituitary adenoma after adrenalectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(3): 839–841.
6. Grabenbauer GG, Stecken AE, Schneider F, et al. Radiosurgery of functioning pituitary adenomas: Comparison of different treatment techniques including dynamic and conformal arcs, shaped beams, and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 44(4), (Suppl 1): 33–39.
7. Milker-Zabel S, Debus J, Thilman Ch, et al. Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5): 1279–1286.
8. Castinetti F, Nagai M, Morange I, et al. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol metab* 2009; 94(9): 3400–34007.
9. Castinetti F, Regis J, Dufour H, et al. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6(4): 214–223.
10. Pollock BE, Cochran J, Natt N, et al. Gamma knife radiosurgery for patients with nonfunctioning pituitary adenomas: Results from a 18-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(5): 1325–1329.
11. Hall EJ. Radiobiology for The radiologist. Lippincott Williams Wilkins, New York, 5th ed., 2000: 397–416.
12. Ito K, Shin M, Matsuzaki M, et al. Risk for neurological complication after acoustic neurinoma radiosurgery: refinement from further experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 75–80.
13. Massager N, Nissim O, Delbrouck C, et al. Role of intracanalicular volumetric and dosimetric parameters on hearing preservation after vestibular schwannoma radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(5): 1331–1340.
14. Andrews D, Suarez O, Goldman HWB, et al. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy for

treatment of acoustic schwannomas: comparative observations of 125 patients treated at one institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(5): 1265–1278.

15. Miller RC, Foote RL, Coffey RJ, et al. Decrease in cranial nerve complications after radiosurgery for acoustic neuromas: a prospective study of dose and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(2): 305–311.
16. Combs SE, Thilman Ch, Debus J, et al. Long-term outcome of stereotactic radiosurgery (SRS) in patients with acoustic neuromas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(5): 1341–1347.
17. Niranjana A, Kano H, Mathieu D, et al. Radiosurgery for Craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(1): 64–71.
18. Schulz-Ertner D, Frank C, Herfarth KK, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(4): 1114–1120.
19. Liščák R. Meningiomy. Radiochirurgie gama nožem. *Grada* 2009: 77–87.
20. Pollock BE, Stafford SL. Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined sinus cavernous meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62(1): 1427–1431.
21. DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, et al. Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60(5): 1515–1519.
22. Ramsey AF, Blurton M, Ekstrand K, et al. Edema following Gamma-Knife radiosurgery for intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2), (Suppl 1): 146–147.
23. Roche PH, Regis J, Dufour H, et al. Gamma Knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 2000; 93(Suppl 3): 68–73.
24. Simonova G, Liscak R, Novotný J Jr. Solitary brain metastases treated with Leksell gamma knife: prognostic factors for patients. *Radiotherapy Oncology* 2000; 57: 207–213.
25. Delattre J, Krol G, Thales H. Distribution of brain metastases. *Archives of Neurology* 1988; 45: 741–744.
26. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH. Brain metastases-histology, multiplicity, surgery and survival. *Cancer* 1996; 78(8): 1781–1788.
27. Paulino AC, Thanh XN, Barker JL jr. Brain metastases in children sarcoma, neuroblastoma and Wilms tumor. *Int J radiat oncol Biol Phys* 2003; 57(1): 177–183.
28. Egawa S, Takiyama I, Akine Y. Radiotherapy of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1621–1625.
29. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N.Engl.J.Med.*, 1990; 322: 494–500.
30. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases. Final report of RTOG Protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Phys* 2000; 47: 291–298.
31. Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, et al. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000; 279–286.

- 32.** Takeshima H, Kuratsu J, Nishi T, et al. Prognostic factors in patients who survived more than 10 years after undergoing surgery for metastatic brain tumors: Report of 5 cases and review of the literature. *Surg Neurol* 2002; 58: 118–123.
- 33.** Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 9–18.
- 34.** Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, et al. Stereotactic radiosurgery of the Postoperative resection cavity for Brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 187–193.
- 35.** Franzin A, Snider S, Piccozi P, et al. Evaluation of Different Score Index Prognosis in Gamma Knife radiosurgical Treatment for Brain Metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(3): 707–713.
- 36.** Cannady SB, Cvanaugh KA, Lee SY, et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(1): 253–258.
- 37.** Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1): 426–434.
- 38.** Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: who may not benefit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(5): 1320–1327.
- 39.** Kased N, Binder DK, McDemott MW, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases from Primary Breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4): 1132–1140.
- 40.** Niranjana A, Kano H, Khan A, et al. Radiosurgery for Brain Metastases From Unknown Primary Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(5): 1457–1462.
- 41.** Weltman E, Salvajoli V, Brandt RA. Radiosurgery for brain metastases: A score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (5): 1155–1161.
- 42.** Sanghavi SN, Miranpuri SM, Chappell R, et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by RTOG recursive analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(2): 426–434.
- 43.** Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjana A, et al. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(2): 452–464.
- 44.** Regine WF, Schmitt FA, Scott CB, et al. Feasibility of neurocognitive outcome evaluations in patients with brain metastases in a multi-institutional prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(5): 1346–1352.
- 45.** Hodgson DC, Goumnerova LC, Loeffler S, et al. Radiosurgery in management of pediatric brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50(4): 929–935.
- 46.** Bauman G, Lote K, Larson D, Stalpers L, Leighton Ch, Fisher B, et al. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis.
- 47.** Plathow Ch, Schulz-Ertner D, Thilman Ch, Zuna I, Lichy M, Weber MA, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in low-grade astrocytomas: Long-term outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(4): 996–1003.
- 48.** Simonová G, Novotná J Jr, Liscak R. Low-grade gliomas treated by fractionated gamma knife surgery. *J Neurosurg* 2005 (Suppl)10: 19–24.
- 49.** Liao L, Cavenee WK. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 1: outcomes in adult patients. *J Neurooncol* 2009; 95: 211–218.
- 50.** Liao L, Cavenee WK. Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 2: outcomes in pediatric patients. *J Neurooncol* 2009; 95: 219–229.

MUDr. Gabriela Šimonová

*Oddělení stereotaktické a radiační neurochirurgie
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, Praha 5
gabriela.simonova@homolka.cz*