

MASARYKOVA UNIVERZITA

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

**Komplexní lokální léčba mozkových metastáz:
chirurgie a pooperační stereotaktická radioterapie**

HABILITAČNÍ PRÁCE

Brno 2020

MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.

Poděkování:

Moji práci bych rád začal poděkováním osobnostem, které měly zásadní podíl na jejím vzniku i na mém odborném růstu.

Pan prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc. mě v roce 2004 vyzval k vzájemné spolupráci vedoucí k zavedení stereotaktické radiochirurgie v MOÚ a jsem rád, že mohu nejen s ním, ale nyní i s panem doc. MUDr. Tomášem Kazdou, Ph.D. a celým kolektivem Kliniky radiační onkologie MOÚ na tomto projektu spolupracovat i nadále.

Pan prof. MUDr. Vladimír Smrčka, CSc., tehdejší přednosta Neurochirurgické kliniky FN Brno, mě v době zahájení projektu stereotaktické radiochirurgie v MOÚ v naší spolupráci plně podporoval a pod jeho vedením jsem také získal odbornou kvalifikaci neurochirurga.

Pan prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA současný přednosta mého pracoviště, mě nyní také plně podporuje v mém zájmu o neuroonkologii a umožňuje mi jej i nadále rozvíjet.

Pan prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D. a Mgr. Jiří Šána, Ph.D. v rámci výzkumného centra CEITEC se mnou a mým pracovištěm od roku 2011 spolupracují na vědeckých výzkumných projektech věnovaných neuroonkologii. Tato intenzivní spolupráce trvá doposud a jsem rád, že mohu s nimi a celým kolektivem výzkumné skupiny prof. Ondřeje Slabého i nadále spolupracovat.

V neposlední řadě děkuji i rodině za trpělivost a podporu při mé akademické práci.

Obsah

1. Úvod	8
2. Mozkové metastázy – základní charakteristiky	9
2.1 Incidence	9
2.2 Patofyziologie MM	10
2.3 Klinický obraz mozkových metastáz	11
2.4 Diagnostické metody.....	12
2.5 Prognóza a prognostické faktory.....	13
2.6 Solitární, mnohočetné a rekurentní metastázy	14
3. Role chirurgie a radioterapie v komplexní terapii mozkových metastáz	16
3.1 Zahájení terapie nově diagnostikovaných MM.....	16
3.2 Chirurgická terapie.....	17
3.2.1 Indikace operace.....	18
3.2.2 Kontraindikace operace.....	19
3.2.3 Operační technika.....	19
3.2.4 Komplikace spojené s operačním řešením	24
3.3 Radioterapie	25
3.3.1 Úvod do radioterapie.....	25
3.3.2 Základy stereotaktické radiochirurgie a radioterapie	27
3.3.3 Indikace radioterapie.....	29
3.3.4 Biologický účinek vysokých dávek záření a jeho nežádoucí účinky	31
3.3.5 Technologické systémy pro stereotaktickou radioterapii.....	32
3.4 Kombinace chirurgie a radioterapie	33
3.4.1 Pooperační radioterapie mozkových metastáz	33
3.4.2 Předoperační radioterapie mozkových metastáz.....	35
4. Kortikoterapie a antiepileptika v terapii MM	36
5. Analýza vlastní kohorty operovaných pacientů	46
5.1 Cíle práce	46
5.2 Metodika	46
5.3 Výsledky	47
5.3.1 Popisná charakteristika vlastního souboru pacientů.....	47
5.3.2 Pooperační radioterapie.....	51
5.3.3. Analýzy prognostických indexů.....	53

5.3.4	Analýzy přežití.....	54
5.3.5	Univariační a multivariační analýza.....	74
5.4	Diskuse.....	83
6.	Kazuistika	85
7.	Závěry	89
8.	Literatura	90
9.	Seznam zkratk	98
10.	Seznam obrázků a tabulek	101
11.	Přílohy	102

Komplexní lokální léčba mozkových metastáz: chirurgie a pooperační stereotaktická radioterapie

Abstrakt:

Úvod: Mozkové metastázy (MM) jsou nejčastějšími zhoubnými nádory centrálního nervového systému. Moderní komplexní lokální léčba MM kombinující chirurgický výkon a paliativní radioterapii umožňuje adekvátní lokální kontrolu za zachování uspokojivé kvality života. V práci jsou hodnoceny výsledky kombinované lokální terapie v Neuroonkologickém centru Brno.

Metodika: Hodnoceni jsou pacienti po metastazektomii a pooperační radioterapii z let 2007-2019. Kromě základních popisných charakteristik jsou hodnoceny v praxi nejčastěji používané prognostické indexy. Lokální kontrola je hodnocena zvláště v místě operované MM (localPFS) a zvláště v ostatních částech mozku (distalPFS). Zvláště jsou porovnávání pacient s pooperačním celomozkovým ozářením (WBRT) a s moderní cílenou radioterapií na lůžko po operaci.

Výsledky: Zařazeno bylo 118 pacientů (70 s WBRT), 54 % ženy, medián věku 60 let, medián celkového stavu Karnofsky 80 %. Nejčastějším primárním nádorem byl bronchogenní karcinom (39/118, 33 %). Cílená radioterapie byla signifikantně častěji indikována u operací prováděných po roce 2016 ($p < 0.001$). V období 2013-2019 byl signifikantně častější radikální výkon (83 vs. 64 %; $p=0,061$). Medián sledování celého souboru je 49 měsíců. Medián celkového přežití (OS) celého souboru pacientů je 9 měsíců (6,2 - 12), medián localPFS 22 měsíců (14 – nedosaženo), medián distPFS 11 měsíců (6,8 – 27 měsíců), medián přežití bez extrakraniální progresse 11 měsíců (5,9 – 15). Stratifikace pacientů dle prognostického indexu brainmetgpa.com vedla k signifikantní separaci pacientů při hodnocení OS ($p=0,00017$). V multivariační analýze byla v našem souboru cílená radioterapie statisticky signifikantní pozitivní prognostický faktor pro OS v porovnání s pooperační WBRT (medián OS 17 vs. 5,6 měsíců, HR 0,59, $p= 0,018$) bez vlivu na localPFS.

Závěr: Naše výsledky komplexní lokální léčby mozkových metastáz jsou srovnatelné s výsledky prezentovanými významnými zahraničními studii z prestižních onkologických center. Popsali jsme cílenou pooperační radioterapii jako nezávislý pozitivní prognostický faktor po metastazektomii.

Comprehensive local treatment of brain metastases: surgery and postoperative stereotactic radiotherapy

Abstract:

Introduction: Brain metastases (BM) are the most common cancers of the central nervous system with continuously increasing incidence. Modern comprehensive local treatment of BM provides the possibility of adequate local control while maintaining a satisfactory quality of life. Presented study evaluates the results of this combined therapy in the Neurooncological Center Brno.

Methods: Patients after metastasectomy and postoperative radiotherapy treated between 2007-2019 were evaluated. In addition to the descriptive characteristics, the most frequently used prognostic indices were evaluated. Local control was assessed separately at the site of the operated MM (localPFS) and separately in other parts of the brain (distalPFS). In particular, patients with postoperative whole brain radiotherapy (WBRT) and modern targeted radiotherapy to the postoperative bed were compared.

Results: A total of 118 patients were enrolled (70 with WBRT), 54% were women, the median age was 60 years, the median performance status Karnofsky 80%. The most common primary tumor was lung carcinoma (39/118, 33%). Targeted stereotactic radiotherapy was significantly more often indicated in operations performed after 2016 ($p < 0.001$). In the period 2013-2019, gross total resection was achieved significantly more often (83 vs 64%; $p = 0.061$). The median follow-up is 49 months. The median overall survival (OS) is 9 months (6.2 - 12), the median localPFS 22 months (14 - unattainable), median distPFS 11 months (6.8 - 27 months), median extracranialPFS 11 months (5.9 - 15). Stratification of patients according to the prognostic index brainmetgpa.com led to significant separation of patients for OS ($p = 0.00017$). In a multivariate analysis, stereotactic radiotherapy was statistically significant positive prognostic factor for OS compared to WBRT (median OS 17 vs. 5.6 months, HR 0.59, $p = 0.018$) with no effect on localPFS.

Conclusion: Our results of comprehensive local treatment of BM are comparable with the results presented by important foreign studies from prestigious oncology centers. We described targeted stereotactic postoperative radiotherapy as an independent positive prognostic factor after brain metastasectomy.

Klíčová slova: mozkové metastázy, lokální terapie, radikální resekce, cílená radioterapie

Keywords: brain metastases, local therapy, radical resection, stereotactic radiotherapy

1. Úvod

Mozkové metastázy (MM) jsou nejčastějšími zhoubnými nádory centrálního nervového systému. Moderní komplexní lokální léčba MM sestávající z kombinace neurochirurgického výkonu a paliativní radioterapie dává možnost adekvátní lokální kontroly za zachování uspokojivé kvality života.

Tato habilitační práce s názvem „Komplexní lokální léčba mozkových metastáz: chirurgie a pooperační stereotaktická radioterapie“ je zpracována formou samostatné práce prezentující nová data a výsledky. Analyzována je vlastní kohorta 118 pacientů léčených v rámci Neuroonkologického centra Brno v rámci Neuroonkologické sekce ČOS JEP kombinovanou lokální léčbou sestávající z neurochirurgického výkonu a pooperační radioterapie.

Habilitační práce je rozdělena do dvou hlavních částí – teoretické a výzkumné. Jednotlivé kapitoly teoretické části se zabývají epidemiologií, patofyziologií, diagnostikou a léčbou mozkových metastáz s důrazem na lokální metody léčby, na neurochirurgii a radioterapii. Vzhledem ke skutečnosti, že se v případě operovaných pacientů jedná o podskupinu s relativně dobrou perspektivou, je zvláštní pozornost věnována prognostickým indexům umožňujícím validní odhad prognózy, což je zásadní pro určení míry agresivity kombinované onkologické léčby při respektování paliativních principů léčby s důrazem na kvalitu života onkologického pacienta s diseminovaným onemocněním. Ve vlastní výzkumné části jsou analyzována data pacientů s mozkovou metastázou léčenou resekci a pooperační radioterapií v letech 2007–2019. Kromě tradičních výstupů jako jsou analýzy celkového přežití a lokální kontroly je na našem souboru hodnocena validita jednotlivých prognostických indexů.

V závěrečné části habilitační práce jsou formou přílohy prezentované vybrané publikace zabývající se neuroonkologií. Podstatná část dalších prací autora se zabývá problematikou primárních mozkových nádorů. Práce jsou dostupné v obvyklých databázích.

Vybrané části předkládané práce obsahují materiál, u kterého je předpoklad publikace formou samostatné práce, jedná se především o kapitolu 6 prezentující kazuistiku pacientky s dvěma rozsáhlými mozkovými metastázami. Vlastní výsledková část bude separátně publikována po aktualizaci relevantních dat (aktualizace dat přežití u nyní censorovaných pacientů k datu následné analýzy) spolu s rozšířením souboru

pacientů, který bude obsahovat také pacienty, kteří byli operováni v brněnském centru, nicméně pooperační radioterapii absolvovali na jiném pracovišti. Habilitační práce musí být řádně citována.

2. Mozkové metastázy – základní charakteristiky

2.1 Incidence

Mozkové metastázy (MM) jsou nejčastějším mozkovým nádorem dospělých. Jejich incidence je vzrůstající, nicméně její přesná hodnota není doposud známa. Podle rozsáhlých epidemiologických studií se pohybuje v rozsahu 2,8 - 14,3 na 100 000 obyvatel, přičemž poslední z těchto studií udává četnost 7 v roce 1987 a 14 v roce 2006 [1]. Tento nárůst incidence je zřejmě multifaktoriální, kdy hlavní roli hraje zlepšená komplexní onkologická terapie s delším přežitím nemocných současně s lepšími diagnostickými a zobrazovacími metodami včetně metod onkologického screeningu. Mezi základní prognostické faktory patří stav extrakraniálního onemocnění, věk a celkový výkonnostní stav pacienta, v onkologii často vyjadřovaný pomocí tzv. Karnofského indexu (Karnofsky Performance Score – KPS udávaného v rozmezí 0-100 %).

Podle typu primárního nádoru je nejčastější incidence těchto typů v sestupném pořadí: plíce, prso, kůže, ledviny a GIT [2]. Primární nádory plic jsou nejčastějším zdrojem mozkových metastáz. Z celkového počtu všech MM jsou zastoupeny v 30-60 % a vyskytují se u 17-65 % pacientů s nádorem plic. Na základě histologické klasifikace jsou nejčastěji zastoupeny malobuněčný karcinom a adenokarcinom. Medián intervalu od stanovení diagnózy primárního plicního nádoru do diagnostiky MM se pohybuje v rozmezí 2-9 měsíců kdy 91 % pacientů s primárním plicním nádorem má prokázanou MM do 1 roku od stanovení počáteční diagnózy [3]. Metastázy prsu jsou v celkovém počtu ze všech MM v 5-30 % kdy u pacientek s karcinomem prsu tento metastazuje do mozku s četností do 30 %. Medián doby od stanovení primární diagnózy do diagnostiky MM je u těchto pacientek udáván v rozmezí 2-3 let [4] Z kožních primárních nádorů je nejčastějším maligní melanom, jehož MM představují 5-21 % z jejich celkového počtu, kdy metastazuje do mozku přibližně 37 % pacientů s maligním

melanomem ve IV klinickém stadiu. K jejich výskytu dochází s mediánem 1-3 let od stanovení primární diagnózy. Typickým znakem těchto MM je jejich horší prognóza než u ostatních typů, což je pravděpodobně dáno jejich obecnou radiorezistencí a větší tendencí ke krvácivým komplikacím [5]. Metastázy do mozku u renálních karcinomů se vyskytují v 5.5-11 % a medián jejich diagnózy od stanovení primární je 1-2 roky. Kolorektální karcinom je z celkového počtu MM zastoupen 1.4–4.8 % kdy mozkovou metastázu má 10 % pacientů s kolorektálním karcinomem ve stadiu IV. Medián času do jeho diagnostiky od primární diagnózy je 2-3 let [6].

2.2 Patofyziologie MM

V procesu vzniku mozkových metastáz musí nejprve nádorové buňky opustit primární tumor a poté se cestou cévního systému tzv. hematogenně šíří do různých částí těla, včetně mozku, kde se předpokládá jejich embolizace do terminálních větví mozkových tepen, a to nejčastěji v povodí arteria cerebri media. V případě, že přestoupí hematoencefalickou bariéru, dostanou se až do mozkových cévních kapilár, kde se zachytí a proliferací zde následně vytvoří vlastní metastázu [7]. V tomto procesu hraje zásadní roli tzv. nádorové mikroprostředí tvořené buněčnou i nebuněčnou složkou [8]. Hematogenní šíření nádoru podporuje i současná invaze nádorových metastatických buněk do lymfatického systému. Pro přímou intrakraniální invazi jsou typické primární nádory kalvy a měkkých tkání, orbity a pyramidy. Další teoretické hypotézy patofyziologie MM, jako je například metastazování cestou likvorových cest, nebyly zatím potvrzeny.

V typickém případě se tedy MM nacházejí nejčastěji supratentoriálně a subkortikálně, kdy často mívají mezi sebou a povrchem mozku ještě několik milimetrů mozkové tkáně [9]. Mezi další méně častější lokalizace patří mozeček, středočárové struktury mozku, hypofýza a mozkový kmen. Z pohledu neurochirurgie je ale pohled na incidenci MM v jednotlivých lokalitách mozku zkreslen ve prospěch lokalizace do oblasti mozečku, neboť jsou pacienti s takovouto metastázou relativně častěji indikováni k neurochirurgickému výkonu. Metastáza systémového nádorového onemocnění do mozku má morfologicky i peroperačně obvykle jiný charakter než primární mozkové nádory. Má charakter té tkáně, ze které pochází a v polovině případů,

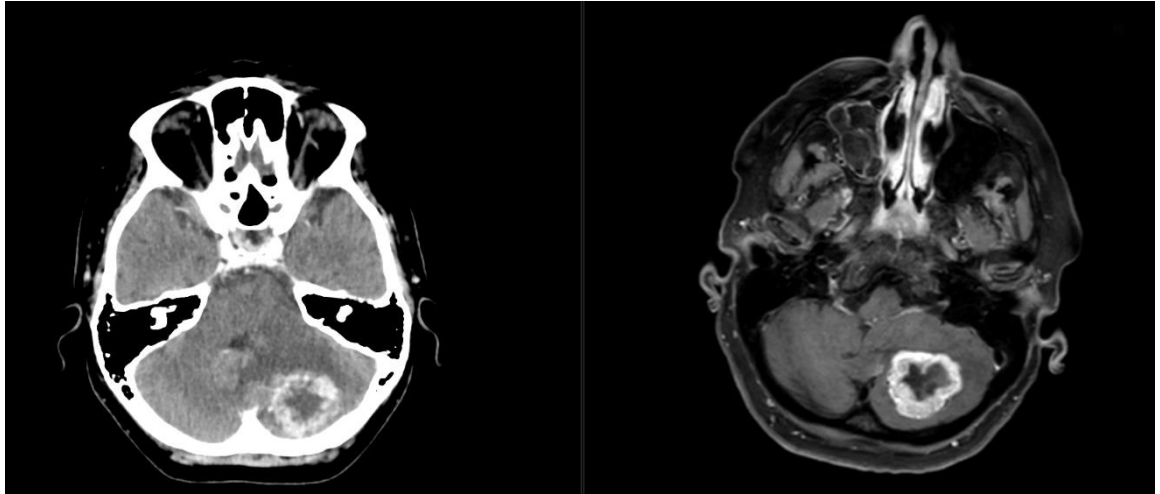
bývá ohraničená [10]. Nejasné hranice bývají v případech, kdy nádorová tkáň infiltruje okolní parenchym nebo invazivně proniká do okolí podél mozkových cév [11].

2.3 Klinický obraz mozkových metastáz

Celkový zdravotní stav pacienta s MM je výsledkem vlivu primárního nádoru a neurologických příznaků MM. Neurologické příznaky, které jsou následkem MM, se jako první symptom objevují u přibližně 15 % nemocných a v době stanovení diagnózy MM má již přes 50 % nemocných diagnostikované extrakraniální metastázy a až 60 % má aktivní primární nádor. Převážná většina MM je diagnostikována s odstupem delším než 2 měsíce od diagnózy základního onemocnění. Neurologická symptomatologie MM může být chronická a akutní, které je však méně častější. V případě akutních příznaků jde převážně o sekundární intrakraniální projevy MM, kdy se nejčastěji jedná o intracerebrální krvácení z nádorové tkáně, epileptický záchvat nebo ischemie mozkové tkáně [12]. Neurologické příznaky významnou měrou závisí na jejich intrakraniální lokalizaci. Celkové příznaky jsou převážně způsobeny nitrolební hypertenzí. Ložiskové příznaky jsou klinickým obrazem různých symptomů a syndromů odpovídajících lokalizaci intrakraniálního nádoru. Mezi nejčastější patří cefalea (50 %) a při supratentoriální lokalizaci je také velmi častý senzo-motorický deficit (40 %), poruchy řeči a kognitivních funkcí (10 %). K těmto příznakům patří i sekundární, parciální nebo generalizované epileptické záchvaty. Epileptická aktivita se vyskytuje v iniciální fázi onemocnění u 15 % nemocných s postupným zvýšením četnosti až na 40 % z nich [13]. U infratentoriálních nádorů dominují příznaky v rámci mozečkové a kmenové symptomatologie s parézami hlavových nervů. Zvýšený nitrolební tlak se nejčastěji projevuje bolestí hlavy, nauzeou a zvracením, poruchou vědomí a městnáním na očním pozadí. Při mozkové herniaci dochází k anizokorii (léze n. oculomotorius) s hemiparézou, poruchou vědomí a vitálních funkcí. Během léčby se, mimo hodnocení neurologického stavu pacienta, hodnotí také jeho celkový stav pomocí KPS a WHO Performance Status (WHO PS) s posouzením soběstačnosti pacienta a zvládnutí jeho běžných aktivit. Výsledky těchto hodnocení jsou i jedním z hlavních kritérií při určování modality onkologické terapie.

2.4 Diagnostické metody

Ke zjištění lokalizace, rozsahu a případného charakteru nádoru jsou k dispozici následující neuroradiologické zobrazovací metody. Nativní RTG vyšetření má stále svůj diagnostický význam. V neuroonkologii může poskytnout informace hlavně o kostních změnách a případné kostní destrukci provázející některé intrakraniální nádory. Výpočetní tomografie (CT) umožní nádor lokalizovat s určením jeho velikosti, struktury a vztahu nádoru k okolním strukturám. Pro lepší zobrazení lze využít kontrastní látky, která nám umožní na základě změn denzity přesněji určit hranice a rozsah patologického ložiska. CT vyšetření také umožňuje vytvoření trojrozměrných rekonstrukcí s neinvazivním zobrazením cévního systému (CT angiografie). CT je také zásadním vyšetřením při plánování radioterapie mozkových metastáz, kdy slouží k výpočtům ozařovacího plánu. Informace o tkáňové denzitě (Hounsfieldovy jednotky) jsou plánovacím systémem využity k výpočtu fyzikálních aspektů jednotlivých ozařovacích svazků. Magnetická rezonance (MR) je neinvazivní metoda, která má v současné době největší přínos a používá se nejčastěji v diagnostice mozkových nádorů [14]. Oproti CT má mnohem rozsáhlejší přínos v zobrazení morfologie a anatomie nervového systému a jeho různých patologických lézí (obr.1). Navíc se možnosti MR vyšetření poslední dekadě výrazně rozvinuly i o funkční aspekt vyšetření nervového systému. Výsledkem toho jsou nyní velmi pokročilé funkční neurozobrazovací modality, které umožňují zobrazit přímo určitou funkční oblast (fMR) např. řeč nebo zobrazení předpokládané lokalizace funkční nervové dráhy např. kortikospinálního traktu pomocí tzv. difúzní MR traktografie (MR DTI). Tyto neurozobrazovací informace o funkčních strukturách jsou velmi cenné při plánování optimální anatomické přístupové cesty k nádoru stejně tak jako naplánování postupu vlastní chirurgické resekce. Podobně jako CT umožňuje MR i neinvazivní angiografii (MRAG – MR angiografie). Digitální subtrakční angiografie (DSA) je invazivní metoda, která pomocí kontrastní látky zobrazí cévní řečiště. Provádí se u výrazně vaskularizovaných nádorů s možností případné předoperační embolizace (nádory báze lební). Je indikována také u nádorů, které jsou v těsném vztahu k důležitým cévním strukturám mozku. Pozitronová emisní tomografie (PET) přináší informace o metabolických změnách v nádorové tkáni a tím umožní i diferenciální diagnostiku k odlišení mozkového nádoru od jiných procesů (postradiační nekróza).



Obr.1. Srovnání obrazu infratentoriální MM na CT (vlevo) a na MR (vpravo)

2.5 Prognóza a prognostické faktory

Metastázy do mozku představují velice heterogenní skupinu nádorů s rozdílnými biologickými vlastnostmi a s různou odpovědí na jejich léčbu, a tedy různou délkou přežití. Střední doba přežití pacientů s MM je i přes veškeré pokroky v posledních desetiletích nadále špatná a téměř polovina těchto pacientů umírá v horizontu několika měsíců buď na zhoršující se systémové onemocnění s multiorgánovým selháním, nebo na intrakraniální progresi [14]. Mezi pozitivní prognostické faktory patří: dobrý celkový stav (KPS) (většinou udávanou hraniční hodnotou je $KPS > 70$, což je určitá hranice soběstačnosti), dobrý neurologický stav, nižší věk, kontrolovaný primární nádor, absence extrakraniálních metastáz, přítomnost solitární MM, delší interval mezi diagnózou primárního nádoru a vzniku MM [15]. Je třeba brát v úvahu i fakt, že KPS předoperačně může být ovlivněno reverzibilními patologickými podmínkami (edém mozku, nitrolební hypertenze, neurologický deficit). Na základě těchto faktorů významně ovlivňujících celkovou prognózu pacienta bylo vytvořeno několik hodnotících systémů (tab. 1). Jeden z nejznámějších prognostických ukazatelů je tzv. RPA (Recursive Partitioning Analysis) (tab. 2), GPA (Graded Prognostic Assessment) (tab. 3) nebo DS-GPA (Disease specific – Graded Prognostic Assessment) (tab. 4). Prognostické škály mají také důležitou roli v selekci, stratifikaci a též v případné randomizaci v rámci klinických studií [16]. Specifický index pouze pro chirurgické pacienty neexistuje. Slabinou prognostických skórovacích systémů je, že není brán v potaz neurologický stav pacienta a výsledek neuropatologického vyšetření (kromě DS-

GPA). Neurologickým stavem po operaci metastáz se zabývali Schödel et al. U většiny pacientů došlo současně při nízké mortalitě a morbiditě k signifikantnímu zlepšení neurologického stavu nezávisle na RPA klasifikaci [17]. Leptomeningeální diseminace má velmi špatnou prognózu pro nedostatek jejích léčebných možností [18].

V současnosti je každodenní používání uvedených prognostických indexů usnadněno vývojem online dostupných aplikací, umožňujících rychlý odhad mediánu přežití konkrétního pacienta po anonymním zadání relevantních klinických údajů. Výhodou takovýchto aplikací je, mimo jiné, jejich průběžná aktualizace, reflektující nové stratifikační faktory. Příkladem můžou být MM maligního melanomu, kdy se liší prognóza dle přítomnosti mutace BRAF V600E znamenající možnou indikaci cílené (biologické) léčby. Nejčastěji používanou aplikací je nástroj vyvinutý skupinou autorů DS-GPA, dostupnou na <https://brainmetgpa.com/>. Poslední aktualizace je spojená s uvedením tzv. Eligibility Quotient na konci roku 2020 [19]. Jde o výpočet pravděpodobnosti přežití dalších 12 měsíců ode dne provedení odhadu přežití. To je důležité při event. zařazování pacientů s MM do nových klinických studií zabývajících se moderní onkologickou léčbou, včetně imunoterapie. Historicky jsou pacienti s MM z těchto studií vyřazeni, mimo jiné z důvodu obavy, že by obecně velmi krátké přežití pacientů s MM mohlo maskovat jinak přítomný efekt studovaného léčiva. Autoři diskutovaného aktualizovaného prognostického indexu doporučují zařazování pacientů s MM v případě Eligibility Quotientu nad 0,5, tedy pokud je pravděpodobnost přežití dalších dvanácti měsíců větší než 50 %.

2.6 Solitární, mnohočetné a rekurentní metastázy

Pacienti se solitární MM jsou nejlepšími kandidáty pro chirurgické řešení (tab. 5). Optimální indikací jsou operace pacientů mladšího věku s objemnou solitární MM, která má průměr > 3 cm průměru na MR vyšetření se stabilizovaným základním onemocněním nebo neznámým primárním zdrojem. U malé solitární MM lze jako o alternativní modalitě léčby uvažovat i o SRS, případně FSRT a to zvláště u starších pacientů a také u těch, kde je známo primární nádorové origo [20]. Pokud jsou ale tyto MM současně doprovázeny výrazným kolaterálním edémem a expanzivitou, pak je pro ně vhodnější operační řešení.

Role chirurgické resekce u vícečetných MM je kontroverzní a neexistují pro ni ve vztahu k evidence based medicine doposud žádné výsledky randomizovaných studií (tab. 6) [21]. Podle Paeka et al. chirurgická resekce dominantní MM při celkovém počtu dvou nebo tří MM společně s WBRT má srovnatelně stejnou dobu přežití jako u solitární MM [22]. Ke shodnému OS (OS - overall survival) u pacientů s mnohočetnými MM (s maximem jejich počtu 3) v délce 14 měsíců jako u pacientů po chirurgické resekci solitární MM dospěla také práce Bindala et al. [23]. Zásadní rozdíl v OS u pacientů se solitární a vícečetnými MM nebyl shledán také v dalších studiích. Práce zaměřená na porovnání nejen OS ale také na počet pooperačních komplikací, neprokázala u mnohočetných MM (v počtu 1-3) rozdíl oproti pacientům s chirurgickou resekci solitární MM [24]. Při indikaci operačního řešení hraje roli také anatomická lokalizace MM, jejich dosažitelnost v rámci jednoho operačního přístupu nebo naopak nutnost provést více kraniotomií. Pokud se rozhodneme odstranit např. dvě od sebe vzdálené MM ze dvou kraniotomií, je nutné naplánovat, zda výkony provedeme v rámci jednoho operačního výkonu, nebo s odstupem v rámci jedné hospitalizace (viz kazuistika prezentovaná na konci této práce). Pak je otázkou, zda v některých případech není na místě dvoudobá operace. To nám umožní posoudit aktuální klinický stav pacienta po předchozím operačním výkonu a rozhodnout o správnosti indikace dalšího, méně urgentního operačního výkonu, nebo případně zvolit jako další krok jinou modalitu léčby, kdy v úvahu přichází SRS, případně FSRT [25]. Vždy musíme zvažovat nejen anatomické – technické aspekty operačního řešení, ale také aktuální celkový a neurologický stav pacienta. Další možností terapie je primárně indikace kombinovaného postupu, tj. nejprve chirurgické odstranění větší MM s následnou SRS určenou pro menší nebo obtížně chirurgicky přístupné MM [26]. Vícečetné MM kdy většina z nich je s velikostí o průměru > 3 cm jsou považovány převážně za chirurgicky obtížněji řešitelné [27].

Přestože operační léčba jako možnost první volby u recidivujících MM bývá spojena se zlepšením OS, je stále potřeba při její indikaci zvažovat předoperační KPS, věk, rozsah základního onemocnění extrakraniálně a časový interval mezi operací a poslední RT [28]. Význam chirurgického řešení recidivujících MM pacientů nad 65 let je nejistý, stejně tak v případě, že časový interval mezi poslední RT a operací je kratší než 3 měsíce. Podle práce Obermuellera et al. z roku 2014 se ukazuje, že chirurgická resekce recidivujících MM bez ohledu na to, zda jsou ve funkční, nebo afunkční oblasti,

vede k vyššímu riziku pooperačního neurologického deficitu [29]. Současným trendem je preference individualizované léčby na základě posouzení celkového a neurologického stavu pacienta, rozsahu jeho onkologického onemocnění, typu primárního nádoru, anatomické lokalizaci, objemu a počtu MM. Roli také hraje, zda jde o lokální recidivu MM nebo o recidivu lokalizovanou v jiném místě než při primární operaci. Obecně je reoperace zvažována u pacientů s chirurgicky dobře přístupnou lézí, u pacientů mladšího věku, v dobrém klinickém stavu se stabilním extrakraniálním onemocněním a s recidivou po více jak 6 měsících [30].

3. Role chirurgie a radioterapie v komplexní terapii mozkových metastáz

Chirurgické řešení v rámci komplexní onkologické terapie MM má stále svoji nezastupitelnou roli, která je i dána s ohledem na různé limity možností radioterapie a chemoterapie. Tato práce se věnuje kombinaci operačního řešení MM s radioterapií (RT) a to s všemi jejími dostupnými modalitami: stereotaktickou radiochirurgií (SRS), frakcionovanou stereotaktickou radioterapií (FSRT) a radioterapií celého mozku (WBRT, případně speciální varianty WBRT, jak diskutováno níže). Jsou v ní hodnoceny výsledky této kombinované terapie v Neuroonkologickém centru Brno - MOÚ v rámci Neuroonkologické sekce ČOS JEP.

3.1 Zahájení terapie nově diagnostikovaných MM

Na základě několika retrospektivních studií fáze III věnovaných otázce zahájení terapie MM v první linii chirurgickou léčbou nebo RT bylo prokázáno, že přes rozdílné spektrum primárních karcinomů iniciální chirurgické řešení vede k významnému nebo téměř významnému zlepšení OS nemocných ve srovnání s WBRT nebo SRS [31-36]. Tyto studie byly rozděleny mezi práce se zaměřením na solitární MM [31] a mnohočetné MM [32]. V těchto pracích byli pacienti iniciálně léčeni pouze operačně [33], nebo v kombinaci operace a RT. Kombinace operace a RT zahrnovala WBRT [34] a SRS [35] nebo vzájemné kombinace těchto modalit [36]. Několik retrospektivních studií fáze III se zaměřilo na faktory ovlivňující výsledný efekt iniciálního operačního

řešení, kdy nízký KPS, který byl spojen se špatnou prognózou [37]. Na základě zhodnocení těchto výsledků je stále platné doporučení Kalkanise et al. z roku 2010 [38] kdy kombinace iniciálního operačního řešení s následnou WBRT je lepší způsob léčby než WBRT samotná. Chirurgická léčba v kombinaci se SRS byla v několika studiích prokázána také jako lepší řešení než SRS samotná [39]. Doposud nejsou jednoznačná doporučení pro prokázání výhod samotného operačního řešení oproti SRS, stejně tak jako operační řešení a WBRT oproti samotné SRS. Stejně tak nejsou jednoznačně prokázány výhody jednotlivých kombinací léčby a to operační řešení a SRS, SRS a WBRT a operace a SRS a WBRT [40]. Na základě dosavadních studií se v současnosti preferuje v pooperační radioterapii cílené ozáření na oblast lůžka po resekci, ať už v rámci jednorázového ozáření (SRS), nebo v rámci frakcionované cílené stereotaktické radioterapie (FSRT).

3.2 Chirurgická terapie

Cílem chirurgické terapie je hlavně zlepšení kvality života, a to pozitivním ovlivněním neurologického deficitu současně s prodloužením doby do progresu (PFS-progression free survival), případně prodloužením OS a snížením mortality sekundárně související s mozkovým postižením. Přestože se jedná ze všech modalit komplexní onkologické terapie o nejvíce invazivní metodu, jejím pozitivním výsledkem je exstirpace nádorových hmot současně s redukcí jejího tlakového působení na okolní tkáň s uvolněním komprimovaných nervových struktur včetně funkčních oblastí mozku. Mezi další její pozitivní sekundární efekty patří restaurace fyziologické cirkulace mozkomíšního moku, a to zejména u MM lokalizovaných v zadní jámě lební, snížení nitrolební hypertenze, snížení epileptické aktivity mozku a redukcí mozkového edému, což může mít mimo intrakraniální i další pozitivní efekt, a to snížení dávek farmakoterapie kortikoidy indikovaných v terapii mozkového edému. V neposlední řadě je operační řešení nezbytné k získání nádorovou tkáň k následnému neuropatologickému vyšetření, které je důležité nejen v případech kdy není před operací známa histopatologie primárního nádoru, případně se jedná o *primum ignotum*, ale je důležité také v případě již známého primárního onemocnění. V současnosti se totiž popisována výrazná genetická diverzifikace genomového profilu metastázy a původního primárního tumoru. Aktuální informace o molekulárním profilu metastatické choroby je zásadní pro vedení další onkologické léčby a může zásadním způsobem přispět

k validnímu odhadu další prognózy pacienta. To je důležité pro určení míry agresivity další onkologické léčby v souladu s dalšími preferencemi pacienta (shared informed decision making). Takovýto přístup je důležitý především u pacientů po absolvování operace MM, neboť se, obecně, jedná o podskupinu pacientů s MM, kteří mají perspektivu delšího celkového přežití. Obzvláště u této podskupiny pacientů je tak nutná individualizace prognostických indexů, které zatím nejsou v současnosti příliš cílené na kohortu pacientů po metastazektomii (unmet clinical need). Touto problematikou se zabývá v současnosti probíhající studie naší neuroonkologické skupiny (AZV projekt – Rozšíření současných prognostických skórovacích systémů u mozkových metastáz o mikroRNA profilování s cílem individualizace pooperační péče.

3.2.1 Indikace operace

Při vlastní indikaci operačního řešení pro MM zohledňujeme současně několik faktorů: počet a velikost MM, jejich morfologii a anatomickou lokalizaci, a to hlavně s ohledem na vztah k elokventním (funkčně důležitým) oblastem mozku. Tyto informace získáme zejména z neurozobrazovacích metod, kdy dominantní metodou v neuroonkologii je MR. Mezi další faktory, které hrají zásadní roli v indikaci operačního řešení patří neurologický a celkového stavu pacienta (KPS) a také stav jeho základního onkologického onemocnění. Chirurgická resekce je doporučována především pro pacienty se solitární MM v anatomicky přístupné lokalizaci bez přímého vztahu k elokventním oblastem mozku, zejména pokud je MM velká a působí sekundárně kompresivně na okolní nervové struktury nebo pokud způsobuje obstrukční hydrocefalus. Operace je indikována, pokud pacient v dobrém klinickém stavu s nepřítomným nebo stabilním systémovým onemocněním s předpokládanou dobou přežití 3 a více měsíců a také je schopen výkonu v celkové anestézii [41]. Operační řešení je indikováno také u pacientů s rychle progredujícím neurologickým stavem v rámci akutně dekompenzované hypertenze, kde je předpoklad pooperačního zlepšení neurologického a celkového stavu. I při splnění odpovídajících kritérií tak operační resekce není obecně doporučována u relativně radiosenzitivních tumorů, jakými jsou germinální tumory, malobuněčný karcinom plic, leukémie nebo lymfomy [21]. Naopak u světlobuněčného renálního karcinomu (dříve zvaného Grawitzův tumor), u maligního melanomu, nebo u sarkomů je exstirpace MM prakticky jedinou efektivní možností léčby. Jedná se totiž o onemocnění obecně chemo- i radiorezistentní.

3.2.2 Kontraindikace operace

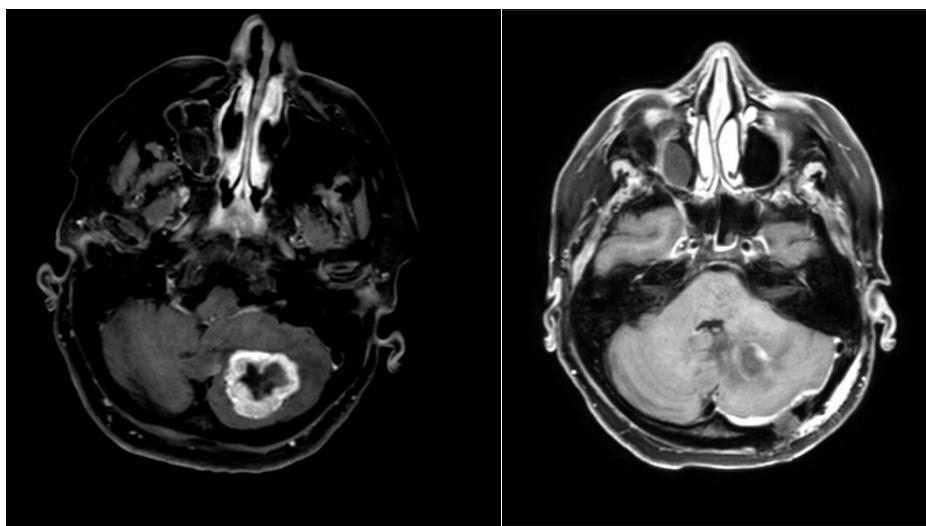
Kontraindikací chirurgické terapie je přítomnost progredujícího onkologického onemocnění současně se špatnou prognózou, přítomnost mnohočetných MM (většinou se udává jako 4 a více), špatný klinický stav (KPS) bez předpokladu jeho zlepšení po operaci nebo nepříznivá a vysoce riziková anatomická lokalizace MM (mozkový kmen, bazální ganglia a talamus). V těchto lokalizacích při nejednoznačném morfologickém nálezu na MR může být indikována např. stereotaktická biopsie (např. z talamu) nebo i otevřená biopsie (např. z oblasti mozkového kmene) [42]. Existence extracerebrálních metastáz nemusí být jednoznačnou kontraindikací operace, pokud je jejich přítomnost známa před operačním řešením MM a jsou stabilní. V této souvislosti je nutné zdůraznit význam multioborového pojetí léčby, kdy lze správnou indikaci operace provést pouze ve spolupráci s klinickým onkologem, který může pomoci určit dynamiku extrakraniálního onemocnění včetně možností další systémové terapie.

Relativně rychle progredující neurologický deficit s poruchou vědomí nemusejí znamenat kontraindikaci operační léčby MM a jejich resekce může být v tomto případě život zachraňujícím výkonem. Akutní operace může být indikována také např. u sekundárního intracerebrálního krvácení z MM, které je nejčastější u maligních melanomů nebo světlobuněčného, konvenčního, renálního karcinomu [43]. Některé práce ukazují na horší výsledky operací u pacientů, kteří měli před operací výraznější neurologický deficit [41]. V případě synchronní diagnózy MM a primárního tumoru lze u většiny pacientů předpokládat, že jsou většinou akutněji ohroženi mozkovou lézí. Operaci v těchto případech indikujeme pouze za předpokladu, že po ní bude následovat další onkologická léčba. U pacientů s onkologickou anamnézou nemusí být vždy zjištěná léze mozku MM, ale může se jednat o primární mozkový nádor, popřípadě o neonkologickou diagnózu.

3.2.3 Operační technika

Z chirurgického anatomického hlediska je u MM výhodou jejich relativní ohraničenost k okolní mozkové tkáni. Vlastní operační přístup musí především respektovat její anatomické uložení. Základním cílem chirurgického postupu je maximálně možná resekce nádoru hodnocená na základě kontrolního pooperačního MR

bez poškození funkčně důležitých oblastí mozku. Pro hodnocení rozsahu chirurgické resekce – Extent of Resection (EOR), na základě časně pooperační MR kontroly do 72 hodin jsou v současné době používány tyto stupně: a) Radikální, radiologicky totální resekce – Gross Total Resection (GTR). Ta je definována úplným odstraněním celé MM bez nepřítomnosti postkontrastního syčení v operační oblasti na pooperačním MR vyšetření (obr.2).



Obr. 2. Infratentoriální MM na MR vyšetření před operací (vlevo) a po GTR (vpravo)

Modalitou GTR je supramarginální resekce – zde je GTR rozšířena o resekci bezpečnostního lemu přibližně 3 mm okolní mozkové tkáně po obvodu MM. b) Subtotální resekce – Subtotal Resection (STR) charakterizována residuem na kontrolním pooperačním MR vyšetření. Odlišným operačním přístupem je stereotaktická biopsie – ta je indikována u nádorů uložených v hlubokých strukturách mozku nebo ve funkčně důležitých oblastech mozku [42]. Získaný biologický materiál z těchto operačních postupů je nezbytný k určení definitivní neuropatologické diagnózy a k jeho molekulárně genetickému vyšetření. Vlastní exstirpaci MM provádíme, pokud možno metodou „en bloc“ resekce s využitím gliální pseudokapsuly. Výhodnost tohoto postupu prokázalo i několik prací, kdy tento postup umožňuje dosažení kompletní resekce, minimalizuje riziko sekundární diseminace nádorových buněk, zlepšuje OS se snížením míry lokálních pooperačních komplikací [44]. Druhou možností je tzv. piecemeal resekce (po částech). Ta je používána hlavně u MM v těžko anatomicky přístupných oblastech a v blízkosti elokventních zón kde nelze spolehlivě použít „en bloc“ resekci. Součástí tohoto postupu je i peroperační tzv. vnitřní dekomprese tumoru.

Pro tento postup je velmi přínosné peroperační použití UZ aspirátor (CUSA). U tohoto postupu bylo prokázáno vyšší riziko sekundární pooperační leptomeningeální diseminace nádorových buněk [45]. Práce Patel et al. se věnovala dosaženému objemu resekované MM, kdy při blokové resekci je dosaženo, podle předpokladu, celkově menšího objemu nádoru než při jeho resekci po částech. Mimo operační způsob exstirpace MM je pozornost věnována i rozdílu mezi radikální (GTR) a subtotální resekci (STR). Při jejich porovnání pro GTR hovoří lepší medián OS a interval PFS [46]. V práci Lee et al. Bylo při GTR zjištěno lepší OS u pacientů s KPS ≥ 70 a ve věku <65 let s kontrolovaným základním onemocněním a bez extrakraniálních metastáz. K významnému zlepšení mediánu OS došlo ve skupině pacientů léčených kombinací GTR+SRS (14,1 měsíců) oproti skupině pacientů léčených kombinací modalit STR+SRS (7,1 měsíců) nebo samotnou SRS (6,9 měsíce) [47]. V rámci GTR se doporučuje, pokud to umožní anatomická situace, tzv. mikroskopická GTR s bezpečnostním lem, která je spojena s lepší lokální kontrolou a nižším počtem lokálních recidiv, ale bez pozitivního vlivu na OS [48]. Celkově lze shrnout, že snahou při exstirpaci MM by měla být GTR provedená operační technikou en bloc pokud to umožňují její anatomická lokalizace. K maximálně možné a bezpečné chirurgické resekci nám napomáhají nové technologie, zobrazovací a funkční metody (obr.3). Jejich různé kombinace při přípravě k operačnímu výkonu a během operace v rámci tzv. multimodálního přístupu jsou nyní hlavním trendem v neuroonkologické chirurgii s cílem dosažení maximálně možné a bezpečné resekce s potenciálním přínosem pro dosažení personalizované léčebné strategie [49].

Obr.3. MR traktografie zobrazující anatomický vztah optické (zelená) a pyramidové (modrá) dráhy k metastatickému ložisku při plánování operačního výkonu

1/ *Bezrámová stereotaktická navigace* (frame less navigation) je systém umožňující zaznamenání polohy pracovního nástroje v operačním poli a jeho zobrazení na obrazovce do předoperačního MR vyšetření pacienta. Bezrámová navigace je tak neocenitelným pomocníkem při hledání drobných lézí, při orientaci v anatomicky členitém terénu v blízkosti snadno zranitelných struktur a při hledání optimálního operačního přístupu [49].

2/ *Peroperační neurofyziologické monitorace* (intraoperative stimulation mapping - ISM). Jejím smyslem je minimalizovat neurologický deficit vzniklý v důsledku operačního zásahu. Cílem monitorace je zachytit funkční změny v mozku, míše a periferních nervech dříve, než dojde k ireverzibilním strukturálním změnám. Peroperační monitoring je užitečný v lokalizaci anatomických struktur, funkčních oblastí mozku a lokalizaci hlavových nervů. Zlepšená orientace v anatomických a funkčních strukturách konkrétního pacienta pak usnadňuje operační výkon. Nejčastěji se monitorují tyto evokované potenciály: somatosenzorické evokované potenciály (SSEP), motorické evokované potenciály (MEP) a nativní elektromyografický záznam (EMG). V současné době je ISM standardem u všech operací souvisejících s eloquentními oblastmi mozku [50]. Pomocí systému ISM může být maximalizován rozsah EOR současně se snížením četnosti a závažnosti nově vzniklých neurologických deficitů po operacích nádorů mozku (obr.4).

Obr. 4. Peroperační neurofyziologické monitorace (intraoperative stimulation mapping - ISM).

3/ *Awake craniotomy* (awake craniotomy - AC) je chirurgická a anestetická technika, která umožňuje identifikaci eloquentních oblastí u nádorů lokalizovaných v kortikální a subkortikální oblasti. Díky konceptu mozkové plasticity může dojít k posunu těchto funkčních oblastí, což má za následek tu skutečnost, že jejich lokalizace zcela neodpovídá jejich neuroradiologickému zobrazení (MR, fMR) nebo předpokládané anatomické lokalizaci. Současné ISM systémy se používají mimo AC při celkové anestezii, avšak jejich citlivost je přece jen nižší než monitoring bezprostředních reakcí pacienta při vědomí. Zejména při operacích v řečových oblastech kůry je AC nenahraditelná. AC byla nejprve indikována pro nízkostupňové gliomy v oblasti dominantního temporálního laloku a v oblasti motorické kůry. Dnes se tyto indikace rozšiřují mimo gliomy také na MM v uvedených lokalizacích. Vedle správné indikace je další podmínkou úspěšné operace plně spolupracující pacient. Proto je nutné indikovat pouze pacienty, kteří jsou před operací bez vážnějšího neurologického deficitu. Využití AC v operační léčbě MM se věnuje práce Chua et al. která shrnula dosavadní publikované zkušenosti. GTR bylo dosaženo u 61 % pacientů, supramarginální resekce u 32% a STR u 7 % pacientů. V časném pooperačním období došlo u 73 % pacientů ke zlepšení neurologické symptomatologie a u 27 % ke zhoršení, které bylo převážně reverzibilní. V dlouhodobém časovém intervalu nad 3 měsíce od operace došlo ke zlepšení neurologických příznaků až u 96 % pacientů [51]. V současné době se zvyšuje zájem o využití této operační techniky také v chirurgii MM s možností pozitivního ovlivnění pooperačního neurologického stavu nemocných.

Další uvedené technologie, přestože se standardně používají v neuroonkologii, a to hlavně při operacích gliomů, zatím nejsou v operační léčbě MM doposud tak široce rozšířené a jsou zde uvedeny pro úplnost přehledu těchto dostupných modalit.

4/ *Fluorescence guided surgery* (Fluorescence guided surgery-FGS) je metoda, kdy při resekci nádoru napomáhá a zlepšuje jeho vizualizaci perorálně podaná kyselina 5-aminolevulinové (5-ALA) - Gliolan, a to pomocí peroperační fluorescence v kombinaci s vlnovou délkou 375–475 nm světla operačního mikroskopu. Vizualizace přítomnosti vitálních nádorových buněk v resekční ploše a v reálném čase umožňuje chirurgovi FGS a okamžitou zpětnou vazbu k posouzení rozsahu a efektu resekce [52].

5/ *Intraoperační magnetická rezonance* (intraoperative MRI – iMRI) je peroperační zobrazovací systém používaný od 90 let, který umožňuje získání radiologického obrazu v reálném čase v průběhu chirurgického zákroku, což umožňuje operátorovi vyhodnotit, zda bylo dosaženo maximálně možné resekce před uzavřením chirurgického pole. V chirurgii mozkových nádorů iMRI zlepšuje kontrolu jejich resekce a poskytuje MR zobrazením v reálném čase také zpětnou vazbu o rozsahu resekce a aktuální anatomické situaci během operace [53]. Nevýhodou iMRI jsou její poměrně vysoké finanční náklady

6/ *Intraoperační ultrazvuk* (intraoperative ultrasound –iUS) byl poprvé popsán jako potenciální nástroj pro navigovanou resekci intrakraniálních nádorů v 80. letech. Od té doby je stále široce využíván pro jeho peroperační zobrazení v reálném čase, bezpečnost, snadnou manipulaci na operačním sále a v neposlední řadě i pro výrazně nižší pořizovací náklady než v případě iMRI. Během operace je možno opakovaně provádět iUS vyšetření, aniž by to významně prodloužilo její celkovou dobu. Výhodná je jeho integrace s neuronavigačním systémem a ISM [54]. Mimo využití při operacích s resekci nádoru je užíván i k iUS navigované stereobiopsii. Metoda iUS zlepšuje anatomickou orientaci a bezpečnost během operace, podílí se nezanedbatelnou mírou na rozsahu resekce, a tím zlepšuje i celkově dosažené výsledky při operacích.

Práce Kiesel et al. (2020) věnující se využití zde uvedených technologií při operacích MM dokládá jejich četnost použití při chirurgické resekci: neuronavigace (75%), ISM (46,7%), AC (35%), iUS (32,5%), FGS (19,2%), iMRI (7,5%) a iCT (2,5%) [55].

3.2.4 Komplikace spojené s operačním řešením

Chirurgická mortalita u pacientů operovaných pro MM je do 2 %. [22]. Chirurgická morbidita se dělí na neurologické komplikace (např. hemiparéza, fatická porucha apod.), regionální komplikace (hematom v ráně, infekce, likvorová píštěl aj.) a systémové komplikace (pneumonie, sepse, hluboká žilní trombóza, plicní embolie aj.). V komplexní práci Sawaya et al. jsou tyto komplikace klasifikovány jako závažné, pokud trvají déle než 30 dní nebo vyžadují agresivní léčbu z důvodu život ohrožujícího

stavu. Závažné neurologické, regionální a systémové komplikace se v této práci objevily v 6, resp. 3 % případů. Neurologických komplikací bylo podle předpokladu tím více, čím blíže se MM nacházela elokventní oblasti, nicméně závažných neurologických komplikací při lokalizaci MM i v těchto oblastech bylo relativně málo (10 %). Výskyt komplikací napříč jejich celým spektrem typu se zvyšoval s vyšším věkem, nižším KPS a s blízkostí elokventní oblasti. Pacienti nad 65 let, KPS pod 50 % a s tumorem v elokventní oblasti měli riziko komplikací 23 % [56]. Standardně se pooperačně provádí vyšetření zobrazovací metodou k určení rozsahu resekce a vyloučení případných pooperačních komplikací. Kamp et al. preferují časnou pooperační kontrolu pomocí MR, která v jejich studii prokázala reziduum MM až ve 20 % případů [57].

3.3 Radioterapie

3.3.1 Úvod do radioterapie

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). Některé obecné aspekty praktické radioterapie jsou nutné k pochopení speciálních technik radiochirurgie a frakcionované stereotaktické radioterapie, proto jsou tradiční součástí edukačních textů cílených pro širokou neurochirurgickou obec zabývající se problematikou mozkových metastáz. Příkladem je naše společná práce brněnských autorů, která je zdrojem některých dalších částí tohoto textu, které jsou úvodem ke kapitole věnované stereotaktické radioterapii [58].

Prvním krokem při současném plánování radioterapie pomocí nejrozšířenějších lineárních urychlovačů je provedení tzv. plánovacího CT, které je provedeno v poloze, ve které bude pacient ležet na ozařovacím stole při následném samotném ozařování. Tato poloha musí být ze své podstaty reprodukovatelná, což je zásadní především u technik používajících vysoké dávky záření. Stabilita a reprodukovatelnost je zajištěna použitím nejrůznějších fixačních systémů a masek, které se odlišují nejen složitostí přípravy (za event. nutné přítomnosti neurochirurga v případě invazivních fixačních rámců), ale především ve svojí přesnosti (vyjádřené reprodukovatelností polohy pacienta). Použití invazivní rámcové fixace bylo po dlouhou dobu nutným předpokladem

provedení SRS, v současné době se již dává přednost tzv. frame-less postupům [59]. Jejich přesnost je srovnatelná s rámovými fixačními systémy za předpokladu využívání dalších akcesorních nástrojů pro verifikaci a optimalizaci ozařovací polohy na daném radioterapeutickém pracovišti (možnost verifikačního CT snímkování v průběhu ozařování).

Dalším nutným krokem v plánování cílené radioterapie je provedení MR zobrazení, které je následně fúzováno za asistence radiologa nebo neurochirurga s plánovacím CT. Především v případech plánování pooperační radioterapie je role neurochirurga v koregistraci jednotlivých obrazů nezastupitelná.

Radiační onkolog zakreslí ve spolupráci s neurochirurgem a s využitím speciálních plánovacích softwarů jednotlivé kritické orgány a cílové struktury (metastázy, event. pooperační kavity) a dále určí předepsanou dávku záření. Pro konturování jsou využívány jak MR, tak CT snímky. K určeným cílovým objemům je vždy nutné přidat tzv. bezpečnostní lem ke korekci všech nejistot a nepřesností. Tento lem zohledňuje mimo jiné přesnost fixace a nastavení na ozařovnách. Při každém ozáření musí totiž na ozařovně pacient zaujmout stejnou polohu, v jaké ležel na plánovacím CT (pomocí kterého byl ozařovací plán připraven). Při SRS je tento lem minimalizován často až na 1 mm a je tedy nutné použít dokonalejší fixační systémy, případně dříve rutinně používanou invazivní rámovou fixaci připevněnou do kalvy [59].

Po zakreslení všech cílových orgánů a okolních kritických struktur připravuje radiologický fyzik samotný ozařovací plán, kdy definuje např. jaká je použita energie ionizujícího záření, z jakých směrů bude vstupovat záření do hlavy pacienta a mnoho dalších fyzikálních charakteristik. Cílem je, aby byly co nejvíce dodrženy parametry předepsané dávky (např. aby 95 % cílového objemu obdrželo alespoň 95 % předepsané dávky) a současně aby byly dodrženy toleranční dávky na kritické orgány.

Pod dlouhou dobu bylo celomozkové ozáření (whole brain radiotherapy - WBRT) jedinou radioterapeutickou technikou při ozařování mozkových metastáz. Pouze malá část pacientů byla indikována k cíleném radiochirurgickému ozáření pomocí Lekselova gamanože. Teprve v posledních letech se objevuje víc randomizovaných studií potvrzujících superioritu jiných postupů [60]. V každodenní radioterapeutické praxi jsou ale možnosti radioterapie u konkrétního pacienta dány mimo jiné také technickým vybavením daného pracoviště.

3.3.2 Základy stereotaktické radiochirurgie a radioterapie

V následujícím textu bude věnována samostatná část speciálním technikám cílené radioterapie se zdůrazněním multidisciplinárního přístupu, kdy je optimální léčby dosaženo vzájemnou spoluprací odborníků na léčbu ionizujícím zářením (radiačních onkologů) a odborníků na lokální léčbu mozkových lézí (neurochirurgů). S vývojem ozařovacích technik a dostupností fixačních systémů bez nutnosti instalace invazivního fixačního rámu klesá na významu role neurochirurga jakožto nositele expertízy pro praktické přímé provedení cílené stereotaktické radioterapie. Naopak stoupá role neurochirurga v procesu plánování radioterapie, kdy hraje klíčovou roli při konstrukci cílových objemů v pooperační radioterapii na oblast poresekční kavity, v interpretaci pooperačních nálezů na magnetické rezonanci apod. Do budoucna lze očekávat, že role neurochirurga v cílené radioterapii ještě dále vzroste se zaváděním technik předoperační stereotaktické radioterapie, které jsou v současnosti předmětem mnohých probíhajících klinických studií.

Jako radiochirurgie (stereotactic radiosurgery – SRS) se definuje jednorázové, precizně fokusované, ozáření cílového objemu vysokou dávkou ionizujícího záření (až do dávek 20-24 Gy). Aby bylo možné bezpečné provedení této procedury, musí být v průběhu SRS aplikovány pokročilé systémy plánování i provedení radioterapie, které nejsou při „běžném“ ozařování obvyklými dávkami okolo 2 Gy nutné. Příkladem je již zmíněná přesnost fixace, dále možnost online verifikace polohy pacienta a její optimalizace pomocí robotického stolu a další speciální aspekty jako je třeba technologie podporující svazky FFF (Flatening Filter Free), tedy možnost ozařování bez homogenizačního filtru a tím výrazné zvýšení dávkového příkonu, zkrácení ozařovacího času, a především ozařování s velmi prudkým spádem dávky do okolí. Příkladem dávkového předpisu u SRS je dávka 1x21 Gy. Toho typu ozáření je dosaženo využitím několika možných ozařovacích systémů, které se v průběhu let postupně vyvíjely a které se postupně stávají standardní součástí přístrojového portfolia mnohých radioterapeutických pracovišť. Příkladem je využití tradičního Leksellova gama nože, nebo čím dál více rozšířených speciálních lineárních urychlovačů [58].

Jako frakcionovaná stereotaktická radioterapie (FSRT) se definuje ozařování s využitím výše uvedených principů SRS (přesnost nastavení, FFF svazky, atd.), které ovšem probíhá v několika málo dávkách, typicky ve 3-5 frakcích. Tato technika je umožněna právě zavedením neinvazivních fixačních systémů, které umožňují ozáření

v několika dnech, které by jinak nebylo možné v případě invazivně nasazeného fixačního rámu. S výhodou se technika FSRT využívá u lézí větší velikosti, typicky nad 2-3 cm v průměru, nebo v případě ozařování vícero ložisek najednou. Využívá se také v případě, kdy je MM v blízkosti funkčně důležitých struktur. Příkladem dávkového předpisu u FSRT je dávka 3x8 Gy, nebo 5x5 Gy. S využitím lineárních urychlovačů lze ozářit několik lézí najednou, přičemž jedna frakce trvá méně jak 15 minut, což by bylo v případě ozařování pomocí Leksellova gama nože nereálné [58].

V případě nutnosti ozařování ještě větších objemů tkáně (typicky po operaci rozsáhlé metastázy široce naléhající na tvrdou plenu mozkovou (dura mater) - viz kazuistika prezentovaná na konci této práce) je s výhodou používána klasická frakcionace známá z tradiční techniky WBRT, kdy se používá dávka 10x3 Gy. Při cíleném ozařování (byť na větší objem tkáně) lze v takovém případě individuálně navyšovat dávku záření, kdy je typickým dávkovým předpisem 12x3 Gy. U takového typu ozařování již ale není bezpodmínečně nutné využívat principy stereotaxe, termín FSRT se již tedy pro tento typ ozařování nepoužívá. Hovoříme pak o cílené frakcionované radioterapii.

Pojem „**stereotaxe**“ je v souvislosti s tzv. stereotaktickou radioterapií používán nyní v podstatě z historických důvodů. Obecně platí, že při použití vysokých dávek záření je obzvláště nutná přesná lokalizace cílového objemu. Moderní technologie používané v současnosti k verifikaci polohy pacienta přímo na ozařovně (např. možnost CT snímkování, případně možnost korekce polohy pomocí robotického stolu s šesti stupni volnosti) nebyly v padesátých letech, kdy začala být rozvíjena technologie stereotaktické radioterapie, dostupné. V té době nebyla vynalezena ještě výpočetní tomografie a k zajištění správné polohy byl používán 3D koordinační systém umožňující přesnou korelaci virtuálního cílového objemu definovaného na 2D diagnostických snímcích s aktuální pozicí pacientovy hlavy. Pro tuto 3D orientaci se vžilo označení stereotaxe (stereo – 3 dimenzionální; taxis – orientace), které se používá i nadále pro radioterapii v méně jak 5 dávkách, nicméně již nedefinuje způsob verifikace polohy, ale spíše fyzikální aspekty plánování radioterapie (např. ozařování bez homogenizačního filtru s možností výrazného zvýšení dávkového příkonu a zvýšení strmosti dávkového spádu). Nadále se tedy používá pojem poprvé používaný neurochirurgem Larsem Leksellem - „radiosurgery is single high dose fraction of radiation, stereotactically directed to an intracranial region of interest“) [59].

3.3.3 Indikace radioterapie

Radiochirurgii lze využít k terapii jak radiosenzitivních (např. germinom, malobuněčný karcinom), tak i radiorezistentních tumorů (např. maligní melanom, renální karcinom, sarkom), jejichž rozměry nepřesahují 3 cm a není přítomen výraznější edém mozku. Mimo fixaci stereotaktického rámu se jedná se o neinvazivní metodu, a proto ji lze využít u pacientů, u kterých je operační zátěž a s ní spojené riziko příliš vysoké. V současné době jsou k dispozici i systémy neinvazivní fixace pomocí masky, kterou používáme i na našem pracovišti. Zvažováni jsou pacienti s chirurgicky nepřístupnou lézí, s aktivním systémovým onemocněním nebo s výraznými komorbiditami [61]. S výhodou ji lze využít u malých, hluboko lokalizovaných lézí nebo uložených v elokventních oblastech. Preferována je také u vícečetných MM. Podle studie Yamamota et al. bylo dosaženo stejných výsledků u pacientů se 2–4 a 5–10 MM v celkové době přežití stejně jako v lokální kontrole onemocnění [62]. Tento trend je vidět v pracích zabývajících se touto problematikou, a někteří autoři dokonce doporučují cílené ozáření i více než 10 metastáz, pokud jejich celkový objem nepřevyšuje 25 ml [32]. 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 [58].

Nevýhodou je, že radiochirurgie neredukuje kompresivní efekt nádoru na okolní mozkovou tkáň a indukuje regresivní změny jako je hemoragie, perifokální edém a radionekróza. Rozlišení následné radionekrózy od recidivy může být pouze na základě zobrazovacích metod někdy obtížné. Obecně lze konstatovat, že je v případě SRS dosažena většinou nižší lokální kontrola, než u chirurgické resekce [39,63]. Lokální kontrola je ovlivněna histologickým typem, aplikovanou dávkou a velikostí metastázy [64]. Udává se přibližně mezi 70–90 % [65]. Některé MM mohou mít i cystický charakter, což je pro provedení SRS nepříznivé [66]. V takovém případě se s výhodou používá technik FSRT. Frakcionace snižuje nežádoucí účinky ozáření na normální tkáň

při zachování kontroly nádorového onemocnění. Lokální kontrola za 12 měsíců po ozáření se v literatuře uvádí 49–96 % [67].

Metoda WBRT je používána v případech, kdy nejsou MM vhodná pro chirurgii, či cílenou radioterapii (SRS, FSRT, případně cílenou frakcionovanou radioterapii). Typicky se jedná o pacienty s mnohočetnými metastázami a o pacienty v celkově špatném stavu, pro které by byla zátěž spojená s procedurami SRS neúměrně vysoká. Pro plánování a provedení SRS/FSRT je totiž nutná precizní příprava zahrnující plánovací CT, plánovací MR, speciální fixace atd. Naopak, ozáření WBRT lze připravit s využitím jednoduchého 2D plánování dle bočních rentgenových snímků, kdy pacient může zahájit léčbu prakticky do hodiny od provedení radioterapeutického konzilia. Přežití se u pacientů po WBRT udává v průměru okolo 3–6 měsíců. Rozdíly v dávkování, časování a frakcionaci (10x3 Gy vs. 5x4 Gy) nemají zásadní vliv na přežití, jednorázové ozáření celé mozkovny se již neprovádí [68,69]. Nevýhodou WBRT je vysoká toxicita pro mozek, která způsobuje zhoršení kognitivních a paměťových funkcí [70,71]. Více evidentní to bývá u déle přežívajících [72].

Technika WBRT se dá kombinovat s jinými cílenými výkony, ať už neurochirurgickým výkonem, tak s ozářením pomocí SRS/FSRT [73]. V prospektivní randomizované studii srovnávající samotnou resekci a resekci v kombinaci s WBRT byla rekurence menší u kombinované terapie než u resekce samotné v původním ložisku (10 vs. 46 %), ale i ve vzdálenějších oblastech mozku (14 vs. 37 %) [11]. Rovněž ve skupině bez WBRT byl kratší čas rekurence a vyšší procento smrti z neurologických příčin (14 vs. 44 %). Slabou stránkou studie je fakt, že většina pacientů měla relativně radiosenzitivní nádory. Podobně bylo lepších výsledků dosaženo v kombinaci stereotaktické radiochirurgie a WBRT než WBRT samotné [74]. WBRT nesnižuje mortalitu, proto její rutinní použití v současnosti není doporučováno vzhledem k vysoké toxicitě pro mozkovou tkáň [29].

V poslední době se do popředí dostávají i další nástavbové metody WBRT, jejichž provedení již ale vyžaduje složité 3D plánování (ozářování nelze zahájit bezprostředně po konziliu, jak popisováno v případě klasické WBRT). Příkladem je WBRT kombinované se simultánním integrovaným boostem, což je navýšení dávky v oblasti metastázy. Další speciální technikou je hipokampus šetřící HA_WBRT) nebo kombinace těchto technik. NRG Oncology CC001 Trial je studie fáze III hodnotící

WBRT s hipokampus šetřící WBRT u pacientů s mnohočetnými metastázami, kdy primárním cílem studie bylo hodnocení kvality života a stavu neurokognitivních funkcí [75]. Pacienti ve studovaném rameni s šetřením oblastí hipokampu měli signifikantně menší deterioraci kognitivních funkcí, přičemž nebyl pozorován rozdíl v tradičních parametrech hodnocení léčby a to v celkovém přežití a v přežití do progresu. Technika HA_WBRT se tak stává potenciálně novým evidence based standardem pro ozařování mnohočetných metastáz [75]. Naše brněnská neuroonkologická skupina byla jednou z prvních, která tento typ ozařování zařadila do svého portfolia.

Chemoterapie u MM má v současnosti význam pouze u určitých chemosenzitivních druhů primárních nádorů, jakými je např. malobuněčný karcinom plic, popřípadě karcinom prsu či nemalobuněčný karcinom plic, které mají na chemoterapii méně významnou odezvu než malobuněčný karcinom plic [76]. Cílená terapie je indikována za specifických okolností, např. u nemalobuněčného karcinomu plic v případě nadměrné exprese epitelálního růstového faktoru nebo u mutace anaplastické lymfomové kinázy její inhibicí. U nádorů prsu s pozitivním nálezem receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor je možná terapie humanizovanou monoklonální protilátkou [77].

3.3.4 Biologický účinek vysokých dávek záření a jeho nežádoucí účinky

Radiobiologické účinky vysokých dávek ionizujícího záření (cca nad 10 Gy) jsou rozdílné od dávek konvenčních, běžně užívaných u standardní frakcionované radioterapie (denní dávky 2 Gy). Zatímco se u normofrakcionované radioterapie uplatňují procesy reoxygenace, redistribuce a repopulace ozařovaných tkání, v případě SRS jsou reparační mechanismy buněk natolik ochromeny, že reparace není možná [78]. Vlivem vysokých dávek záření se na poškození nádorových buněk dále významně podílí mikrovaskulární – endoteliální poškození [79]. Endoteliální apoptóza je výraznější u nádorových cév, které jsou v důsledku rychlé, nádorem vynucené, angiogeneze vulnerabilnější v porovnání se zdravými mozkovými kapilárami. Za nejvýznamnější mediátor endoteliální apoptózy se udává ceramid, prekurzor sfingomyelinu (součást buněčné membrány) [80]. Důsledkem aktivovaných kaskádových procesů je zvýšení vaskulární permeability s extravazací intracelulárních proteinů vedoucí v konečném důsledku k apoptóze ozářených buněk.

Stejně jako v případě normofracionované radioterapie, popisujeme u SRS/FSRT nežádoucí účinky akutní a pozdní. Mezi typické akutní nežádoucí účinky patří projevy intrakraniální hypertenze, se kterými se setkáváme převážně u pacientů s ozařováním v oblasti mozečku. Tradiční radioterapeutické nežádoucí účinky, jako je radiodermatitida a alopecie, jsou u SRS/WBRT zanedbatelné, naopak v případě WBRT se s alopecií setkáváme prakticky u všech pacientů. Pozdní nežádoucí účinky, především u cíleného ozařování vysokou dávkou, zahrnují radionekrózu, případně poškození mozkového kmene, nebo n. opticus. Radiačně indukovaná neuropatie vzniká nejčastěji poškozením nervus opticus a oblasti chiasmatu. V průběhu plánování radioterapie je tak nutné dodržet závazné dávkové limity na tyto limity, tradiční maximální jednorázovou dávkou tolerovanou v oblasti chiasmatu je 8 Gy. Nejzávažnější komplikací po cílené vysokodávkové radioterapii je vznik symptomatické radionekrózy, při které dochází k sekundárnímu poškození vaskulární a gliální tkáně s narušením hematoencefalické bariéry a následným edémem [81]. Riziko radionekrózy stoupá s velikostí ozářeného objemu tkáně. Z tohoto důvodu je nutné v případě radioterapie objemnějších lézí použít techniku FSRT namísto SRS.

3.3.5 Technologické systémy pro stereotaktickou radioterapii

Základní principy radioterapie (mezi základní postuláty patří snaha o dodání správné dávky na správné místo se snahou o minimalizaci záření na okolní struktury) jsou shodné pro všechny nejrozšířenější systémy stereotaktické radiochirurgie a radioterapie, jako je Leksellův gama nůž (LGN), CyberKnife, nebo v předchozích částech habilitační práce nejčastěji zmiňované ozařování pomocí speciálně upravených lineárních urychlovačů [59]. Role protonové terapie MM není zatím jasná, její využití v paliativní radioterapii MM pravděpodobně nepřináší žádné výhody proti moderním fotonovým technikám, vyjma snížení integrální (objemové) dávky na ostatní tkáně v okolí, ne však v místě průchodu protonového svazku. Otázkou je v současnosti také extrémní finanční náročnost provádění protonové radioterapie.

Stereotaktická radiochirurgie pomocí tzv. Leksellova gama nožem se používá již několik desetiletí, historicky jde o techniku spojenou s neurochirurgickými pracovišti, neboť její rozvoj a využití bylo původně spojováno s touto odborností. K ozařování se využívá izotopové gama záření z ^{60}Co pelet, které jsou uzavřeny v hemisferické

strukturu gama nože. Moderní přístroje umožňují frakcionované ozařování s verifikací polohy pacienta, což jsou systémy již dlouhodobě používané při ozařování pomocí lineárních urychlovačů. Stálou nevýhodou Leksellova gama nože je možnost ozařování pouze nádorů hlavy, případně krku, což ale není z pohledu MM relevantní.

Technologie Cyberknife představuje miniaturizovaný lineární urychlovač umístěný na robotickém rameni, které umožňuje rychlé změny jeho nastavení a orientace. Zásadním rozdílem oproti gamanoži je ozařování pomocí fotonového záření, což má svoje nezanedbatelné výhody především ve vztahu k radiační bezpečnosti. Fotonový svazek je tvarován pomocí fixních kruhových kolimátorů. Pro úplnost nutno dodat, že pomocí CyberKnife lze stereotakticky ozařovat i extrakraniální léze.

Speciálně upravené lineární urychlovače představují v současnosti nejrozšířenější technologie používané v SRS/FSRT intrakraniálních, ale i extrakraniálních lézí. Využívá se FFF svazků kolimovaných pomocí systému pohybujících se jemných stínících lamel, v takovém případě hovoříme obecně o ozařování s modulovanou intenzitou svazku (IMRT). Jeho variantou je terapie kyvem, kdy dochází v průběhu ozařování k rotaci ozařovače kolem hlavy pacienta.

3.4 Kombinace chirurgie a radioterapie

3.4.1 Pooperační radioterapie mozkových metastáz

Dlouhou dobu nebyl u mozkových metastáz jednoznačně definován další postup po metastazektomii. Starší randomizované studie popsaly vyšší riziko lokálního relapsu, pokud není doplněno adjuvantní celomozkové ozáření. Medián celkového přežití po samotné operaci bez radioterapie byl 10 měsíců. Kombinovaná léčba s celomozkovým ozářením byla spojena s delším celkovým přežitím v porovnání se samotnou radioterapií [82,83]. Kocherova novější studie 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) [84]. Ve vztahu k pooperačnímu WBRT je nutno zvláště hodnotit význam pro lokální kontrolu (místo původní metastázy) a pro kontrolu ve vzdálených místech mozku (distant brain control) [73].

V roce 2017 byly publikovány dvě významné randomizované studie fáze III hodnotící význam lokální cílené radioterapie na oblast poresekční kavity. První studie z MD Anderson Cancer Center srovnávala pooperační sledování s pooperační cílenou stereotaktickou radiochirurgií. 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-ti měsících byla pouze 43% ve srovnání s 72% v intervenčním rameni se SRS (HR 0,46 [95% CI 0,24–0,88]; $p=0,015$). Do studie byli zařazeni pacienti všech diagnóz krom malobuněčného plicního karcinomu (SCLC-small cell lung cancer) a hematologických malignit [85]. 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/CEC-3 trial) srovnává pooperační SRS s pooperační WBRT. 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 $-21,8$], $p=0,00031$). 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, $p = 0,00068$) [86]. 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 12-ti měsíční intrakraniální kontrolu (37% vs. 72% pacientů, $p < 0,0001$). Radiorezistentní tumory byly zastoupeny rovnoměrně v obou ramenech. 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 předlěčených pacientů), nejen způsobem provedení radioterapie. Je 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).

3.4.2 Předoperační radioterapie mozkových metastáz

Jedná se o atraktivní kombinaci operace a radioterapie, která ale zatím není v současnosti etablována jako standardní postup. Zásadním motivem pro výzkum tohoto typu ozařování je poměrně vysoké procento leptomeningeálních recidiv, především po operacích typu piecemeal. V případě předoperačního ozáření (nejčastěji technikou SRS) se však předpokládá takové poškození nádorových buněk, že i v případě, kdy dojde k peroperační arachnoideální diseminaci z operačního pole mozkomíšním mokem, nejsou již ozáření nádorové buňky životaschopné a zanikají procesem apoptózy, stejně jako v případě upfront SRS bez následné operace. Z pohledu radioterapie je zásadní rozdíl v přesnější definici cílového objemu. Při ozařování přítomné MM odpadají nepřesnosti spojené s pooperačním ozařováním, jako je například retrakce pooperační kavity a s tím související nejasnosti ideálního načasování pooperační radioterapie. Nezanedbatelná je také menší ozáření okolní mozkové tkáně, protože je v případě předoperační SRS do cílového objemu zahrnuta pouze samotná metastáza, zatímco v případě pooperační radioterapie je cílový objem tvořen pooperační kavitou, přilehlou mozkovou tkání (1-2mm) a přilehlou oblastí mening.

Problematickou v případě předoperační SRS zůstává logistika zajištění celého procesu léčby. Záleží samozřejmě na dostupnosti adekvátní radioterapie ve zdravotnickém zařízení, ve kterém se plánuje operační výkon, případně na dostupné

multioborové spolupráci v rámci jednoho integrovaného univerzitního prostředí, jako je tomu v případě naší neuroonkologické skupiny.

V současnosti probíhá celá řada klinických studií zabývajících se touto problematikou, jmenovat lze například studii fáze III srovnávající neoadjuvantní a pooperační stereotaktickou radiochirurgii (NCT03750227). Cílem takovýchto studií je krom analýzy tradičních parametrů (celkové přežití, lokální kontrola) také hodnocení rizika leptomeningeálních rekurencí.

4. Kortikoterapie a antiepileptika v terapii MM

V dostupné literatuře je všeobecně přijímána indikace kortikosteroidů v rámci symptomatické terapie neurologických příznaků spojených se zvýšeným se intrakraniálním tlakem způsobeným přítomností MM se současným perifokálním edémem. Kortikoterapie stabilizuje hematoencefalickou bariéru ovlivněním permeability endotelu kapilár a tím sekundárně vede k regresi příznaků souvisejících s vazogéním edémem mozku způsobeným MM. Všechny kortikosteroidy se vyznačují významnými nežádoucími účinky, jejichž riziko stoupá s délkou terapie a denní dávkou v rámci chronické terapie. Specifickým problémem je vyšší věk pacienta a přidružená interní onemocnění, která se podáváním kortikoidů zpravidla dekompenzují. Prevence nežádoucích účinků zahrnuje titraci nejnižší účinné dávky pro chronickou léčbu s respektováním cirkadiálního rytmu jejich endogenní sekrece, kdy celková dávka je podávána podle její výše dopoledne v jedné nebo ve dvou dávkách [87]. Nejčastější metodou volby v neuroonkologii je adrenokortikální steroid, a to syntetický dexamethazon, který je dostupný v mnoha lékových formách. Při akutní a chronické terapii je nejčastější ve formě injekční (např. Dexamed) a v tabletách (např. Fortecortin). Dexamethazon je užíván pro svůj výrazný entiedematozní efekt na mozkový edém, ale současně je potřeba mít na mysli jeho významné psychogenní účinky a zvýšení chutě k jídlu. Kortikoterapie dexamethazonem přináší pozitivní efekt na příznaky nitrolební hypertenze podle jejich dávky řádově v hodinách až dnech. Problematice kortikoterapie u pacientů s MM se věnuje práce Vechta et al. s doporučením indikace pro jejich symptomatický efekt na mozkový edém, kdy doporučuje iniciální dávku ve výši 4-8 mg/den a v případě závažnějších příznaků až 16

mg/ den a více [88]. U neurologicky asymptomatických pacientů Hempen et al. terapii kortikoterapii pouze z preventivních důvodů nedoporučuje [89]. Všeobecně je ale přijímán fakt, že kortikosteroidy i přes jejich nežádoucí účinky jsou považovány za indikované v symptomatické terapii v rámci podpůrné léčby u pacientů s MM a neurologickou symptomatologií.

Epileptická aktivita je způsobena ovlivněním systému neurotransmiterů přímo nádorovými buňkami, sekundárně následkem mozkového edému nebo přímým tlakem MM. Indikace antiepileptik (AE) u pacientů s MM a rozvojem epileptické aktivity je všeobecně přijímána. Doposud ale nejsou jednoznačná doporučení pro preventivní AE medikaci u pacientů s MM. Dále zmíněné studie zaměřené na problematiku AE medikace u pacientů s MM prokázaly riziko epileptické aktivity u pacientů, kteří jsou léčeni konzervativně, v rozmezí 26-35%. U pacientů léčených operačně je riziko epileptické aktivity do 30 dnů po operaci udáváno 5% a 8-13% v následujícím období. Tyto výsledky ukazují, že operační výkon výrazně nezvyšuje riziko sekundární epileptické aktivity. Na základě dvou randomizovaných studií věnovaných této problematice Glantz et al. [90] a pozdější práce Forsyth et al. [91] se neprokázal pozitivní efekt preventivní antiepileptické medikace u pacientů s MM, kteří nepodstoupili operační zákrok a jsou bez epileptické aktivity. Proto v současné době u těchto pacientů není preventivní AE medikace indikována. Stejně tak i tři studie, a to retrospektivní Ansari et al. [92] a randomizované Wu et al. [93] a Franceschetti et al. [94] se věnovali vlivu preventivní AE medikace u pacientů s MM, kteří absolvovali operační výkon a jsou bez epileptické aktivity. Výsledky těchto prací také neprokázaly pozitivní efekt rutinní preventivní AE u těchto pacientů. Na základě těchto údajů není proto v současné době indikována preventivní AE medikace u pacientů s MM, kteří jsou léčeni konzervativním i operačním postupem.

Tabulky k teoretické části:

Proměnná	Recursive Partitioning Analysis (RPA)	Rotterdam skóre (RS)	Score Index for Radiosurgery (SIR)	Basic Score for Brain Mts (BSBM)	Graded Prognostic Assessment (GPA)	Disease specific – Graded Prognostic Assessment (DS-GPA)
Počet pacientů ve studii	1200	1292	65	110	1960	4259
Věk	Ano	Ne	Ano	Ne	Ano	Ano
Klinický stav	KPS	ECOG	KPS	KPS	KPS	KPS
Extrakraniální metastázy	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
Kontrolované primární onemocnění	Ano	Ne	Ano	Ano	Ne	Ne
Počet mozkových metastáz	Ne	Ne	Ano	Ne	Ano	Ano
Objem mozkových metastáz	Ne	Ne	Ano	Ne	Ne	Ne
Odpověď na steroidy	Ne	Ano	Ne	Ne	Ne	Ne
Stupně klasifikace	3	3	3	4	4	4

Tabulka 1: Prognostické skóre u mozkových metastáz

RPA (Recursive Partitioning Analysis) byla zavedena Gasparem et al. v roce 1997 [95]. Pacienti byli rozděleni do tří skupin podle KPS, věku, kontrolovaného primárního onemocnění a extrakraniálních projevů nemoci. Pacienti s KPS rovno a více 70, mladší 65 let, kontrolovaným primárním onemocněním a bez dalších extrakraniálních metastáz byli ve skupině I a měli nejlepší prognózu (medián přežití 7,1 měsíce). Ve III. skupině byli pacienti s KPS pod 70 (přežití 2,3 měsíce) a zbylí pacienti ve II. skupině (medián přežití 4,2 měsíce).

Rotterdam skóre (RS) bylo zavedeno na základě zkušeností jednoho centra Lagerwaardem et al. v roce 1999 [96]. I když statisticky významné výsledky byly shledány u věku, KPS, kontrolovaného primárního onemocnění a extrakraniálních projevů nemoci, odpovědi na steroidy, hladiny laktátdehydrogenázy, pohlaví a lokalizaci primárního nádoru, do skórovacího skóre byl použit pouze klinický stav

pacienta podle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), extrakraniální projev nemoci a odpověď na steroidy. Posledně jmenovaná položka byla pak limitem širšího použití této škály.

Skórovací index pro radiochirurgii (SIR) byl zaveden v roce 2000 Weltmanem et al [97]. Pracuje se šesti proměnnými (věk, KPS, kontrolované primární onemocnění, přítomnost extrakraniálních metastáz, počet a objem mozkových metastáz). Podrobné zpracování potřebné k posouzení systémového onemocnění omezilo široké rozšíření tohoto prognostického indexu.

Základní skóre pro mozkové metastázy (Basic Score for Brain Metastases) bylo zavedeno v roce 2004 Lorenzonim et al [98]. Používá stejné parametry jako RPA kromě věku. Je jednoduché s podobnou predikcí prognózy.

Graded prognostic assesment (GPA) škála byla zavedena v roce 2008 Sperdudem et al [99]. Kromě věku, KPS a přítomnosti extrakraniálních metastáz zahrnuje do výpočtu i počet metastáz. Jedná se o jednoduchou škálu, která je často používána. Vzhledem k tomu, že prognóza je závislá také na typu primárního nádoru, byla škála později rozšířena o tuto položku jako Ds-GPA (disease specific GPA) [100]. Skóre je možno spočítat na webových stránkách <http://brainmetgpa.com/>, kde je také uvedeno přibližné přežití pacienta.

Skupina I	Skupina II	Skupina III
KPS \geq 70	KPS \geq 70	KPS < 70
Věk < 65	Věk > 65	
Kontrolované primární onemocnění	Nekontrolované primární onemocnění	
Bez extrakraniálních metastáz	S přítomností extrakraniálních metastáz	
Medián přežití (měsíce)		
7,1	4,2	2,3

Tabulka č. 2: RPA (Recursive Partitioning Analysis)

RPA (Recursive Partitioning Analysis) škála rozděluje pacienty do tří skupin podle KPS, věku, stavu primárního nádorového onemocnění a přítomnosti extrakraniálních metastáz [95].

Prognostický faktor	Skóre			Celkové skóre	Medián přežití (měsíce)
	0	0,5	1,0		
Věk	≥ 60	50-59	< 50	1,5-2,5	3,8
KPS	< 70	70-80	90-100	3,0	6,9
Počet metastáz	> 3	2-3	1	3,5-4,0	11,0
Přítomnost extrakraniálních metastáz	ano	-	ne		

Tabulka č. 3 Graded Prognostic Assessment (GPA)

GPA (Graded Prognostic Assessment) skóre využívající věk, KPS, počet metastáz a přítomnosti extrakraniálních metastáz ke stanovení 4 skupin pacientů s rozdílným mediánem přežití [99].

Prognostický faktor	Počet bodů						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
NSCLC / SCLC							
Věk	> 60	50-60	< 50				
KPS	< 70	70-80	90-100				
Extrakraniální metastázy	ano		ne				
Počet metastáz	> 3	2-3	1				
Maligní melanom							
KPS	< 70	70-80	90-100				
Počet metastáz	> 3	2-3	1				
Karcinom prsu							
KPS	≤ 50	60	70-80	90-100			
Podtyp	bazální	n/a	LumA	HER2	LumB		
Věk	≥ 60	< 60					
Renální karcinom							
KPS	< 70	70-80	90-100				
Počet metastáz	> 3	2-3	1				
Karcinom GIT							
KPS	< 70		70		80	90	100

Přežití pacienta					
GPA skóre	0-1	1,5-2,5	3,0	3,5-4	Celkové přežití
NSCLC	3,0	6,5	11,3	14,8	7,0
SCLC	2,8	5,3	9,6	17,0	4,9
Maligní melanom	3,4	4,7	8,8	13,2	6,7
Renální karcinom	3,3	7,3	11,3	14,8	9,6
Karcinom prsu	6,1	9,4	16,9	18,7	11,9
Karcinom GIT	3,1	4,4	6,9	13,5	5,4

Tabulka č. 4: DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assesment score)

DS-GPA skóre je závislé na typu primárního nádoru. Body jsou přidělovány podle věku, KPS, podtypu primárního nádoru (pouze u karcionu prsu), počtu metastáz a přítomnosti extrakraniálních metastáz. Prognostické faktory, se kterými se kalkuluje, jsou používané rozdílně u jednotlivých typů primárního nádoru. Přežití pacienta je závislé nejen na počtu bodů dosažených v GPA-skóre, ale také na typu primárního nádoru [101].

Management nově diagnostikované solitární mozkové metastázy

Předpokládaná prognóza pacienta	Možnost kompletní resekce	Léčebné možnosti		Klinický benefit			
				Přežití	Lokální kontrola	Celomozková kontrola	Kognice
dobrá (přežití 3 měsíce a více)	ano	metastáza menší než 3-4 cm	resekce + cílená RT na lůžko	✓	✓		✓
			resekce + WBRT	✓	✓	✓	
			radiochirurgie		✓		✓
			cílená frakcionovaná RT		✓		✓
	metastáza větší než 3-4 cm	resekce + (cílená RT/WBRT)	✓	✓	✓		
		resekce + SRS na event. reziduum		✓		✓	
		cílená frakcionovaná RT (event. s WBRT)		✓	✓ (s WBRT)		
	ne	metastáza menší než 3-4 cm	radiochirurgie + (event. s WBRT)	✓	✓		✓
			cílená frakcionovaná RT		✓		✓
		metastáza větší než 3-4 cm	cílená frakcionovaná RT (event. s WBRT), zvažení biopsie při neznámém origu	✓	✓	✓	
špatná (přežití menší než 3 měsíce)		WBRT paliativní terapie bez WBRT		✓	✓		

Tabulka 5: Management nově diagnostikované solitární mozkové metastázy

Management nově diagnostikované solitární mozkové metastázy závisí na předpokládané době přežití. U pacientů s dobrou prognózou (přežití tři a více měsíců) je možné zvažovat resekční výkon u metastáz větších než 3-4 cm nebo v případě menších ložisek radiochirurgii. Tyto výkony je možné doplnit o frakcionovanou radioterapii, která může být použita také jako samostatná léčebná modalita v případě nemožnosti provedení resekčního výkonu. V radioterapii je možno např. u MM malobuněčných karcinomů použít WBRT nebo některou z moderních technik, například radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) šetřící oblast hipokampu nebo simultánní integrovaný boost (SIB). U pacientů se špatnou prognózou je indikována WBRT nebo symptomatická terapie [70].

Management nově diagnostikovaných vícečetných mozkových metastáz

Předpokládaná prognóza pacienta	Možnost kompletní resekce	Léčebné možnosti	Klinický benefit			
			Přežití	Lokální kontrola	Celomozková kontrola	Kognice
dobrá (přežití 3 měsíce a více)	všechny mozkové metastázy < 3-4 cm	Cílená frakcionovaná RT		✓	✓	✓
		Radiochirurgie		✓		✓
		Speciální techniky WBRT		✓	✓	✓
	Mozková metastáza/metastázy způsobující signifikantní mass efekt	Resekce + pooperační cílená RT/WBRT		✓	✓ (s WBRT)	
		RT/WBRT	✓	✓	✓	
		Cílená frakcionovaná RT na kritickou MM		✓		
špatná (přežití menší než 3 měsíce)		WBRT		✓	✓	
		paliativní terapie bez WBRT				

Tabulka 6: Management nově diagnostikovaných vícečetných mozkových metastáz

Management nově diagnostikovaných vícečetných metastáz závisí na předpokládané době přežití. U pacientů s dobrou prognózou (přežití tři a více měsíců) je možné zvažovat resekční výkon u metastáz způsobujících signifikantní mass efekt. Součástí léčby je ve všech klinických situacích paliativní radioterapie. Dle počtu metastáz, respektive dle jejich sumární velikosti a technickým možnostem daného pracoviště lze zvažovat techniky cílené radioterapie. V radioterapii je možno použít WBRT nebo některou z moderních technik, například radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) šetřící oblast hipokampu nebo simultánní integrovaný boost (SIB). U pacientů se špatnou prognózou je indikována WBRT nebo symptomatická terapie [70].

	Rameno	Počet pacientů	Dávka RT	mOS (měsíce)	12-ti měsíční FFLR	12-ti měsíční intrakraniální kontrola	Medián jakékoliv intrakraniální progresse	Medián přežití bez kog. deteriorace	6-ti měsíční deteriorace kognice
Brown et al, 2017 [86]	SRS	98	12-20Gy	11,6	60%	37%	6,4	3,7	52%
	WBRT	96	30-37,5Gy	12,2	80%	72%	27,5	3	85%
	Rameno	Počet pacientů	Dávka RT	mOS (měsíce)	12-ti měsíční FFLR	12-ti měsíční rekurence jinde v mozku	Medián doby bez WBRT (měsíce)		
Mahajan et al, 2017 [87]	SRS	64	12-16Gy	17	72%	42	16		
	observace	68	0	18	43%	33	15		

Tabulka 7: Dvě hlavní studie zabývající se managementem po operaci mozkových metastáz

5. Analýza vlastní kohorty operovaných pacientů

V následující části habilitační práce jsou prezentovány výsledky analýzy vlastní kohorty pacientů operovaných a zároveň ozařovaných v brněnském neuroonkologickém centru.

5.1 Cíle práce

Mezi hlavní cíle patří:

- 1) Popisná charakteristika vlastního souboru pacientů
- 2) Pooperační radioterapie
- 3) Analýzy prognostických indexů
- 4) Analýzy přežití

Součástí je srovnání s predikcí přežití dle jednotlivých prognostických indexů a srovnání výsledků dle typu provedené pooperační radioterapie.

- 5) Univariační a multivariační analýza

5.2 Metodika

Do analýzy byli zahrnuti pacienti, kteří absolvovali komplexní lokální terapii MM v letech 2007 – 2019. Jedná se o pacienty, kteří podstoupili metastazektomii a následnou radioterapii. Pacienti byli operováni na obou brněnských neurochirurgických klinikách (Fakultní nemocnice Bohunice a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně), radioterapii absolvovali na Klinice radiační onkologie Masarykova onkologického ústavu. Všichni pacienti byli konzultováni cestou neuroonkologické komise (Multidisciplinary Tumor Board) ve složení: neurochirurg, klinický onkolog, radiační onkolog, neurolog, neuroradiolog, případně patolog.

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s pseudonymizovanou analýzou jejich klinických dat pro výzkumné účely. Klinická data byla získána z elektronických záznamů nemocničních informačních systémů, a to včetně údajů o absolvované radioterapii. Prognostické indexy (RPA, GPA) byly počítány dle publikovaných postupů, včetně využití volně dostupné aplikace www.brainmetgpa.com, která je v současnosti považována za nejpřesnější nástroj pro odhad mediánu přežití pacientů s MM. Pooperační radioterapie byla kategorizována na techniky zahrnující celomozkové ozáření (WBRT, HA_WBRT, WBRT-SIB) a na techniky cílené radioterapie (SRS, FSRT, případně cílené ozáření lůžka

po metastazektomii ve víc jak pěti frakcích). Pro analýzu lokální kontroly byly využity dostupné snímky MR. Na MR byla zvlášť hodnocena lokální kontrola v místě operace (localPFS) a ve vzdálených částech mozku (distalPFS). Pro hodnocení extrakraniální progresse byly využity dostupné zobrazovací metody, nejčastěji se jednalo o progresi zaznamenanou pomocí CT, případně PET/CT. Statistická analýza byla zpracována programem R ve spolupráci se statistikem.

5.3 Výsledky

Celkem bylo do analýzy zahrnuto 118 pacientů. V následujících tabulkách shrnujících základní charakteristiky pacientů je prezentováno také rozdělení na dvě hlavní skupiny dle techniky pooperační radioterapie – zvlášť celomozkové ozařování a jeho varianty (70 pacientů) a zvlášť cílené ozařování na lůžko po metastazektomii bez ohledu na použitou techniku (SRS, nebo FSRT), 48 pacientů.

5.3.1 Popisná charakteristika vlastního souboru pacientů

Celkem 64/118 (54 %) pacientů byly ženy, medián věku celé kohorty byl 60 let, medián celkového stavu vyjádřeného Karnofsky indexem byl 80 %. Většina pacientů měla diagnostikovanou solitární metastázu. Nejčastějším primárním tumorem byl bronchogenní karcinom (39/118, 33 %), následovaný nádory prsu (24/118, 20 %), maligním melanomem (13/118, 11 %) a světlobuněčným renálním karcinomem (13/118, 11 %). Radikální resekce bylo dosaženo celkem u 92/117 (79 % pacientů), u jednoho pacienta nebyl rozsah resekce hodnotitelný.

Variable	N	Overall, N = 118	Technika RT		p-value
			WBRT (včetně jeho variant), N = 70	Cílená RT, N = 48	
Rok operace	118				<0.001
(2007,2015)		54 (46%)	51 (73%)	3 (6.2%)	
(2016,2019)		64 (54%)	19 (27%)	45 (94%)	
Rok operace	118				<0.001
(2007,2012)		29 (25%)	28 (40%)	1 (2.1%)	
(2013,2015)		25 (21%)	23 (33%)	2 (4.2%)	
(2016,2016)		18 (15%)	10 (14%)	8 (17%)	

druh operace			
	Radikalni resekce	Neradikální operace	Celkem
2015	12 (86%)	2 (14%)	14 (100%)
2016	13 (72%)	5 (28%)	18 (100%)
2017	13 (87%)	2 (13%)	15 (100%)
2018	13 (76%)	4 (24%)	17 (100%)
2019	12 (86%)	2 (14%)	14 (100%)
Celkem	92 (79%)	25 (21%)	117 (100%)

druh operace				
Characteristic	radikalni resekce	Neradikální operace	Celkem	p-value ¹
Rok operace				0.061
(2007,2013)	18 (64%)	10 (36%)	28 (100%)	
(2013,2020)	74 (83%)	15 (17%)	89 (100%)	
Celkem	92 (79%)	25 (21%)	117 (100%)	

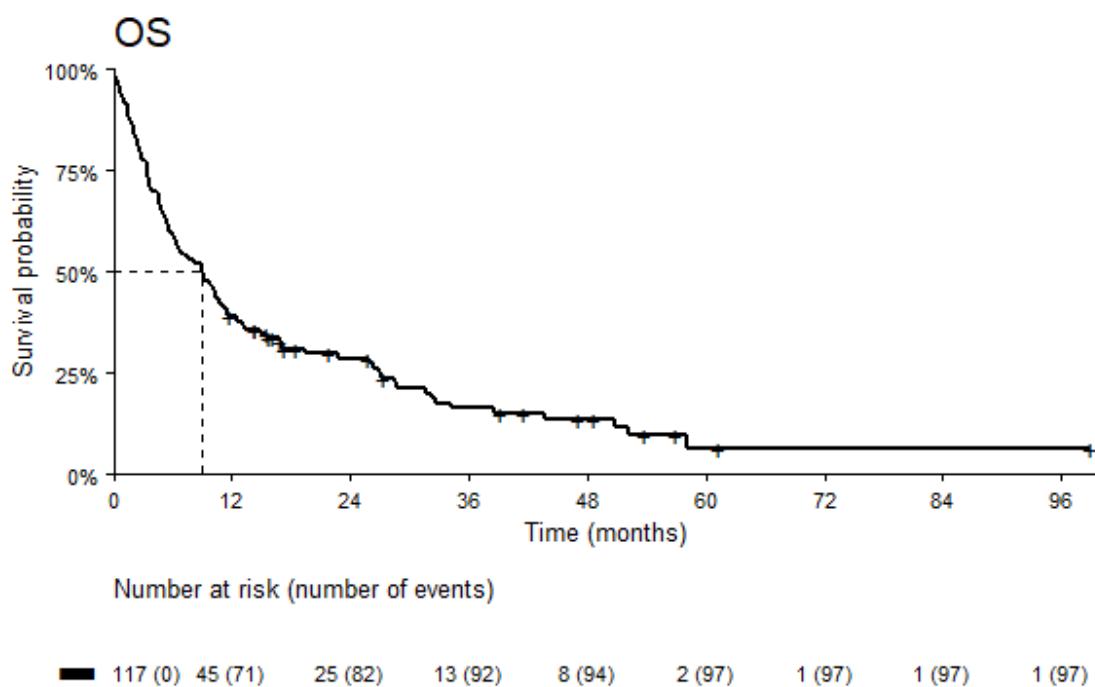
¹Fisher's exact test

5.3.2 Pooperační radioterapie

Jak již bylo prezentováno v předchozích tabulkách, celkem 70 pacientů absolvovalo celomozkové ozařování včetně jeho variant (56/118, 47 % pacientů klasické celomozkové ozařování; 12/118, 10 % pacientů WBRT s cíleným navýšením dávky do oblasti druhé, neoperované, metastázy pomocí simultánního integrovaného boostu). Celkem 48 pacientů absolvovalo některou z technik cílené radioterapie na oblast poresekční kavity. Z těchto pacientů absolvovala většina techniku FSRT (35/48, 73 %), celkem 6/47, 12 % pacientů absolvovalo SRS. Medián doby od operace do zahájení radioterapie byl v celém souboru 47 dnů a nelišil se ve vztahu k absolvované radioterapii. Medián doby od radioterapeutického konzilia do zahájení samotného ozařování byl 19 dnů, se signifikantně delší dobou nutnou k přípravě speciálních, cílených technik (22 vs. 14 dnů, $p < 0.001$).

Medián OS celého souboru pacientů je 9 měsíců (6,2 - 12), medián localPFS 22 měsíců (14 – nedosaženo), medián distPFS 11 měsíců (6,8 – 27 měsíců), medián extracranialPFS 11 měsíců (5,9 – 15).

Parametry přežití celého souboru



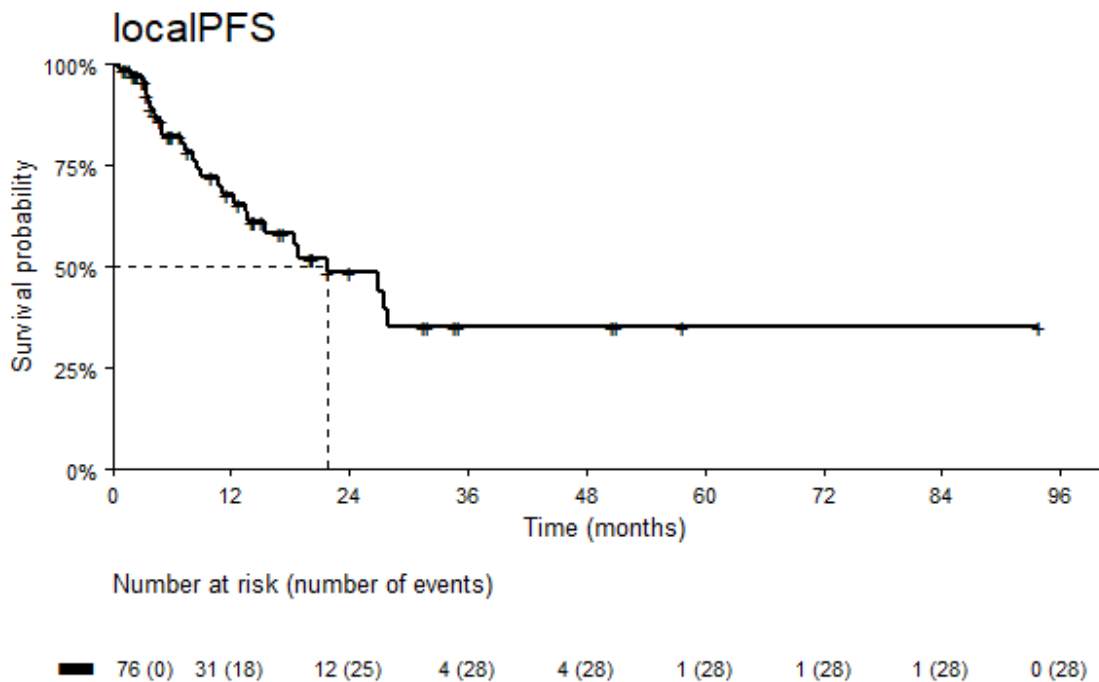
OS

Characteristic	Median survival
Overall	9.0 (6.2, 12)

OS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
Overall	39% (31%, 49%)	29% (21%, 38%)	16% (10%, 26%)	14% (8.0%, 23%)

Parametry přežití celého souboru, do hodnocení byli zahrnuti pouze pacienti s dostupnou MR mozku. Pacienti bez průkazu lokální progresse byli censorováni k datu poslední MR mozku (týká se i hodnocení distalPFS).



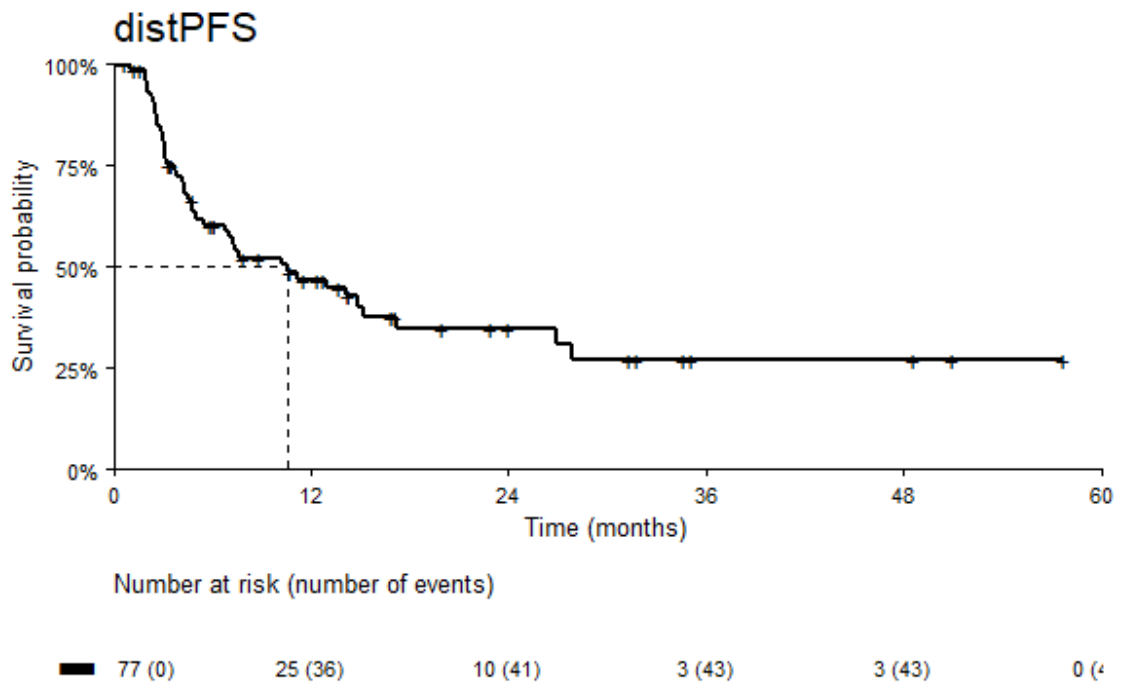
localPFS

Characteristic	Median survival
Overall	22 (14, —)

localPFS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
Overall	68% (57%, 82%)	49% (35%, 67%)	35% (22%, 57%)	35% (22%, 57%)

Parametry přežití celého souboru



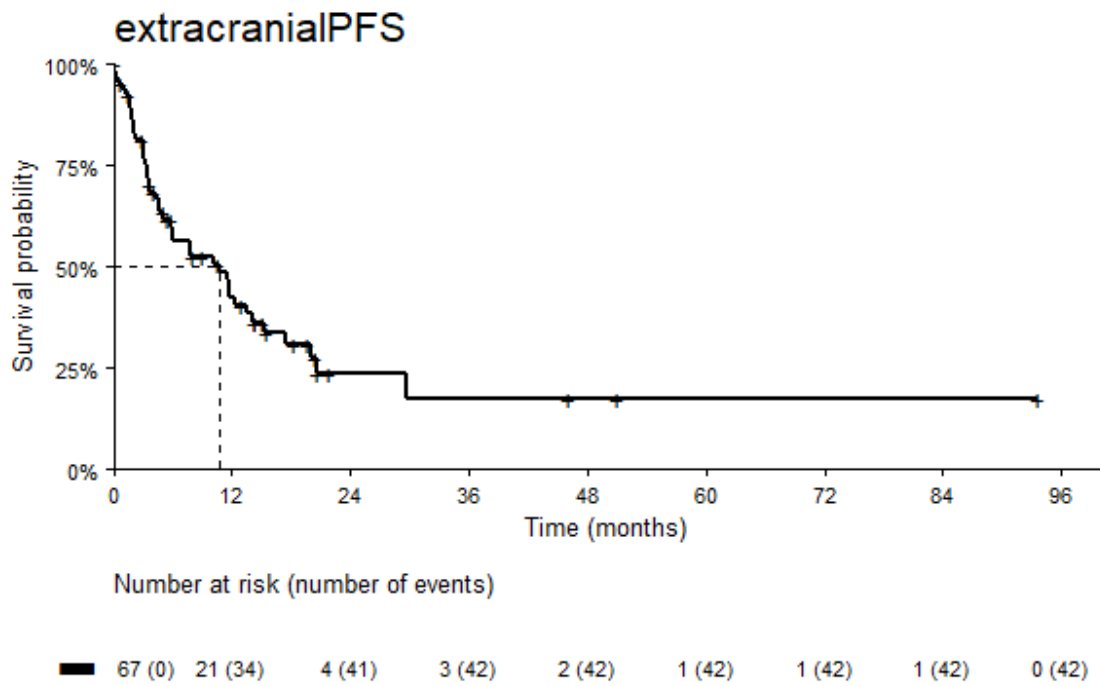
distPFS

Characteristic	Median survival
Overall	11 (6.8, 27)

distPFS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
Overall	47% (36%, 61%)	35% (24%, 51%)	27% (16%, 45%)	27% (16%, 45%)

Parametry přežití celého souboru



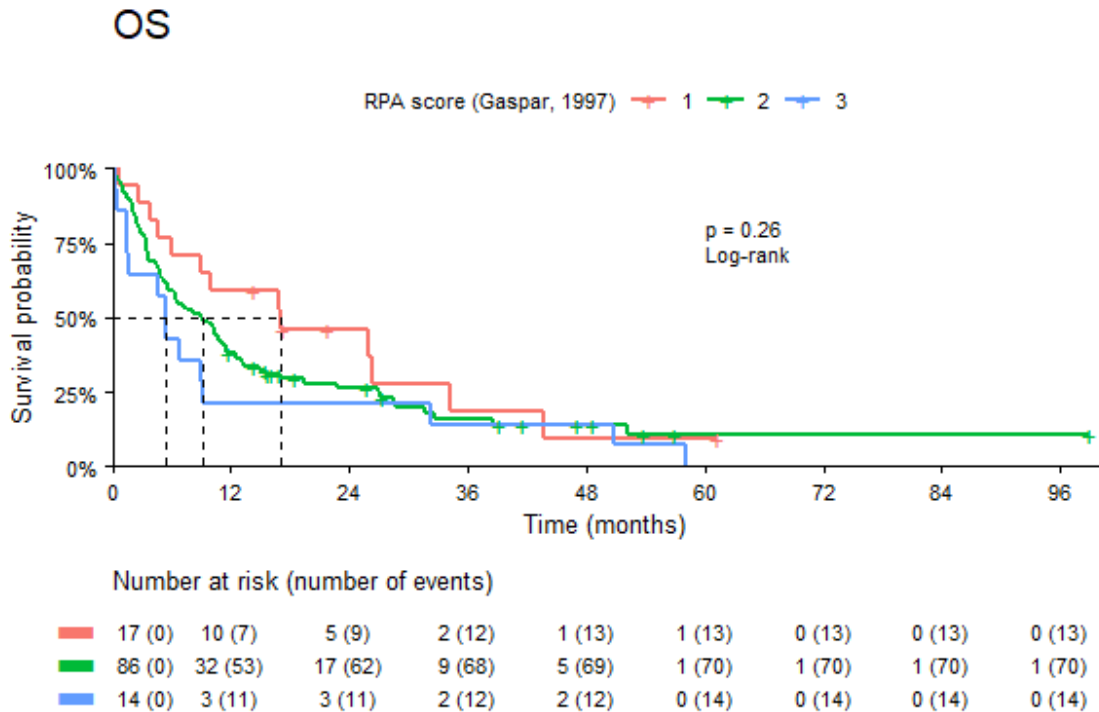
extracranialPFS

Characteristic	Median survival
Overall	11 (5.9, 15)

extracranialPFS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
Overall	43% (32%, 58%)	24% (13%, 42%)	18% (7.9%, 39%)	18% (7.9%, 39%)

Parametry přežití při rozdělení pacientů dle RPA skóre. Uvedeno srovnání s odhadem mediánu přežití dle RPA (v kohortě na základě které byl definován RPA systém /Gaspar, 1997/ absolvovalo operační léčbu pouze 32 % pacientů).



OS

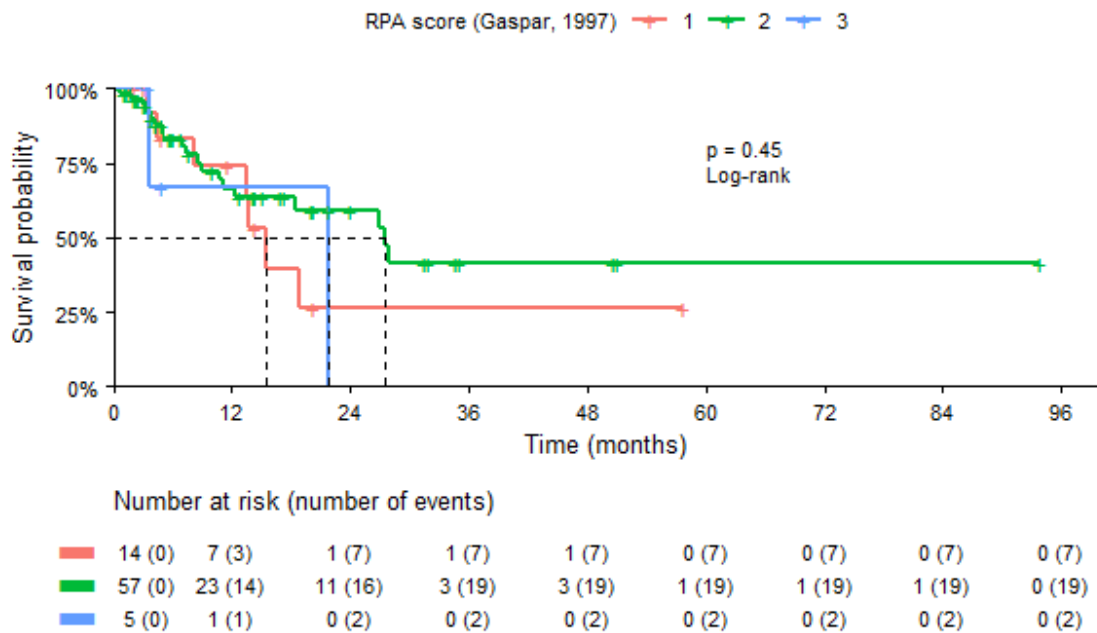
Characteristic	Median survival Fadrus, 2020	Odhad Gaspar, 1997
RPA score		
1	17 (8.9, —)	7,1
2	9.1 (5.6, 12)	4,2
3	5.5 (1.6, 51)	2,3

OS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
RPA score				
1	59% (40%, 88%)	46% (27%, 78%)	18% (5.5%, 61%)	9.2% (1.5%, 57%)
2	38% (29%, 50%)	26% (18%, 38%)	16% (9.3%, 28%)	14% (7.9%, 26%)
3	21% (7.9%, 58%)	21% (7.9%, 58%)	14% (4.0%, 52%)	14% (4.0%, 52%)

Parametry přežití při rozdělení pacientů dle RPA skóre

localPFS



localPFS

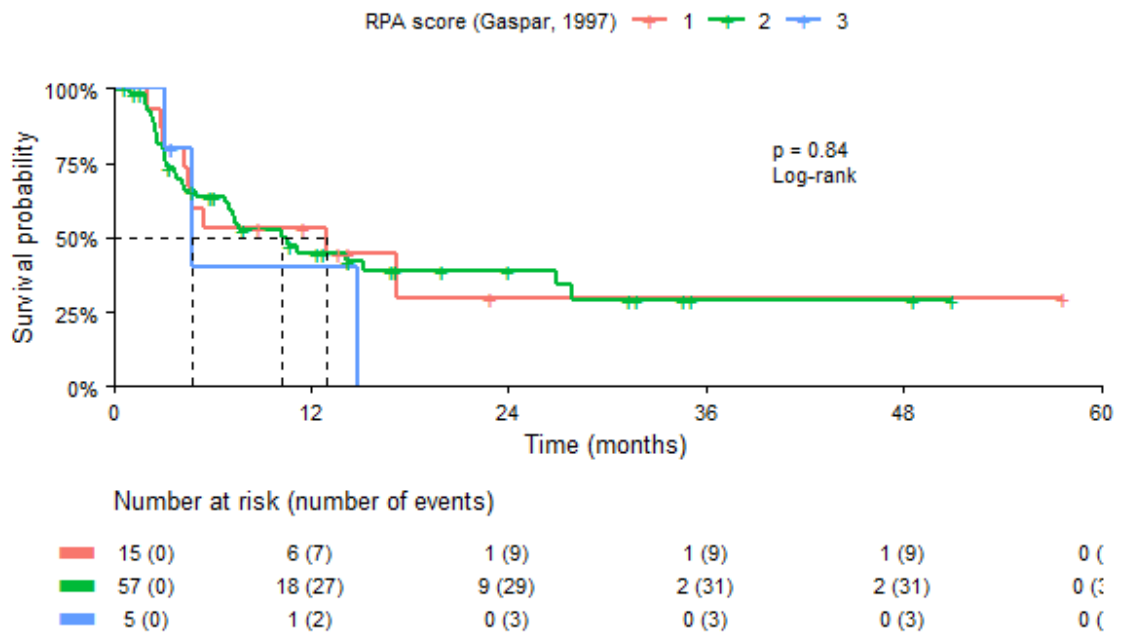
Characteristic	Median survival
RPA score	
1	15 (14, —)
2	28 (18, —)
3	22 (3.6, —)

localPFS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
RPA score				
1	74% (53%, 100%)	26% (8.5%, 83%)	26% (8.5%, 83%)	26% (8.5%, 83%)
2	66% (53%, 83%)	59% (45%, 78%)	41% (25%, 68%)	41% (25%, 68%)
3	67% (30%, 100%)	— (—, —)	— (—, —)	— (—, —)

Parametry přežití při rozdělení pacientů dle RPA skóre

distPFS



distPFS

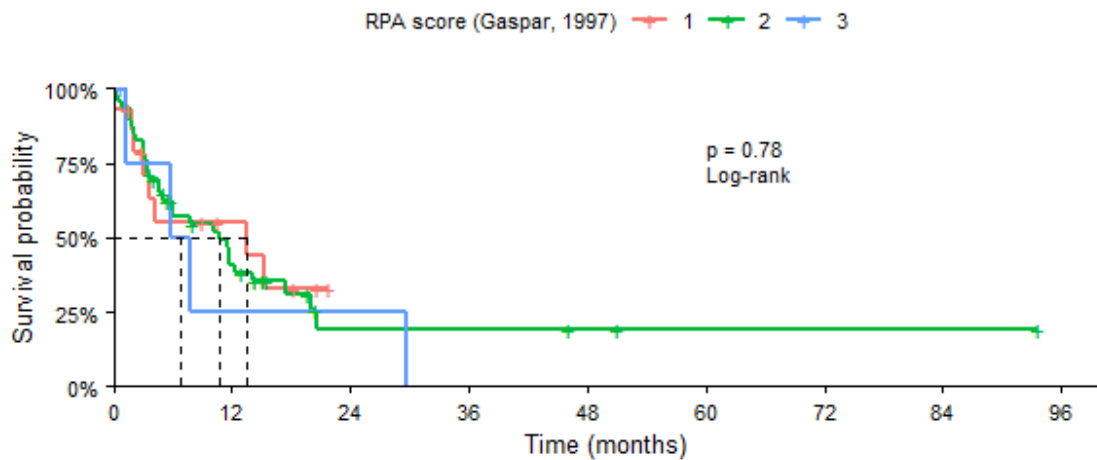
Characteristic	Median survival
RPA score	
1	13 (4.6, —)
2	10 (6.8, —)
3	4.8 (4.8, —)

distPFS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
RPA score				
1	53% (33%, 86%)	30% (11%, 80%)	30% (11%, 80%)	30% (11%, 80%)
2	45% (33%, 62%)	39% (27%, 57%)	29% (17%, 51%)	29% (17%, 51%)
3	40% (9.3%, 100%)	— (—, —)	— (—, —)	— (—, —)

Parametry přežití při rozdělení pacientů dle RPA skóre

extracranialPFS



Number at risk (number of events)

15 (0)	5 (6)	0 (8)	0 (8)	0 (8)	0 (8)	0 (8)	0 (8)	0 (8)
47 (0)	15 (25)	3 (30)	3 (30)	2 (30)	1 (30)	1 (30)	1 (30)	0 (30)
5 (0)	1 (3)	1 (3)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)	0 (4)

extracranialPFS

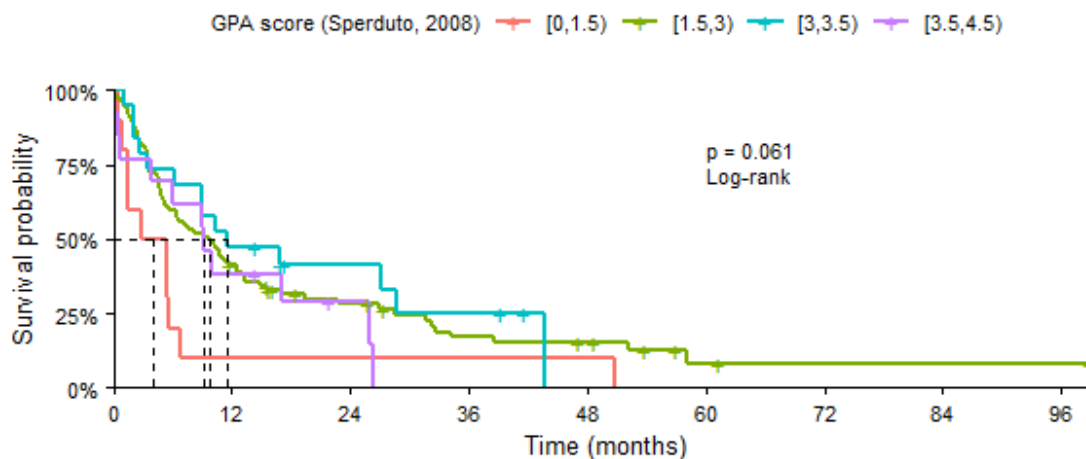
Characteristic	Median survival
RPA score	
1	14 (3.6, —)
2	11 (5.0, 20)
3	6.8 (1.2, —)

extracranialPFS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
RPA score				
1	55% (34%, 90%)	— (—, —)	— (—, —)	— (—, —)
2	41% (28%, 59%)	19% (8.4%, 45%)	19% (8.4%, 45%)	19% (8.4%, 45%)
3	25% (4.6%, 100%)	25% (4.6%, 100%)	— (—, —)	— (—, —)

Celkové přežití při rozdělení pacientů dle GPA skóre včetně srovnání s odhadem. Rozdíly v localPFS, distalPFS a extracranialPFS nebyly statisticky signifikantní. GPA ani další prognostické indexy nepočítají s odhadem těchto parametrů přežití. U RPA byla naše data uvedena vzhledem k historicky všeobecné rozšířenosti RPA klasifikace.

OS



Number at risk (number of events)

10 (0)	1 (9)	1 (9)	1 (9)	1 (9)	0 (10)	0 (10)	0 (10)	0 (10)
75 (0)	30 (44)	17 (53)	9 (59)	7 (60)	2 (62)	1 (62)	1 (62)	1 (62)
19 (0)	9 (10)	5 (11)	3 (13)	0 (14)	0 (14)	0 (14)	0 (14)	0 (14)
13 (0)	5 (8)	2 (9)	0 (11)	0 (11)	0 (11)	0 (11)	0 (11)	0 (11)

OS

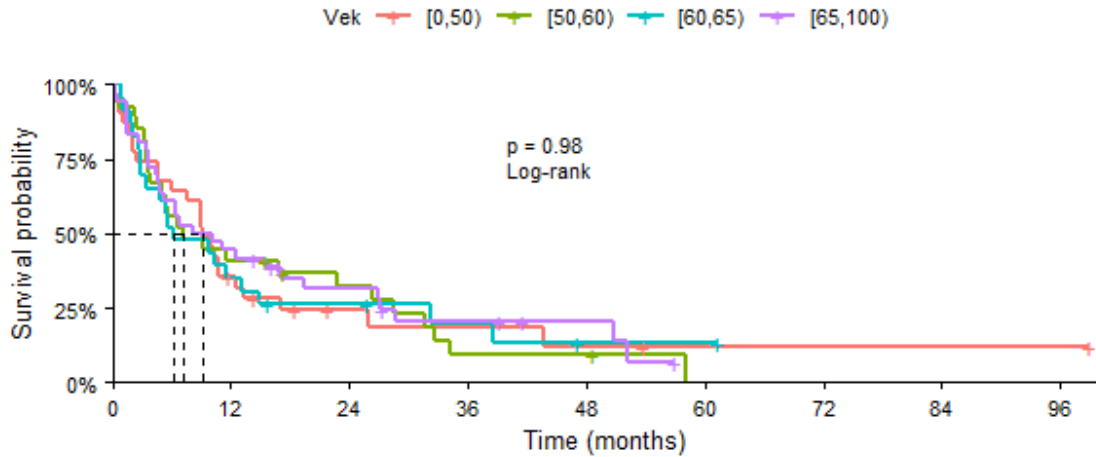
Characteristic	Median survival Fadrus, 2020	Odhad Sperduto, 2008
GPAScore		
0 -1	4.1 (1.4, —)	2.6
1.5 - 2.5	9.8 (5.6, 13)	3.8
3	11 (8.9, —)	6.9
3.5 - 4.5	9.1 (3.8, —)	11

OS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
GPAScore				
0 -1	10% (1.6%, 64%)	10% (1.6%, 64%)	10% (1.6%, 64%)	10% (1.6%, 64%)
1.5 - 2.5	41% (32%, 54%)	28% (19%, 41%)	17% (9.7%, 29%)	15% (8.3%, 27%)
3	47% (29%, 76%)	41% (24%, 71%)	25% (10%, 61%)	— (—, —)
3.5 - 4.5	38% (19%, 76%)	29% (12%, 70%)	— (—, —)	— (—, —)

Celkové přežití při rozdělení pacientů dle věku. V naší kohortě pacientů nebyl pozorován vliv věku na celkové přežití ($p=0,98$).

OS



Number at risk (number of events)

31 (0)	10 (20)	4 (23)	3 (24)	2 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)
27 (0)	11 (16)	7 (18)	2 (23)	2 (23)	0 (24)	0 (24)	0 (24)	0 (24)
23 (0)	8 (15)	5 (17)	3 (18)	1 (19)	1 (19)	0 (19)	0 (19)	0 (19)
36 (0)	16 (20)	9 (24)	5 (27)	3 (27)	0 (29)	0 (29)	0 (29)	0 (29)

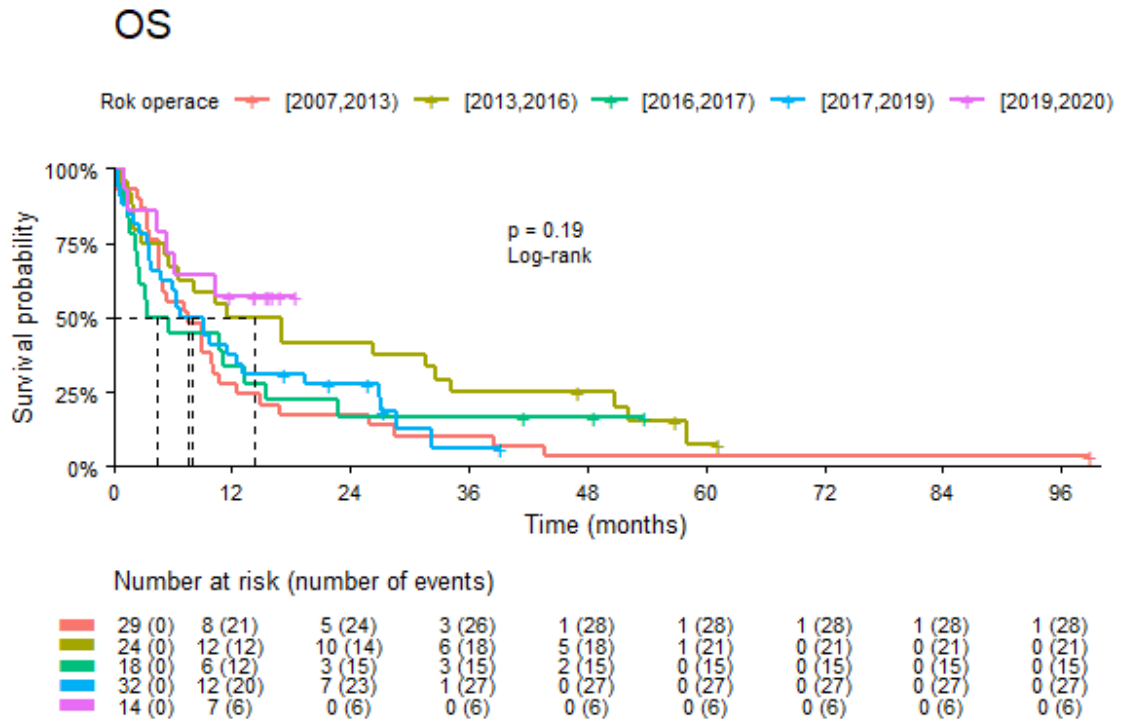
OS

Characteristic	Median survival
Věk	
(0 - 50)	9.1 (6.0, 17)
(50 - 60)	7.2 (5.0, 28)
(60 - 65)	6.2 (3.5, 32)
(65 - 100)	9.1 (4.8, 27)

OS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
Věk				
(0 - 50)	35% (22%, 57%)	24% (13%, 46%)	18% (7.8%, 43%)	12% (3.8%, 39%)
(50 - 60)	41% (26%, 64%)	32% (18%, 56%)	9.2% (2.5%, 34%)	9.2% (2.5%, 34%)
(60 - 65)	35% (20%, 61%)	26% (13%, 52%)	20% (8.0%, 48%)	13% (3.9%, 43%)
(65 - 100)	44% (31%, 64%)	32% (19%, 52%)	21% (10%, 42%)	21% (10%, 42%)

Při hodnocení celkového přežití dle roku operace nebyl pozorován rozdíl mezi jednotlivými skupinami. Pacienti operovaní v letech 2019-2020 (14 pacientů) však zatím mají krátký follow up pro validní hodnocení.



OS

Characteristic	Median survival
Rok operace	
(2007,2013)	7.5 (4.8, 11)
(2013,2016)	14 (6.5, 34)
(2016,2017)	4.4 (2.4, 23)
(2017,2019)	8.0 (4.8, 19)
(2019,2020)	— (6.2, —)

OS

Characteristic	12 Month	24 Month	36 Month	48 Month
Rok operace				
(2007,2013)	28% (15%, 50%)	17% (7.8%, 38%)	10% (3.5%, 30%)	3.4% (0.5%, 24%)
(2013,2016)	50% (34%, 75%)	42% (26%, 67%)	25% (13%, 50%)	25% (13%, 50%)
(2016,2017)	33% (17%, 64%)	17% (5.9%, 47%)	17% (5.9%, 47%)	17% (5.9%, 47%)
(2017,2019)	38% (24%, 59%)	28% (16%, 49%)	6.2% (1.0%, 37%)	— (—, —)
(2019,2020)	57% (36%, 90%)	— (—, —)	— (—, —)	— (—, —)

Univariační analýza pro distalPFS

charakteristika	N	HR ¹	95% CI ¹	p-value
Rok operace	77			0.089
[2007,2016)		—	—	
[2016,2020)		1.70	0.92, 3.14	
Rok operace	77			0.167
[2007,2013)		—	—	
[2013,2016)		0.58	0.22, 1.50	
[2016,2017)		1.18	0.42, 3.34	
[2017,2019)		1.64	0.71, 3.78	
[2019,2020)		0.78	0.26, 2.35	
Pohlaví	77			0.814
Žena		—	—	
Muž		0.93	0.49, 1.74	
Věk (spojitá funkce)	77	0.97	0.94, 0.99	0.021
Věk (kategorie)	77			0.132
[0,50)		—	—	
[50,60)		0.62	0.28, 1.36	
[60,65)		0.48	0.18, 1.25	
[65,100)		0.39	0.17, 0.90	
Typ RT	77			0.879
WBRT včetně jeho variant		—	—	
Cílená RT		1.05	0.57, 1.91	
KPS (spojitá funkce)	76	0.99	0.97, 1.00	0.172
KPS (kategorie)	76			0.439
(0,70]		—	—	
(70,100]		0.70	0.29, 1.68	
KPS (kategorie)	76			0.586
(0,80]		—	—	
(80,100]		0.84	0.45, 1.57	
Extrakraniální MTS	77			0.333
No		—	—	
Yes		1.34	0.74, 2.45	
Kontrola primárního tumoru	77			0.457

charakteristika	N	HR ¹	95% CI ¹	p-value
yes		—	—	
no		1.29	0.67, 2.48	
Počet MM (spojitá funkce)	77	1.44	1.16, 1.79	0.005
Počet MM (kategorie)	77			0.535
1		—	—	
2		1.00	0.41, 2.41	
3		1.66	0.58, 4.79	
>3		2.05	0.72, 5.87	
Počet MM (kategorie)	77			0.010
1-2		—	—	
>2		3.03	1.42, 6.47	
Extrakraniální stav	76			0.297
CR-NED		—	—	
PD		1.68	0.77, 3.67	
SD/PR		1.03	0.47, 2.28	
Systémová léčba před RT	77			0.702
ne		—	—	
ano		1.14	0.58, 2.22	
Primární nádor	77			0.359
Prso		—	—	
Gastrointestinální tumor		1.11	0.32, 3.84	
Melanom		1.74	0.70, 4.29	
Plíce		0.68	0.30, 1.57	
Ostatní		0.74	0.30, 1.83	
RCC		0.39	0.09, 1.70	
Lokalita MM	74			0.823
mozeček		—	—	
ostatní		0.93	0.50, 1.74	
Doba od operace do RT	77	1.00	0.99, 1.00	0.166
Doba od konzilia do RT	75	1.00	0.97, 1.02	0.938
Kortikoidy	76			0.046
Ne		—	—	
Ano		2.08	0.96, 4.51	

¹HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Multivariační analýza pro distalPFS

charakteristika	HR ¹	95% CI ¹	p-value
Druh operace			0.130
radikalni resekce	—	—	
ostatní	1.79	0.87, 3.69	
Věk	0.96	0.93, 0.99	0.008
Kontrola primárního tumoru			0.122
yes	—	—	
no	1.81	0.87, 3.75	
Počet MM (kategorie)			<0.001
1-2	—	—	
>2	5.90	2.40, 14.5	
Lokalita MM			0.079
mozeček	—	—	
ostatní	1.93	0.91, 4.08	

¹HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

5.4 Diskuse

V naší analýze vlastního souboru pacientů operovaných a ozařovaných v letech 2007-2019 jsme na souboru 118 pacientů popsali několik důležitých charakteristik ovlivňujících management těchto pacientů v dalších letech činnosti našeho neuroonkologického centra. Podobné „real world evidence“ analýzy vlastních pacientů s porovnáním vlastních výsledků s publikovanými kohortami jsou zásadní prerekvizitou pro další zlepšování péče o naše pacienty.

Pozorovali jsme příznivý trend v nárůstu operativy pacientů s mozkovými metastázami, kdy víc jak jedna třetina všech operovaných pacientů absolvovala neurochirurgický výkon v posledních třech letech. Zavedení moderní operační techniky a taktiky (viz kapitola 3.2.3) vedlo k signifikantnímu nárůstu radikálních výkonů.

Medián doby od operace k zahájení radioterapie 48 dnů (ve skupině s cílenou radioterapií) lze nadále považovat za neúměrně dlouhý. Nicméně lze konstatovat příznivý trend uspořádání managementu pacientů v posledních letech činnosti našeho neuroonkologického centra (vzhledem k tomu, že většina výkonů cílené radioterapie je datována do posledních několika let) vzhledem k rozdílu doby od radioterapeutického konzilia k zahájení radioterapie.

V souladu s celosvětovým trendem a ve světle dostupných klinických studií jsme postupně zavedli techniky cílené radioterapie na oblast kavity po metastazektomii. Ještě v roce 2016 absolvovala větší část operovaných pacientů pooperační WBRT (10/18 pacientů) než cílenou radioterapii (8/18 pacientů). V dalších letech se tento poměr již překlápí a všichni pacienti operovaní v roce 2019 již absolvovali nějaký typ cílené radioterapie (nejčastěji technikou FSRT). Pacienti ozařovaní cílenou radioterapií měli v našem souboru signifikantně delší celkové přežití ve srovnání se skupinou absolvující WBRT (HR 0,59, $p=0,018$).

Tento typ pooperační radioterapie je v současnosti považován za standardní postup na všech pracovištích disponujících daným přístrojovým vybavením. Toto doporučení je podloženo především dvěma prospektivními studiemi fáze III, které byly diskutovány v kapitole 3.4.1. Studie NCCTG N107C/CEC-3 trial srovnávala pooperační SRS s pooperační WBRT (86). Studie z MD Anderson srovnávala pooperační SRS s pooperačním sledováním [85]. I když neabsolvovali všichni naši pacienti pooperační

SRS, je možné srovnání naší podskupiny s cílenou RT se SRS kohortami obou studií (tab.8).

	Typ pooperační RT	Počet pacientů	Medián OS (měsíce)	12-ti měsíční localPFS	12-ti měsíční distalPFS
Brown et al, 2017 (86)	SRS	98	11,6	60%	-
Mahajan et al, 2017 (85)	SRS	64	17	72%	42%
Fadrus et al, 2020	Cílená RT (SRS, FSRT)	48	17	72%	46%

Tabulka 8: Srovnání celkového přežití a lokální kontroly pacientů našeho souboru a pacientů z relevantních ramen dvou hlavních randomizovaných studií definujících roli cílené pooperační radioterapie.

Naše výsledky komplexní lokální léčby mozkových metastáz jsou srovnatelné s výsledky prezentovanými významnými zahraničními studii z prestižních onkologických center.

Pro volbu optimálního léčebného postupu u konkrétního pacienta je nutné vzít v potaz několik charakteristik jak MM tak samotného pacienta a jeho onemocnění. Mezi tradiční prognostické markery patří celkový stav, rozsah extrakraniálního onemocnění a počet/velikost MM. S účelem co nejpřesnějšího odhadu přežití konkrétního pacienta bylo vyvinuto několik prognostických indexů, které byly analyzovány i v naší studii. Prakticky ve všech studovaných indexech dosahovali naši pacienti delší doby celkového přežití, což je pochopitelné vzhledem ke skutečnosti, že se jednalo o pacienty po operaci, přičemž srovnávané prognostické indexy jsou cíleny na všechny pacienty bez ohledu na operabilitu MM. Apriori lze předpokládat, že podskupina pacientů, kteří absolvují metastazektomii jsou obecně pacienti s příznivějšími charakteristikami, neboť byli schopni absolvovat náročný operační výkon v oblasti mozku. Z toho důvodu je nutný další výzkum zabývající se novými prognostickými indexy cílenými na podskupinu pacientů po metastazektomii. Příkladem je řešení našeho aktuálního výzkumného projektu podpořeného AZV.

Význam multidisciplinárního přístupu v agresivní lokální léčbě MM dokládá i následující kazuistika.

7. Závěry

V současnosti je v souladu s individuálním přístupem v paliativní onkologické léčbě zvažováno široké portfolio léčebných intervencí u pacientů s mozkovými metastázami. S neustále narůstající incidencí nádorových onemocnění a s prodlužujícím se celkovým přežitím napříč prakticky všech onkologických diagnóz lze do budoucna předpokládat další nárůst počtu pacientů, u kterých jsou diagnostikovány mozkové metastázy. Moderní prognostické indexy umožňují validní odhad prognózy u konkrétního pacienta se zohledněním molekulárních charakteristik jeho onemocnění.

V této práci byla poprvé prezentována data naší vlastní kohorty 118 pacientů, kteří byli operováni a následně ozařováni pro mozkové metastázy v našem brněnském neuroonkologickém centru. Výsledky léčby jsou srovnatelné se soubory publikovanými z prestižních onkologických center v USA.

Další rozvoj péče o pacienty s operabilní mozkovou metastázou směřuje k hodnocení možností předoperační stereotaktické radiochirurgie a k individuální pooperační systémové terapii v souladu s principy tzv. precizní onkologie.

8. Literatura

1. Smedby KE, Brandt L, Backlund ML, et al. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer*. 2009;101:1919.
2. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22:2865.
3. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94:2698.
4. Cheng X, Hung MC. Breast cancer brain metastases. *Cancer Metastasis Rev* 2007;26:635.
5. Sloan AE, Nock CJ, Einstein DB. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control*. 2009;16:248.
6. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. 2005; 75:5.
7. Svokos KA, Salhia B, Toms SA. Molecular biology of brain metastasis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(6) : 9519-930. doi: 10.3390/ijms15069519.
8. Schulz M, Salamero-Boix, Niesel K, et al. Microenvironmental Regulation of Tumor Progression and Therapeutic Response in Brain Metastasis. *Front Immunol*. 2019; 10:1713. doi: 10.3389/fimmu.2019.01713.
9. Hwang TL, Close TP, Grego JM, et al. Predilection of brain metastasis in grey and white matter junction and vascular border zones. *Cancer*. 1996; 77: 1551–1555. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960415)77:8<1551::AID-CNCR19>3.0.CO;2-Z.
10. Wesseling P, von Deimling A, Aldape K. *Metastatic Tumours of the CNS*. 4th ed. Lyons, France: IARC Press; 2007.
11. Berghoff AS, Rajky O, Winkler F, et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro Oncol*. 2013; 15(12): 1664-1672. doi: 10.1093/neuonc/not112.
12. Claus EB. Neurosurgical management of metastases in the central nervous system. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(2):79- 86
13. Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(1):1-8.
14. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):655-661.

15. Thomas AJ, Rock JP, Johnson CC et al. Survival of patients with synchronous brain metastases: an epidemiological study in southeastern Michigan. *J Neurosurg* 2000; 93(6): 927–931. doi: 10.3171/ jns.2000.93.6.0927.
16. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4): 795–803. doi: 10.1016/ S0360-3016(98)00442-8.
17. Schödel P, Schebesch KM, Brawanski A. et al. Surgical resection of brain metastases – impact on neurological outcome. *Int J Mol Sci* 2013; 14(5): 8708–8718. doi:10.3390/ ijms14058708
18. Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol* 2011; 11(9):871–879. doi:10.1016/ S1470-2045(10)70034-6.
19. Sperduto PW, Mesko S, Li J. et al. Survival in Patients With Brain Metastases: Summary Report on the Updated Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment and Definition of the Eligibility Quotient. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3773-3784. doi: 10.1200/JCO.20.01255. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32931399; PMCID: PMC7655019. 3865.2015.06.01.
20. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33(6):583–590. doi: 10.1002/ ana.410330605.
21. Hatiboglu MA, Wildrick DM, Sawaya R. The role of surgical resection in patients with brain metastases. *Ecancermedicalsecience* 2013; 7: 308. doi: 10.3332/ ecancer.2013.308.
22. Paek SH, Audu PB, Sperling MR et al. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005; 56(5): 1021–1034.
23. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis *J Neurosurg* 1996; 84(5): 748–754. doi: 10.3171/ jns.1996.84.5.0748.
24. Iwadate Y, Namba H, Yamaura A. Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. *Anticancer Res* 2000; 20(1B): 573–577.
25. Auslands K, Apškalne D, Bicāns K et al. Postoperative survival in patients with multiple brain metastases. *Medicina (Kaunas)* 2012; 48(6): 281–285.
26. Boehling NS, Chang EL, Ma L et al. J Stereotactic radiosurgery for brain metastases: current status and future directions. *Radiat Oncol* 2012; 1: 245. doi:10.1007/ s13566-012-0043-x.

27. Hatiboglu MA, Chang EL, Suki D et al. Outcomes and prognostic factors for patients with brainstem metastases undergoing stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2011; 69(4): 796–806. doi:10.1227/NEU.0b013e31821d31de.
28. Miller D, Zappala V, El Hindy N, et al. Intracerebral metastases of malignant melanoma and their recurrences--a clinical analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. Sep 2013;115(9):1721- 1728.
29. Obermueller T, Schaeffner M, Gerhardt J, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Risks of postoperative paresis in motor eloquently and non-eloquently located brain metastases. *BMC Cancer*. Jan 14 2014;14:21.
30. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol*. 2006; 24(8): 1289–994. doi:10.1200/JCO.2005.04.6235.
31. Rades D, Kieckebusch S, Haatanen T, Lohynska R, Dunst J, Schild SE. Surgical resection followed by whole brain radiotherapy versus whole brain radiotherapy alone for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Apr 1 2008;70(5):1319-1324.
32. Johnson MD, Avkshtol V, Baschnagel AM, et al. Surgical Resection of Brain Metastases and the Risk of Leptomeningeal Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 1 2016;94(3):537-543
33. Elaimy AL, Mackay AR, Lamoreaux WT, et al. Multimodality treatment of brain metastases: an institutional survival analysis of 275 patients. *World J Surg Oncol*. Jul 5 2011;9:69.
34. Lindvall P, Bergstrom P, Lofroth PO, Tommy Bergenheim A. A comparison between surgical resection in combination with WBRT or hypofractionated stereotactic irradiation in the treatment of solitary brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)*. Sep 456 2009;151(9):1053-1059
35. Quigley MR, Bello N, Jho D, Fuhrer R, Karlovits S, Buchinsky FJ. Estimating the additive benefit of surgical excision to stereotactic radiosurgery in the management of metastatic brain disease. *Neurosurgery*. Jun 2015;76(6):707-712;
36. Rades D, Kueter JD, Meyners T, et al. Single brain metastasis: resection followed by whole-brain irradiation and a boost to the metastatic site compared to whole-brain irradiation plus radiosurgery. *Clin Neurol Neurosurg*. May 2012;114(4):326-330.
37. Arita H, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Sumi M, Shibui S. Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery. *J Neurooncol*. Jan 2014;116(1):145-152.
38. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, 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*. Jan 2010;96(1):33-43.
39. Wang TJ, Saad S, Qureshi YH, et al. Outcomes of gamma knife radiosurgery, bi-modality & tri-modality treatment regimens for patients with one or multiple brain

- metastases: the Columbia University Medical Center experience. *J Neurooncol.* Apr 2015;122(2):399-408.
40. Rades D, Kueter JD, Pluemer A, Veninga T, Schild SE. A matched-pair analysis comparing whole-brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery versus surgery plus whole-brain radiotherapy and a boost to the metastatic site for one or two brain 508 metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Mar 15 2009;73(4):1077-1081.
41. Sundaresan N, Galicich JH. Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer* 1985; 55(6): 1382–1388. doi: 10.1002/1097-0142(19850315)55:6<1382::aid-cnrcr2820550637>3.0.co;2-z.
42. Krieger MD, Chandrasoma PT, Zee CS et al. Role of stereotactic biopsy in the diagnosis and management of brain tumors. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(1): 13–25. doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199801/02)14:1<13::aid-su3>3.0.co;2-5.
43. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood.* 2015; 126(4): 494–499. doi: 10.1182/blood-2015-02-626788.
44. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg* 2010; 113(2): 181–189. doi:10.3171/2009.11.JNS09659.
45. Suki D, Hatiboglu MA, Patel AJ, et al. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. *Neurosurgery.* Apr 2009;64(4):664-674; discussion 674-666.
46. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA, Rao VY, Fox BD, Sawaya R. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *J Neurosurg.* May 2015;122(5):1132-1143.
47. Lee CH, Kim DG, Kim JW, et al. The role of surgical resection in the management of brain metastasis: a 17-year longitudinal study. *Acta Neurochir (Wien).* Mar 2013;155(3):389-397
48. Yoo H, Kim YZ, Nam BH, et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis 542 through microscopic total resection. *J Neurosurg.* Apr 2009;110(4):730-736.
49. R.S. D'Amico, B.C. Kennedy, J.N. Bruce Neurosurgical oncology: advances in operative technologies and adjuncts. *J Neurooncol*, 119 (2014), pp. 451-463
50. Obermueller T, Schaeffner M, Shiban E, Droese D, Negwer C, Meyer B, Ringel F, Krieg SM. Intraoperative neuromonitoring for function-guided resection differs for supratentorial motor eloquent gliomas and metastases. *BMC Neurol.* 2015;15:211.

51. Chua TH, See AAQ, Ang BT, King NKK (2018) Awake craniotomy for resection of brain metastases: a systematic review. *World Neurosurg* 120:e1128–e1135. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.243>
52. Kamp MA, Munoz-Bendix C, Mijderwijk HJ, et al. Is 5-ALA fluorescence of cerebral metastases a prognostic factor for local recurrence and overall survival. *J Neurooncol*. 2019;141:547–553.
53. Senft C, Bink A, Franz K, Gasser T, Seifert V. Intra- operative MRI- guided vs. conventional microsurgical brain tumor resection - results of a prospective randomized trial. *Journal of Neurosurgery*: Abstract number 602.. 2011; Vol. 115.
54. Nossek E, Korn A, Shahar T, Kanner AA, Yaffe H, Marcovici D, et al: Intraoperative mapping and monitoring of the corticospinal tracts with neurophysiological assessment and 3-dimensional ultrasonography-based navigation. Clinical article. *J Neurosurg* 114:738–746, 2011
55. Kiesel et al. *BMC Cancer* (2020) 20:410 <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06897-z>
56. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998; 42(5): 1044–1055. doi: 10.1097/ 00006123-199805000- 00054
57. Kamp MA, Rapp M, Buhner J et al. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157(9):1573–1580. doi: 10.1007/ s00701-015-2479-4.
58. Kazda T, Lakomý R, Pospíšil P, Hynková L, Šána J, Fadrus P, Jančálek R, Bartoš R, Belanová R, Slabý O, Šlampa P. Současné možnosti radioterapie mozkových metastáz solidních nádorů. *Onkologie (Czech Republic)* 2019; 13(4):167-172.
59. Kazda T., Šlampa P. Radioterapie adenomů hypofýzy. In: Netuka D. *Adenomy hypofýzy*. Maxdorf, Praha, 2019, s. 211-215 (ISBN 978-80-7345-620-7)
60. 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.
61. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013; 31(1):65–72. doi: 10.1200/ JCO.2011.41.0639.
62. 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. doi:10.1016/ S1470-2045(14)70061-0.
63. Niranjan A, Lunsford LD, Kano H (eds). Guidelines for Multiple Brain Metastases. *Prog Neurol Surg* 2019; 34:100–109. doi: 10.1159/ 000493055.

64. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol* 2009; 92(3): 275–282. doi: 10.1007/ s11060-009-9839-y.
65. Hughes RT, Black PJ, Page BR et al. Local control of brain metastases after stereotactic radiosurgery: the impact of whole brain radiotherapy and treatment paradigm. *J Radiosurg SBRT* 2016; 4(2): 89–96.
66. Bilger A, Frenzel F, Oehlke O. et al. Local control and overall survival after frameless radiosurgery: a single center experience. *Clin Transl Radiat Oncol* 2017; 7: 55–61. doi: 10.1016/ j.ctro.2017.09.007.
67. Lecomte DD, Lequesne J, Geffrelet J et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for challenging brain metastases using 36 Gy in six fractions. *Cancer Radiother* 2019; 23(8): 860–866. doi: 10.1016/ j.canrad.2019.06.012.
68. O’Beirn M, Benghiat H, Meade S et al. The expanding role of radiosurgery for brain metastases. *Medicines (Basel)* 2018; 5(3). pii: E90. doi: 10.3390/ medicines5030090.
69. Rades D, Haatanen T, Schild SE et al. Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases. *Cancer* 2007; 110(6): 1345–1350. doi: 10.1002/ cncr.22906.
70. 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 Jan 25;1(1):CD003869. doi: 10.1002/14651858.CD003869.pub4.
71. Chang EL, Wefel JS, Hess KR 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. doi: 10.1016/ S1470-2045(09)70263-3
72. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U et al. Adjuvant wholebrain 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. doi:10.1200/ JCO.2010.30.1655
73. Lakomy R, Hynkova L, Pospisil P, Burkon P, Slavik M, Slampa P, Jancalek R, Kazda T. Patterns of failure after brain metastases radiotherapy: reflections on the importance for treatment and clinical trials reporting. *Neoplasma*. 2017;64(3):329-337. doi: 10.4149/neo_2017_302. PMID: 28253711.
74. 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. doi:10.1056/ NEJM199002223220802.
75. Brown PD, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *JCO* 2020

76. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(6): 716–722. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.03.005.
77. Soffiatti R, Ruda R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(6): 676–684. doi:10.1097/CCO.0b013e32831186fe
78. Balagamwala EH, Chao ST, Duh JH, et al. Principles of Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Clinical Applications in the Central Nervous System. *Technol Cancer Res Treat*. 2012; 11(1): 3–13.
79. Fenton B, Lord EM., Paoni SF. Effects of radiation on tumor intravascular oxygenation, vascular configuration, development of hypoxia, and clonogenic survival. *Radiat Res*. 2001;155(2): 360–368.
80. Kolesnick R, Fuks Z. Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene*. 2003; 22(37): 5897–5906.
81. Patel U, Patel A, Cobb Ch, Benkers T, Vermeulen S. The management of brain necrosis as a reset of SRS treatment for intra-cranial tumors. *Transl Cancer Res*. 2014; 3(4): 373–382.
82. 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.
83. 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.
84. Kocher M, Soffiatti 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.
85. 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.
86. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/ CEC*3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): 1049–1060.
87. Pruitt AA. Medical management of patients with brain tumors. *Continuum (Minneapolis)*. Apr 2015;21(2 Neuro-oncology):314-331.
88. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. Apr 1994;44(4):675-680

89. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 10(4). 2002: 322–328
90. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology*. Apr 1996;46(4):985-991.
91. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can. J. Neurol. Sci.* May 2003;30(2):106-112.
92. Ansari SF, Bohnstedt BN, Perkins SM, Althouse SK, Miller JC. Efficacy of postoperative seizure prophylaxis in intra-axial brain tumor resections. *J. Neurooncol.* May 014;118(1):117-122.
93. Wu AS, Trinh VT, Suki D, et al. A prospective randomized trial of perioperative seizure prophylaxis in patients with intraparenchymal brain tumors. *J. Neurosurg.* Apr 2013;118(4):873-883.
94. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir. (Wien.)*. 1990;103(1-2):47-51.
95. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 745–751.
96. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4): 795–803. doi: 10.1016/S0360-3016(98)00442–8.
97. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, de Oliveira Borges SR, Wajsbrot DB. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 15;46(5):1155-61. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00549-0. PMID: 10725626.
98. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B, Van Houtte P, Brotchi J, Levivier M. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Sep 1;60(1):218-24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.02.017. PMID: 15337559.
99. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(2): 510-514. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074.
100. Venur VA, Ahluwalia MS. Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design. *Chin Clin Oncol*. 2015; 4(2): 18. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.06.01.

101. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*. 2011;30(4): 419–425. doi:10.1200/JCO.2011.38.0527.
102. Vybíhal V, Smrčka M, Rošková I, et al. Chirurgická léčba mozkových metastáz. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. 2020; 83(2): 156–165. doi: 10.14735/amcsnn2020157.
103. Šlampa P. Gliomy: současná diagnostika a léčba. 1. vyd. Praha: Maxdorf, c2013. Jessenius. ISBN 978-80-7345-321-3.

9. Seznam zkratek

AC awake craniotomy

AE antiepileptika

ASCO American Society of Clinical Oncology

ASTRO American Society for Radiation Oncology

AZV Agentura pro zdravotnický výzkum ČR

BRAF V600E mutace genu u melanomu

BSBM Basic Score for Brain Metastases

CNS centrální nervový systém

CR complete remission – kompletní odpověď

CT výpočetní tomografie

CUSA ultrazvukový aspirátor

distalPFS lokální kontrola ve vzdálených částech mozku

DSA digitální subtrakční angiografie

DS-GPA disease specific - graded prognostic assessment

ECOG klinický stav pacienta podle Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR receptor epidermálního růstového faktoru

FGS Fluorescence guided surgery

EMG elektromyografický záznam

EOR Extent of Resection

EORTC European Organisation for the Research and Treatment of
Cancer

FFF Flattening Filter Free, technologie podporující svazky

FFLR freedom from local recurrence

fMR funkční magnetická rezonance

FSRT Fractionated stereotactic radiotherapy

fx frakce

GIT gastrointestinální trakt

GPA Graded Prognostic Assessment

GTR Gross Total Resection

GTV gross tumor volume

Gy Gray

HA-WBRT Hippocampus avoiding - WBRT

HER receptor lidského epidermálního růstového faktoru

iCT intraoperační CT

iMRI intraoperační MR

IMRT radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

ISM intraoperative stimulation mapping

iUS intraoperační ultrazvuk

KPS výkonnostní stav dle Karnofsky Performance Score

LGN Leksellův gama nůž

localPFS lokální kontrola v místě operace

MEP motorické evokované potenciály

mikroRNA malé nekódující molekuly RNA

MM mozková/é metastáza/y

MRAG MR angiografie

MR DTI MR zobrazení tenzorů difuze

MR magnetická rezonance

MTS metastázy

NCCTG North Central Cancer Treatment Group
OS/mOS celkové přežití /v měsících
PD progressive disease – progrese nemoci
PET pozitronová emisní tomografie
PFS progression free survival
PR partial remission – parciální odpověď
RTG rentgenové vyšetření
PTV planning target volume
RANO Response Assessment in Neuro-Oncology
RANO-BM Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases
RPA Recursive Partitioning Analysis
RS Rotterdam skóre
RT radioterapie
RTOG Radiation Therapy Oncology Group
SCLC/NSCLC malobuněčný/nemalobuněčný plicní karcinom
SD stable disease -stabilizace nemoci
SIB simultánní integrovaný boost
SIR index Score Index for Radiosurgery
SRS Stereotactic radiosurgery
SSEP somatosenzorické evokované potenciály
WBRT whole brain radiotherapy, celomozkové ozáření
WBRT_SIB WBRT a simultánní integrovaný boost
WHO Světová zdravotnická organizace
WHO PS výkonnostní stav dle WHO Performance Status
2D dvojrozměrný
3D trojrozměrný
5-ALA 5 aminolevulová kyselina

10. Seznam obrázků a tabulek

Obr.1: Srovnání obrazu infratentoriální MM na CT (vlevo) a na MR (vpravo)

Obr.2: Infratentoriální MM na MR vyšetření před operací (vlevo) a po GTR (vpravo)

Obr.3: MR traktografie zobrazující anatomický vztah optické (zelená) a pyramidové (modrá) dráhy k metastatickému ložisku při plánování operačního výkonu [102] .

Obr.4: Peroperační neurofyziologické monitorace (intraoperative stimulation mapping - ISM) [103]

Obr.5: MR vyšetření zobrazující současně dvě rozsáhlé MM – mozečku a frontálně vlevo. Jako první byla akutně operována MM mozečku

Obr.6: MR vyšetření obou MM po operaci s kontrolou rozsahu resekce

Obr.7: MR vyšetření obou MM před zahájením radioterapie

Obr.8: Kontrolní MR obou MM 16 měsíců po první operaci a frakcionované radioterapii bez známek recidivy

Tabulka 1: Prognostické skóre používáná u mozkových metastáz

Tabulka 2: RPA (Recursive Partitioning Analysis)

Tabulka 3: Graded Prognostic Assesment (GPA)

Tabulka 4: DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assesment score)

Tabulka 5: Management nově diagnostikované solitární mozkové metastázy

Tabulka 6: Management nově diagnostikovaných vícečetných mozkových metastáz

Tabulka 7: Dvě hlavní studie zabývající se managementem po operaci mozkových metastáz

Tabulka 8: Srovnání celkového přežití a lokální kontroly pacientů našeho souboru a pacientů z relevantních ramen dvou hlavních randomizovaných studií definujících roli cílené pooperační radioterapie.

11. Přílohy

Příloha 1: Vybíhal V, Smrčka M, Rošková I, et al. Chirurgická léčba mozkových metastáz. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. 2020; 83(2): 156–165. doi: 10.14735/amcsnn2020157

Příloha 2: Ondracek J, Fadrus P, Sana J, et al. Global MicroRNA Expression Profiling Identifies Unique MicroRNA Pattern of Radioresistant Glioblastoma Cells. *Anticancer Res* 2017 Mar;37(3):1099-1104. doi: 10.21873/anticancer.11422.

Příloha 3: Fadrus P, Kazda T, Dvoracek P, et al. Targeted Radiotherapy of the Tumor Cavity after Surgical Resection of Aggressive Recurrent Brain Metastasis: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2020 Mar 19;13(1):233-238. doi: 10.1159/000506328.

Příloha 4: Kopkova A, Sana J, Machackova T, et al. Cerebrospinal Fluid MicroRNA Signatures as Diagnostic Biomarkers in Brain Tumors. *Cancers (Basel)* 2019 Oct 12;11(10):1546. doi: 10.3390/cancers11101546.

Příloha 5: Fadrus P, Lakomy R, Hubnerova P, et al. Intrakraniální nádory - diagnostika a terapie. *Interní Med*. 2010; 12(7 a 8): 376-381.

Příloha 6: Fadrus P, Šlampa P, Lakomy R, Smrčka M. Komplexní terapie gliomů mozku. *Onkologie* 2015; 9(5): 214-217

Chirurgická léčba mozkových metastáz

Surgical treatment of brain metastases

Souhrn

Mozkové metastázy jsou závažnou komplikací nádorového onemocnění. Díky pokroku v zobrazovacích metodách mozku, peroperačním elektrofyziologickém monitorování a přístrojovém vybavení došlo ke zvýšení radikality a bezpečnosti jejich chirurgické resekce současně se snížením jejich mortality a morbidity. Chirurgická resekce je stále první zvažovanou terapeutickou možností. Je doporučována především pro pacienty se solitární mozkovou metastázou v přístupné lokalizaci, v dobrém klinickém stavu a příznivou prognózou. Relativně kontraindikována je v případě nekontrolovaného nádorového onemocnění, špatného klinického stavu, v případě radiosenzitivních nádorů, špatné prognózy onemocnění a přítomnosti více než tří mozkových metastáz. Chirurgická terapie u dvou nebo tří metastáz je také možná, ale její role může být v některých aspektech diskutabilní. Stejně tak je tomu v případě rekurentních metastáz, kde obecná doporučení nejsou jednoznačně definována a preferuje se individuální posouzení na základě řady prognostických faktorů.

Abstract

Brain metastases are serious complication of cancer. Progress in brain imaging, intraoperative electrophysiological monitoring and neurosurgical equipment have increased the extent of the resection and safety of neurosurgical operations while reducing mortality and morbidity. Surgical resection is still the first considered therapeutic option. It is especially recommended for patients with solitary cerebral metastasis in accessible localization, in good clinical conditions and with favourable prognosis. It is relatively contraindicated in the case of uncontrolled cancer disease, poor clinical conditions, in the case of radiosensitive tumours, poor disease prognosis and presence of more than three cerebral metastases. Surgical therapy for two or three metastases is also possible, but its role may be questionable in some aspects. General recommendations are not clearly defined in the case of recurrent metastases as well, and individual assessment is preferred based on the evaluation of the number of prognostic factors.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

V. Vybíhal¹, M. Smrčka¹, I. Rošková¹, T. Kazda², A. Šprláková-Puková³, J. Šána⁴, O. Slabý⁴, M. Večeřa⁴, L. Křen⁵, P. Fadrus¹

¹ Neurochirurgická klinika LF MU a FN Brno

² Klinika radiační onkologie LF MU a Masarykův onkologický ústav, Brno

³ Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

⁴ Středoevropský technologický institut, MU, Brno

⁵ Ústav patologie, LF MU a FN Brno



MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.

Neurochirurgická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: fadrus.pavel@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 3. 11. 2019

Přijato do tisku: 4. 3. 2020

Klíčová slova

mozková metastáza – resekce – chirurgická terapie

Key words

brain metastasis – resection – surgical treatment

Úvod

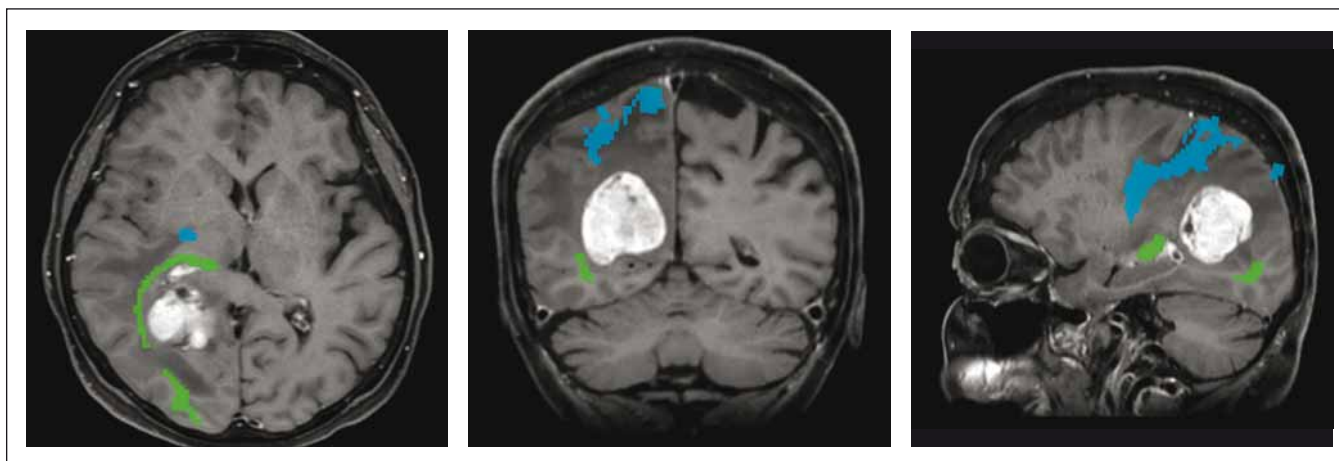
Mozkové metastázy (MM) jsou závažnou komplikací zhoubného nádorového onemocnění. Vyskytují se u 20–40 % pacientů s diagnostikovaným nádorovým onemocněním, z nichž asi 20 % kvůli MM umírá [1]. Jejich zvyšující se incidence je dána zdokonalováním diagnostiky a komplexní léčby nádorových onemocnění. Díky zlepšování onkologické terapie stoupl 5leté přežití u všech nádorů z 50 % v letech 1974–1976 na

70 % mezi lety 2000 a 2008 [2]. Biologická léčba se rovněž podílí na prodloužení přežití, ale tyto preparáty nejsou schopny pene-trovat hematoencefalickou bariérou, což je příčinou vzniku mikrometastáz v mozku [3]. V 10 % jsou MM prvním projevem nádorového onemocnění [4].

V 70. letech 20. století bez jakékoli léčby přežívali pacienti s MM přibližně 1 měsíc [5,6] a při užívání steroidů 2 měsíce [7]. Zavedení radioterapie u těchto pacientů, nejčastěji

ozářením celého mozku (whole-brain radiotherapy; WBRT) od poloviny 50. let 20. století prodloužilo přežití na 3–6 měsíců [5,6].

V 80. letech 20. století řada retrospektivních studií prokázala prodloužení přežití po neurochirurgické resekci, zejména u pacientů s jednou MM v anatomicky přístupné lokalizaci, v dobrém klinickém stavu a stabilním onkologickým onemocněním [8–10]. Významným mezníkem pak byly randomizované studie, které ukázaly lepší výsledky



Obr. 1. MR traktografie zobrazující vztah optické (zelená) a pyramidové (modrá) dráhy k metastatickému ložisku při předoperačním plánování resekčního výkonu.

Fig. 1. MR tractography showing the relationship of the optic (green) and pyramidal (blue) tracts to the metastatic lesion during preoperative planning of resection.

u pacientů po chirurgické resekci spolu s WBRT než po WBRT samotné [11,12].

Pokrok v moderních zobrazovacích metodách mozku, především MR (umožňující zobrazení nervových drah nebo funkčně důležitých oblastí mozku – obr. 1) vč. možnosti intraoperačního zobrazení (peroperační MR, peroperační UZ), stejně tak jako elektrofyziologické monitorování a přístrojové vybavení (zejména neuronavigace) pomohly zvýšit radikalitu a bezpečnost neurochirurgických operací a současně i snížit jejich morbiditu a mortalitu [4,13–16].

Patofyziologie

Do mozku nejčastěji metastázuji nádory plic, prsu, maligní melanom anebo Grawitzův tumor. Tyto histologické typy představují asi tři čtvrtiny všech typů MM [17]. MM jako sekundární typ nádoru je vůbec nejčastějším nitrolebním nádorem. Tendence k metastazování do mozku je největší u maligního melanomu (50 %), karcinomu plic a prsu (obojí 25 %), ledvin (10 %) a u kolorektálního karcinomu (5 %). Metastatické buňky nejprve musí opustit primární tumor, dostat se do cévního systému a dále až do mozkových kapilár (nejčastěji v povodí arteria cerebri media), kde se zachytí a proliferaci pak vytvoří vlastní metastázu [18,19]. V tomto procesu hraje zásadní roli tzv. nádorové mikroprostředí tvořené buněčnou i nebuněčnou složkou [20].

V typickém případě se tedy metastázy nacházejí subkortikálně, často mívají mezi sebou a povrchem mozku ještě několik milimetrů mozkové tkáně [21]. Další lokalizace MM jsou

sice o něco méně časté (mozeček, středčárové struktury, mozkový kmen, hypofýza), ale také se vyskytují. Metastáza systémového onemocnění do mozku má obvykle jiný charakter než primární mozkové nádory. Má charakter té tkáně, ze které pochází, a v polovině případů, bývá ohraničená [22]. Nejasné hranice bývají v případech, kdy nádorové buňky infiltrují okolní tkáň nebo pronikají do okolí podél cév [23].

Indikace chirurgické léčby mozkových metastáz

Cílem chirurgické terapie je zlepšení kvality života (zejména neurologických funkcí), prodloužení přežití a snížení mortality vázané na postižení mozku. Jedná se sice o nejvíce invazivní metodu, ale dochází zde k bezprostřednímu odstranění nádorových hmot, redukci tlakového působení na okolní tkáň s uvolněním komprimovaných nervových struktur a funkčních oblastí mozku, obnovení fyziologické cirkulace mozkomíšního moku (především u MM v zadní jámě lební), snížení nitrolební hypertenze a mozkového edému (možnost redukce dávek dexame-tazonu) a také snížení epileptické aktivity mozku. Významným přínosem chirurgického řešení je i to, že získáme nádorovou tkáň k neuropatologickému vyšetření [4].

Indikace operace MM vychází z nálezů na zobrazovacích metodách – hlavně MR (počet, lokalizace a velikost MM), neurologického a celkového stavu pacienta a stavu základního onkologického onemocnění. Chirurgická resekce je doporučována především pro pacienty se solitární MM v pří-

stupné lokalizaci, zejména pokud je velká a působí tlakem na okolní struktury nebo zapříčiňuje obstrukční hydrocefalus, pacient je v dobrém klinickém stavu, funkčně nezávislý (popřípadě je předpoklad úpravy neurologického deficitu po operaci) s nepřítomným nebo stabilním systémovým onemocněním, předpokládaným přežitím 3 a více měsíců a je schopen výkonu v celkové anestézii [24].

Resekce není obecně doporučována u relativně radiosenzitivních tumorů, jakými jsou malobuněčný karcinom plic, germinální tumory, leukémie nebo lymfomy [25]. Výjimečně lze o operačním řešení uvažovat v případě život ohrožující intrakraniální hypertenze. Naopak maligní melanom, Grawitzův tumor nebo sarkomy (ty však tvoří MM výjimečně) jsou výrazně chemo- i radiorezistentní a exstirpace MM je vlastně jediná efektivní možnost [4].

Kontraindikací chirurgické terapie je přítomnost progredujícího onkologického onemocnění a jeho špatná prognóza, přítomnost mnohočetných MM (4 a více lézí), špatný klinický stav bez předpokladu jeho zlepšení po operaci nebo nepříznivá anatomická lokalizace MM (mozkový kmen, bazální ganglia a talamus). V těchto lokalizacích při nejasném nálezu na zobrazovacích metodách může být indikována např. stereotaktická biopsie (např. z talamu) nebo i otevřená biopsie (např. z oblasti mozkového kmene) [26]. Existence extracerebrálních metastáz nemusí být jednoznačnou kontraindikací operace, pokud jejich přítomnost je známa před operačním řešením MM a jsou stabilní. Progredující neurologický de-

Tab. 1. Prognostické skóre u mozkových metastáz. Upraveno podle [49].

RPA byla zavedena Gasparem et al v roce 1997. Pacienti byli rozděleni do tří skupin podle KPS, věku, kontrolovaného primárního onemocnění a extrakraniálních projevů nemoci. Pacienti s KPS \geq 70, mladší 65 let, s kontrolovaným primárním onemocněním a bez dalších extrakraniálních metastáz byli ve skupině I a měli nejlepší prognózu (medián přežití 7,1 měsíce). Ve III. skupině byli pacienti s KPS < 70 (přežití 2,3 měsíce) a zbylí pacienti ve II. skupině (medián přežití 4,2 měsíce).

RS bylo zavedeno na základě zkušeností jednoho centra Lagerwaardem et al v roce 1999. I když statisticky signifikantní výsledky byly shledány u věku, KPS, kontrolovaného primárního onemocnění a extrakraniálních projevů nemoci, odpovědi na steroidy, hladiny laktátdehydrogenázy, pohlaví a lokalizace primárního nádoru, do skórovacího skóre byl použit pouze klinický stav pacienta podle ECOG, extrakraniální projev nemoci a odpověď na steroidy. Posledně jmenovaná položka byla pak limitem širšího použití této škály.

SIR byl zaveden v roce 2000 Weltmanem et al. Pracuje se šesti proměnnými (věk, KPS, kontrolované primární onemocnění, přítomnost extrakraniálních metastáz, počet a objem mozkových metastáz). Podrobné zpracování potřebné k posouzení systémového onemocnění omezilo široké rozšíření tohoto prognostického indexu.

Základní skóre pro mozkové metastázy BSBM bylo zavedeno v roce 2004 Lorenzonim et al. Používá stejné parametry jako RPA kromě věku. Je jednoduché s podobnou predikcí prognózy.

GPA škála byla zavedena v roce 2007 Sperdudem et al. Kromě věku, KPS a přítomnosti extrakraniálních metastáz zahrnuje do výpočtu i počet metastáz. Jedná se o jednoduchou škálu, která je často používána. Vzhledem k tomu, že prognóza je závislá také na typu primárního nádoru, byla škála později rozšířena o tuto položku jako Ds-GPA.

Skóre je možno spočítat na webových stránkách [69], kde je také uvedeno přibližné přežití pacienta.

Proměnná	Prognostické skóre					
	RPA	RS	SIR	BSBM	GPA	Ds-GPA
počet pacientů						
ve studii	1 200	1 292	65	110	1 960	4 259
věk	ano	ne	ano	ne	ano	ano
klinický stav	KPS	ECOG	KPS	KPS	KPS	KPS
extrakraniální metastázy	ano	ano	ano	ano	ano	ano
kontrolované primární onemocnění	ano	ne	ano	ano	ne	ne
počet mozkových metastáz	ne	ne	ano	ne	ano	ano
objem mozkových metastáz	ne	ne	ano	ne	ne	ne
odpověď na steroidy	ne	ano	ne	ne	ne	ne
stupně klasifikace	3	3	3	4	4	4

BSBM – Basic Score for Brain Metastases; Ds-GPA – disease specific GPA; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GPA – Graded Prognostic Assessment; KPS – Karnofsky Performance Status; RPA – Recursive Partitioning Analysis; RS – Rotterdam skóre; SIR – Score Index for Radiosurgery

ficit s poruchou vědomí nemusejí znamenat kontraindikaci operační léčby MM a jejich resekce může být v tomto případě život zachraňujícím výkonem. Akutní operace může být indikována pro progredující neurologický deficit vzniklý např. u intracerebrálního krváčení z MM, které se vyskytuje častěji u maligních melanomů nebo renálního karcinomu [27]. Bohužel některé studie ukazují na horší výsledky operací u pacientů, kteří měli před operací výraznější neurologický deficit [28]. V případě záchytu MM a primárního tumoru v krátkém časovém intervalu bývá většinou pacient akutně ohrožen mozkovou lézí. Operaci v těchto případech indikujeme za předpokladu, že bude následovat onkologická léčba. U pacientů s onkologickou anamnézou nemusí vždy zjištěná léze mozku být MM, ale může se jednat o pri-

mární mozkový nádor, popřípadě o nekonkologickou diagnózu [29].

Radiochirurgie lze využít k terapii jak radiosenzitivních (např. germinom nebo malobuněčný karcinom), tak i radiorezistentních tumorů (např. maligní melanom, renální karcinom nebo sarkom), jejichž rozměry nepřesahují 3 cm a není zde výraznější edém mozku. Jedná se o neinvazivní metodu (pomineme-li nasazení stereotaktického rámu), a proto ji lze využít u pacientů, u kterých jsou operační zátěž a riziko příliš vysoké. Zvažování jsou pacienti s chirurgicky nepřístupnou lézí, s aktivním systémovým onemocněním nebo s výraznými komorbiditami [30]. S výhodou ji lze využít u malých, hluboko lokalizovaných lézí nebo v elokventních (funkčně důležitých) oblastech. Preferována je také u vícečetných MM. Podle studie Yamamota

et al bylo dosaženo stejných výsledků u pacientů se 2–4 a 5–10 MM v celkové době přežití stejně jako v lokální kontrole onemocnění [31]. Tento trend je vidět v pracích zabývajících se touto problematikou a dokonce někteří autoři doporučují i ošetření více než 10 metastáz, pokud jejich celkový objem nepřevyšuje 25 ml [32]. Nevýhodou je, že radiochirurgie neredukuje mass effect a indukuje regresivní změny, jako jsou hemoragie, perifokální edém a radionekróza. Rozlišení radionekrózy od recidivy může být někdy obtížné. Je zde nižší stupeň lokální kontroly než u resekci [13,33]. Lokální kontrola je ovlivněna histologickým typem, aplikovanou dávkou a velikostí metastázy [34]. Udává se přibližně mezi 70–90 % [35]. Některé MM mohou mít i cystický charakter a zde radiochirurgická léčba není vhodná [36].

Tab. 2. Recursive Partitioning Analysis (RPA). Upraveno podle [70].

RPA škála rozděluje pacienty do tří skupin podle KPS, věku, stavu primárního nádorového onemocnění a přítomnosti extrakraniálních metastáz.

	Skupina I	Skupina II	Skupina III
skóre KPS	≥ 70	≥ 70	< 70
věk (roky)	< 65	≥ 65	
primární onemocnění	kontrolované	nekontrolované	
extrakraniální metastázy	nepřítomny	přítomny	
medián přežití (měsíce)	7,1	4,2	2,3

KPS – Karnofsky Performance Status

Tab. 3. Graded Prognostic Assessment (GPA). Upraveno podle [71].

GPA skóre využívající věk, KPS, počet metastáz a přítomnosti extrakraniálních metastáz ke stanovení 4 skupin pacientů s rozdílným mediánem přežití.

Prognostický faktor	Skóre			Celkové skóre	Medián přežití (měsíce)
	0	0,5	1,0	0–1	2,6
věk (roky)	≥ 60	50–59	< 50	1,5–2,5	3,8
KPS	< 70	70–80	90–100	3,0	6,9
počet metastáz	> 3	2–3	1	3,5–4,0	11,0
přítomnost extrakraniálních metastáz	ano	–	ne		

KPS – Karnofsky Performance Status

Při radiochirurgii je aplikována celá dávka jednorázově. V případě jejího rozdělení do několika frakcí pak hovoříme o stereotaktické radioterapii. Frakcionace snižuje nežádoucí účinky ozáření na normální tkáň při zachování kontroly nádorového onemocnění. Využívá se při větším rozsahu tumoru nebo pokud je MM v blízkosti funkčně důležitých struktur [37]. Lokální kontrola za 12 měsíců po ozáření se v literatuře uvádí 49–96 % [38].

Metoda WBRT je používána, když MM není vhodná pro chirurgii či radiochirurgii. Přežití v tomto případě bývá v průměru 3–6 měsíců. Rozdíly v dávkování, časování a frakcionaci nemají zásadní vliv na přežití [39,40]. Její nevýhodou je vysoká toxicita pro mozek, která způsobuje zhoršení kognice, učení a paměťových funkcí [41,42]. Více evidentní to bývá u déle přežívajících [43]. V prospektivní randomizované studii srovnávající samotnou resekci a resekci v kombinaci s WBRT byla rekurence menší u kombinované terapie než u resekce samotné v původním ložisku (10 vs. 46 %), ale i ve vzdálenějších oblastech (14 vs. 37 %) [11]. Rovněž ve skupině bez WBRT byly kratší čas rekurence a vyšší procento smrti z neurologických příčin (14 vs. 44 %). Slabou stránkou stu-

die je fakt, že většina pacientů měla relativně radiosenzitivní nádory. Podobně bylo lepších výsledků dosaženo v kombinaci stereotaktické radiochirurgie a WBRT než WBRT samotné [44]. WBRT nesnižuje mortalitu, proto její rutinní použití v současnosti není doporučováno vzhledem k vysoké toxicitě pro mozkovou tkáň [29]. Samotná WBRT je indikována v případě čtyř a více lézí u pacientů ve špatném klinickém stavu a předpokladem krátkého přežití. V poslední době se do popředí dostávají i další metody radioterapie – WBRT a simultánní integrovaný boost (WBRT s navýšením dávky v oblasti metastázy), HA-WBRT (hipokampus šetřící WBRT) nebo kombinace těchto technik, tj. HA-WBRT a simultánní integrovaný boost. Možná je i cílená frakcionovaná terapie. Důvodem zavedení těchto moderních technik bylo omezení nežádoucích účinků spojených s použitím WBRT.

Chemoterapie u MM má význam pouze u určitých chemosenzitivních druhů primárních nádorů, jakými jsou např. malobuněčný karcinom plic, popřípadě karcinom prsu či nemalobuněčný karcinom plic (ty již reagují významně méně na terapii než malobuněčný karcinom plic) [45].

Cílená terapie je indikována za specifických okolností, např. u nemalobuněčného karcinomu plic v případě nadměrné exprese epitelálního růstového faktoru potlačením jeho aktivity nebo u mutace anaplastické lymfomové kinázy její inhibicí [46]. U nádorů prsu s pozitivním nálezem receptoru 2 pro lidský epidermální růstový faktor je možná terapie humanizovanou monoklonální protilátkou [45].

Prognóza a prognostické faktory

Mozkové metastázy představují heterogenní skupinu s různou odpovědí na léčbu a délkou přežití. Střední přežití pacientů s MM je špatné a téměř polovina těchto pacientů umírá na systémové onemocnění [47]. Mezi pozitivní prognostické faktory patří dobrý celkový stav (Karnofsky Performance Status [KPS] > 70), dobrý neurologický stav, mladý věk, kontrolovaný primární nádor, absence extrakraniálních metastáz, přítomnost solitární MM, delší interval mezi diagnózou primárního nádoru a vzniku MM [48]. Je třeba brát v úvahu i fakt, že KPS předoperačně může být ovlivněno reverzibilními patologickými podmínkami (edém

Tab. 4. Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment score (DS-GPA). Upraveno podle [72].

DS-GPA skóre je závislé na typu primárního nádoru. Body jsou přidělovány podle věku, KPS, podtypu primárního nádoru (pouze u karcinomu prsu), počtu metastáz a přítomnosti extrakraniálních metastáz. Prognostické faktory, se kterými se kalkuluje, jsou používány rozdílně u jednotlivých typů primárního nádoru. Přežití pacienta je závislé nejen na počtu bodů dosažených v GPA skóre, ale také na typu primárního nádoru.

Prognostický faktor	Počet bodů						
	0	0,5	1	1,5	2	3	4
NSCLC/SCLC							
věk (roky)	> 60	50–60	< 50				
KPS	< 70	70–80	90–100				
extrakraniální metastázy	ano		ne				
počet metastáz	> 3	2–3	1				
maligní melanom							
KPS	< 70	70–80	90–100				
počet metastáz	> 3	2–3	1				
karcinom prsu							
KPS	≤ 50	60	70–80	90–100			
podtyp	bazální	n/a	LumA	HER2	LumB		
věk (roky)	≥ 60	< 60					
renální karcinom							
KPS	< 70	70–80	90–100				
počet metastáz	> 3	2–3	1				
karcinom GIT							
KPS	< 70		70		80	90	100
Přežití pacienta							
GPA skóre	0–1	1,5–2,5	3,0	3,5–4	celkové přežití		
NSCLC	3,0	6,5	11,3	14,8	7,0		
SCLC	2,8	5,3	9,6	17,0	4,9		
maligní melanom	3,4	4,7	8,8	13,2	6,7		
renální karcinom	3,3	7,3	11,3	14,8	9,6		
karcinom prsu	6,1	9,4	16,9	18,7	11,9		
karcinom GIT	3,1	4,4	6,9	13,5	5,4		

GIT – gastrointestinální trakt; KPS – Karnofsky Performance Status; NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic; SCLC – malobuněčný karcinom plic

mozku, nitrolební hypertenze, neurologický deficit). S využitím těchto faktorů bylo stanoveno několik prognostických ukazatelů (tab. 1). K nnejznámějším prognostickým ukazatelům patří tzv. RPA (Recursive Partitioning Analysis) (tab. 2), GPA (Graded Prognostic Assessment) (tab. 3) nebo DS-GPA (Disease specific – Graded Prognostic Assessment) (tab. 4). Prognostické škály mají také důležitou roli v selekci, stratifikaci a též

v případné randomizaci v rámci klinických studií [49].

Specifický index pro chirurgické pacienty neexistuje. Slabinou prognostických skórovacích systémů je, že nejsou brány v potaz neurologický stav pacienta a výsledek histologie (kromě DS-GPA). Neurologickým stavem po operaci metastáz se zabývali Schödel et al. U většiny pacientů došlo k signifikantnímu zlepšení neurologického stavu

nezávisle na RPA klasifikaci při nízké mortalitě a morbiditě [50]. Leptomeningeální dissemination má velmi špatnou prognózu pro nedostatek léčebných možností [51].

Solitární metastáza

Pacienti se solitární MM jsou nejlepší kandidáti chirurgického řešení (tab. 5). Typickou indikací jsou operace pacientů mladšího věku s objemnou solitární MM (> 3 cm

Tab. 5. Management nově diagnostikované solitární mozkové metastázy. Upraveno podle [40].

Management nově diagnostikované mozkové metastázy závisí na předpokládané době přežití. U pacientů s dobrou prognózou (přežití ≥ 3 měsíce) je možné zvažovat resekční výkon u metastáz $> 3-4$ cm nebo v případě menších ložisek radiochirurgii. Tyto výkony je možné doplnit o radioterapii, která může být použita také jako samostatná léčebná modalita v případě nemožnosti provedení resekčního výkonu. V radioterapii je možno použít WBRT nebo některou z moderních technik, např. radioterapie s modulovanou intenzitou šetřící oblast hipokampu nebo simultánní integrovaný boost. U pacientů se špatnou prognózou je indikována WBRT nebo pouze paliativní terapie.

Předpokládaná prognóza pacienta	Možnost kompletní resekce	Léčebné možnosti	Klinický benefit				
			Přežití	Lokální kontrola	Celomozková kontrola	Kognice	
dobrá (přežití ≥ 3 měsíce)	ano	resekce + (RT/WBRT) (úroveň 1)	✓	✓	✓		
		radiochirurgie + (RT/WBRT) (úroveň 1)	✓	✓	✓		
		radiochirurgie (úroveň 1)		✓		✓	
		resekce + radiochirurgie / radiační dosycovací dávka na poresekční dutinu s/bez RT/WBRT (úroveň 3)		✓	✓ (s WBRT)		
	ne	metastáza $> 3-4$ cm	resekce + (RT/WBRT) (úroveň 1)	✓	✓	✓	
			resekce + radiochirurgie / radiační dosycovací dávka na poresekční dutinu s/bez RT/WBRT (úroveň 3)		✓	✓ (s WBRT)	
		metastáza $< 3-4$ cm	radiochirurgie + (RT/WBRT) (úroveň 1)	✓	✓	✓	
			radiochirurgie (úroveň 1)		✓		✓
		metastáza $> 3-4$ cm	RT/WBRT, zvážení biopsie při neznámém origu (úroveň 3)	✓	✓	✓	
		špatná (přežití < 3 měsíce)	WBRT (úroveň 3)		✓	✓	
paliativní terapie bez WBRT (úroveň 3)							

RT – radioterapie; WBRT – radioterapie celého mozku

průměru na vyšetření MR) se stabilní nemocí nebo neznámým primárním zdrojem [11,12]. U malé solitární MM lze uvažovat i o radiochirurgickém řešení, zvláště u starších pacientů a u těch, kde je primární origo známo [29,52,53]. Pokud jsou ale doprovázeny velkým kolaterálním edémem a expanzivitou, je vhodnější operační řešení.

Mnohočetné metastázy

Role chirurgické terapie u vícečetných MM je kontroverzní a neexistují dosud žádné randomizované studie (tab. 6) [4]. Podle Paeka et al chirurgická resekce dominantní léze při celkovém počtu dvou nebo tří MM společně s WBRT má srovnatelnou dobu přežití, jakou vidáme u solitární MM [54]. K podobným výsledkům dospěla i studie Bindala et al, kde bylo stejné přežití v délce 14 měsíců u pacientů s odstraněním všech lézí (maximem byly tři ložiska) a u resekce solitární léze [13]. Rozdíl ve výsledcích u pacientů se solitární a vícečetnými MM nebyl shledán také v dalších studiích [55,56].

Mezi pacienty se dvěma nebo třemi MM mají pacienti s totální resekci všech přítomných MM stejnou prognózu a dokonce stejné množství komplikací jako pacienti po resekci solitární MM [13]. Při rozhodování hrají roli také uložení MM, jejich dosažitelnost v rámci jednoho operačního přístupu nebo naopak nutnost provést dvě nebo tři kraniotomie. Pokud se rozhodneme odstranit např. dvě od sebe vzdálené MM ze dvou kraniotomií, musíme také naplánovat, zda výkony provedeme v jedné narkóze nebo s určitým časovým odstupem. Pak je otázkou, zda v některých případech není namíste dvoudobá operace. To v mezidobí umožní posoudit klinický stav pacienta a ubezpečit se o správnosti indikace další operace nebo naopak rezignovat na chirurgické řešení a volit radiochirurgický výkon [57]. Vždy musíme zvažovat nejen technické aspekty extirpace, ale také celkový stav pacienta. Možný je také kombinovaný přístup, kdy některou MM odstraníme chirurgicky a další (např. malou, hluboko nebo elokventně ulo-

ženou) ozáříme radiochirurgicky [58]. Tyto spíše výjimečné indikace jsou rezervovány hlavně pro mladší pacienty se stabilní nebo neznámou primární nemocí. Vícečetné léze (> 3) nejsou považovány za chirurgicky léčitelné [31].

Rekurentní metastázy

Doporučení ohledně chirurgické terapie rekurentních MM nejsou v literatuře přesněji formulována. Preferuje se individualizovaná léčba na základě funkčního stavu pacienta, rozsahu onkologického onemocnění, objemu a počtu MM, zda je recidiva v resekované oblasti nebo na jiném místě, typu primárního nádoru, popřípadě zařazení do klinické studie. Obecně je reoperace zvažována u pacientů s přístupnou lézí, mladšího věku, v dobrém klinickém stavu, stabilním extrakraniálním onemocněním a s recidivou po více jak 6 měsících [59]. U pacientů, kteří podstoupili chirurgickou resekci u recidivujících nebo progredujících MM, bylo přežití 8,9–11,5 měsíců [13].

Tab. 6. Management nově diagnostikovaných vícečetných mozkových metastáz. Upraveno podle [40].

Management nově diagnostikovaných vícečetných mozkových metastáz závisí na předpokládané době přežití. U pacientů s dobrou prognózou (přežití ≥ 3 měsíce) je možné zvažovat resekční výkon u metastáz $> 3-4$ cm nebo v případě menších ložisek radiochirurgii. Tyto výkony je možné doplnit o radioterapii, která může být použita také jako samostatná léčebná modalita. V radioterapii je možno použít WBRT nebo některou z moderních technik, např. radioterapie s modulovanou intenzitou šetřící oblast hipokampu nebo simultánní integrovaný boost. U pacientů se špatnou prognózou je indikována WBRT nebo pouze paliativní terapie.

Předpokládaná prognóza pacienta	Možnost kompletní resekce	Léčebné možnosti	Klinický benefit			
			Přežití	Lokální kontrola	Celomozková kontrola	Kognice
dobrá (přežití ≥ 3 měsíce)	všechny mozkové metastázy $< 3-4$ cm	RT/WBRT (úroveň 1)		✓	✓	
		radiochirurgie (úroveň 1)		✓		✓
		radiochirurgie + RT/WBRT (úroveň 1)		✓	✓	
	mozková metastáza/metastázy způsobující signifikantní mass efekt	resekce + pooperační RT/WBRT (úroveň 3)		✓	✓ (s RT/WBRT)	
RT/WBRT (úroveň 3)		✓	✓	✓		
WBRT (úroveň 3)		✓	✓			
špatná (přežití < 3 měsíce)		paliativní terapie bez WBRT (úroveň 3)				

RT – radioterapie; WBRT – radioterapie celého mozku

Ve studii týkající se rekurentních MM u plicních nádorů bylo prokázáno signifikantní funkční zlepšení a lepší kvalita života i přes očekávané krátké přežití. Interval mezi diagnózou primárního tumoru a MM a interval mezi první a recidivující MM byly signifikantně asociovány s přežitím [14].

Operační technika

Z chirurgického hlediska je u MM výhodou jejich relativní ohraničenost. Přístup k MM musí především respektovat její anatomické uložení. Standardně je využívána neuronavigace k přesnému zacílení ložiska. Intraoperačně lze MM zobrazit pomocí UZ nebo podle MR. K rozlišení MM od mozkové tkáně v případě invazivního charakteru během operace lze využít i fluorescenční zobrazení (fluorescein), které má dle jedné studie senzitivitu až 90 % [60], u další studie až 95 % [61]. Při použití 5-aminolevulové kyseliny se rozlišovalo již menší procento MM (62 %) [62].

Elektrofyzilogický intraoperační monitoring a předoperační funkční MR nebo traktografie umožňují relativně bezpečnou exstirpaci MM i v tzv. elokventních oblastech mozku, v blízkosti motorického nebo řečového centra [63]. Někteří autoři doporučují v těchto oblastech provedení tzv. awake kraniotomie (operace s bdělou fází) [64].

Vlastní exstirpaci MM provádíme pokud možno metodou „en bloc“ disekce s využitím gliální pseudokapsuly. Tento postup jed-

nak umožňuje dosažení kompletní resekce a jednak minimalizuje riziko sekundární diseminace nádorových buněk – 13,8 vs. 5–6 % [65,66]. Ovšem zejména u hluboko uložených tumorů a v blízkosti elokventních zón nelze tento typ resekce použít a jsme nuceni provést vnitřní dekompresi tumoru metodou tzv. piecemeal resekce (po částech). S výhodou lze využít UZ aspirátor (CUSA).

Komplikace

Chirurgická mortalita je 2 % a méně [54]. Chirurgická morbidita se dělí na neurologické komplikace (např. hemiparéza, fatická porucha apod.), regionální komplikace (hematom v ráně, infekce, likvorová píštěl aj.) a systémové komplikace (pneumonie, sepse, hluboká žilní trombóza, plicní embolie aj.). V komplexní práci Sawaya et al jsou tyto komplikace označovány jako závažné, pokud trvají déle než 30 dní nebo vyžadují agresivní léčbu z důvodu život ohrožujícího stavu. Závažné neurologické, regionální a systémové komplikace se v práci objevily v 6, resp. 3 % případů. Neurologických komplikací bylo tím více, čím blíže se MM nacházela elokventní oblasti, nicméně závažných neurologických komplikací i v těchto oblastech bylo relativně málo (10 %). Výskyt komplikací jakéhokoliv typu se zvyšoval s vyšším věkem, nižším KPS a s blízkostí elokventní oblasti. Pacienti nad 65 let, KPS pod 50 a s tumorem v elokventní oblasti měli riziko komplikací 23 % [67].

Standardně se pooperačně provádí vyšetření zobrazovací metodou k určení rozsahu resekce a vyloučení případných pooperačních komplikací. Kamp et al preferují provedení MR, která v jejich studii prokázala reziduum až ve 20 % případů [68].

Závěr

Chirurgická léčba MM v rámci komplexní onkologické terapie má svoji nezastupitelnou roli a patří mezi terapeutické možnosti první volby. Jejím hlavním cílem je mimo odstranění nádoru i zlepšení kvality života se zlepšením celkového přežití a snížením mortality související s onemocněním mozku. Předpokladem dobrého výsledku operační léčby je dodržení současných indikačních kritérií. Využití moderních neuroradiologických zobrazovacích metod a nových peroperačních technologií umožňuje provést bezpečné chirurgické resekce MM i v elokventních oblastech. Nejčastěji jsou k operační léčbě indikováni pacienti se solitární MM, v případě vícečetných a rekurentních MM je postupováno individuálně.

Grantová podpora

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NV18-03-00398. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1): 37–46. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.05.023.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5): 277–300. doi: 10.3322/caac.20073.
3. Scoccianti S, Ricardi U. Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials. *Radiation Oncol* 2012; 102(2): 168–179. doi: 10.1016/j.radonc.2011.08.041.
4. Hatiboglu MA, Wildrick DM, Sawaya R. The role of surgical resection in patients with brain metastases. *Ecanermedalscience* 2013; 7: 308. doi: 10.3332/ecancer.2013.308.
5. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD et al. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol* 1978; 35(11): 754–756. doi: 10.1001/archneur.1978.00500350058012.
6. Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971; 111(2): 334–336. doi: 10.2214/ajr.111.2.334.
7. Ruderman NB, Hall TC. Use of glucocorticoids in the palliative treatment of metastatic brain tumors. *Cancer* 1965; 18: 298–306. doi: 10.1002/1097-0142(196503)18:3<298::aid-cncr2820180306>3.0.co;2-h.
8. Sundaresan N, Galicich JH. Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer* 1985; 55(6): 1382–1388. doi: 10.1002/1097-0142(19850315)55:6<1382::AID-CNCR2820550637>3.0.CO;2-Z.
9. Mandell L, Hilaris B, Sullivan M et al. The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma. Surgery and radiation versus radiation therapy alone. *Cancer* 1986; 58(3): 641–649.
10. Barker FG 2nd. Craniotomy for the resection of metastatic brain tumors in the U.S., 1988–2000: decreasing mortality and the effect of provider caseload. *Cancer* 2004; 100(5): 999–1007. doi: 10.1002/cncr.20058.
11. 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. doi: 10.1056/NEJM199002223220802.
12. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33(6): 583–590. doi: 10.1002/ana.410330605.
13. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996; 84(5): 748–754. doi: 10.3171/jns.1996.84.5.0748.
14. Al-Zabin M, Ullrich WO, Brawanski A et al. Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; 152(11): 1887–1892. doi: 10.1007/s00701-010-0721-7.
15. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998; 42(5): 1044–1055. doi: 10.1097/00006123-199805000-00054.
16. Schödel P, Schebesch KM, Brawanski A et al. Surgical resection of brain metastases—impact on neurological outcome. *Int J Mol Sci* 2013; 14(5): 8708–8718. doi: 10.3390/ijms14058708.
17. Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(6): 654–661. doi: 10.1097/00006123-199805000-00054.
18. Delattre JY, Krol G, Thaler HT et al. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45(7): 741–744. doi: 10.1001/archneur.1988.00520310047016.
19. Svokos KA, Sallia B, Toms SA. Molecular biology of brain metastasis. *Int J Mol Sci* 2014; 15(6): 9519–9530. doi: 10.3390/ijms15069519.
20. Schulz M, Salamero-Boix, Niesel K et al. Microenvironmental regulation of tumor progression and therapeutic response in brain metastasis. *Front Immunol* 2019; 10: 1713. doi: 10.3389/fimmu.2019.01713.
21. Hwang TL, Close TP, Grego JM et al. Predilection of brain metastasis in grey and white matter junction and vascular border zones. *Cancer* 1996; 77(8): 1551–1555. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960415)77:8<1551::AID-CNCR19>3.0.CO;2-Z.
22. Wesseling P, von Deimling A, Aldape K. *Metastatic tumors of the CNS*. 4th ed. Lyons, France: IARC Press 2007.
23. Berghoff AS, Rajky O, Winkler F et al. Invasion patterns in brain metastases of solid cancers. *Neuro Oncol* 2013; 15(12): 1664–1672. doi: 10.1093/neuonc/not112.
24. 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. doi: 10.1002/14651858.CD003869.pub4.
25. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE 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. doi: 10.1007/s11060-009-0061-8.
26. Krieger MD, Chandrasoma PT, Zee CS et al. Role of stereotactic biopsy in the diagnosis and management of brain tumors. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(1): 13–25. doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199801/02)14:1<13::aid-ssu3>3.0.co;2-5.
27. Donato J, Campigotto F, Uhlmann EJ et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study. *Blood* 2015; 126(4): 494–499. doi: 10.1182/blood-2015-02-626788.
28. Sundaresan N, Galicich JH. Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer* 1985; 55(6): 1382–1388. doi: 10.1002/1097-0142(19850315)55:6<1382::aid-cncr2820550637>3.0.co;2-z.
29. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 65–72. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0639.
30. Hatiboglu MA, Chang EL, Suki D et al. Outcomes and prognostic factors for patients with brainstem metastases undergoing stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2011; 69(4): 796–806. doi: 10.1227/NEU.0b013e31821d31de.
31. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 387–395. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70061-0.
32. Niranjan A, Lunsford LD, Kano H. Guidelines for multiple brain metastases. *Prog Neurol Surg* 2019; 34: 100–109. doi: 10.1159/000493055.
33. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol* 2009; 92(3): 275–282. doi: 10.1007/s11060-009-9839-y.
34. Hughes RT, Black PJ, Page BR et al. Local control of brain metastases after stereotactic radiosurgery: the impact of whole brain radiotherapy and treatment paradigm. *J Radiosurg SBRT* 2016; 4(2): 89–96.
35. Bilger A, Frenzel F, Oehlke O et al. Local control and overall survival after frameless radiosurgery: a single center experience. *Clin Transl Radiat Oncol* 2017; 7: 55–61. doi: 10.1016/j.ctro.2017.09.007.
36. Muavecic A, Kufeld M, Wowra B et al. Feasibility, safety, and outcome of frameless image-guided robotic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol* 2010; 97(2): 267–274. doi: 10.1007/s11060-009-0023-1.
37. Lecomte DD, Lequesne J, Geffrelot J et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for challenging brain metastases using 36 Gy in six fractions. *Cancer Radiother* 2019; 23(8): 860–866. doi: 10.1016/j.canrad.2019.06.012.
38. O'Beirn M, Benghiat H, Meade S et al. The expanding role of radiosurgery for brain metastases. *Medicine (Basel)* 2018; 5(3): pii: E90. doi: 10.3390/medicine5030090.
39. Rades D, Haatanen T, Schild SE et al. Dose escalation beyond 30 grays in 10 fractions for patients with multiple brain metastases. *Cancer* 2007; 110(6): 1345–1350. doi: 10.1002/cncr.22906.
40. Tsao MN, Rades D, Wirth A et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2(3): 210–225. doi: 10.1016/j.prr.2011.12.004.
41. Chang EL, Wefel JS, Hess KR 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. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
42. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U et al. Adjuvant wholebrain 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. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
43. Conill C, Gimferrer JM, Marruecos J et al. Clinical outcome after surgical resection of lung metastases from melanoma. *Clin Transl Oncol* 2007; 9(1): 48–52. doi: 10.1007/s12094-007-0009-4.
44. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW 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. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
45. Soffietti R, Rudà R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(6): 676–684. doi: 10.1097/CCO.0b013e32831186fe.
46. Zimmermann S, Dziadziszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(6): 716–722. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.03.005.
47. Thomas AJ, Rock JP, Johnson CC et al. Survival of patients with synchronous brain metastases: an epidemiological study in southeastern Michigan. *J Neurosurg* 2000; 93(6): 927–931. doi: 10.3171/jns.2000.93.6.0927.
48. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4): 795–803. doi: 10.1016/S0360-3016(98)00442-8.
49. Venur VA, Ahluwalia MS. Prognostic scores for brain metastasis patients: use in clinical practice and trial design. *Chin Clin Oncol* 2015; 4(2): 18. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.06.01.
50. Schödel P, Schebesch KM, Brawanski A et al. Surgical resection of brain metastases – impact on neurological outcome. *Int J Mol Sci* 2013; 14(5): 8708–8718. doi: 10.3390/ijms14058708.
51. Beauchesne P. Intrathecal chemotherapy for treatment of leptomeningeal dissemination of metastatic tumours. *Lancet Oncol* 2011; 11(9): 871–879. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70034-6.
52. Manon R, O'Neill A, Knisely J et al. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8870–8876. doi: 10.1200/JCO.2005.01.8747.

53. Fuentes S, Delsanti C, Metellus P et al. Brainstem metastases: management using gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 2006; 58(1): 37–42. doi: 10.1227/01.neu.0000190655.95669.5c.
54. Paek SH, Audu PB, Sperling MR et al. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005; 56(5): 1021–1034.
55. Wronski M, Arbit E, McCormick B. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80(9): 1746–1754. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971101)80:9<1746::aid-cnrcr8>3.0.co;2-c.
56. Iwadate Y, Namba H, Yamaura A. Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. *Anticancer Res* 2000; 20(1B): 573–577.
57. Auslands K, Apškalne D, Bicāns K et al. Postoperative survival in patients with multiple brain metastases. *Medicina (Kaunas)* 2012; 48(6): 281–285.
58. Boehling NS, Chang EL, Ma L et al. J Stereotactic radiosurgery for brain metastases: current status and future directions. *Radiat Oncol* 2012; 1: 245. doi: 10.1007/s13566-012-0043-x.
59. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(8): 1289–1994. doi: 10.1200/JCO.2005.04.6235.
60. Schebesch KM, Hoehne J, Hohenberger C et al. Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases – experience with the first 30 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157(6): 899–904. doi: 10.1007/s00701-015-2395-7.
61. Höhne J, Hohenberger C, Proescholdt M et al. Fluorescein sodium-guided resection of cerebral metastases-an update. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159(2): 363–367. doi: 10.1007/s00701-016-3054-3.
62. Kamp MA, Grosser P, Felsberg J et al. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154(2): 223–228. doi: 10.1007/s00701-011-1200-5.
63. Wadley J, Dorward N, Kitchen N et al. Pre-operative planning and intra-operative guidance in modern neurosurgery: a review of 300 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1999; 81(4): 217–225.
64. Chua TH, See AA, Ang BT et al. Awake Craniotomy for resection of brain metastases: a systematic review. *World Neurosurg* 2018; 120: e1128–e1135. doi: 10.1016/j.wneu.2018.08.243.
65. Suki D, Abouassi H, Patel AJ et al. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa. *J Neurosurg* 2008; 108(2): 248–257. doi: 10.3171/JNS/2008/108/2/0248.
66. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA et al. Factors influencing the risk of local recurrence after resection of a single brain metastasis. *J Neurosurg* 2010; 113(2): 181–189. doi: 10.3171/2009.11.JNS09659.
67. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* 1998; 42(5): 1044–1055. doi: 10.1097/00006123-199805000-00054.
68. Kamp MA, Rapp M, Bühner J et al. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157(9): 1573–1580. doi: 10.1007/s00701-015-2479-4.
69. GPA Index. [online]. Available from URL: <http://brain-metgpa.com/>.
70. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 745–751.
71. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2): 510–514. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074.
72. Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2011; 30(4): 419–425. doi:10.1200/JCO.2011.38.0527.

Global MicroRNA Expression Profiling Identifies Unique MicroRNA Pattern of Radioresistant Glioblastoma Cells

JAKUB ONDRACEK^{1*}, PAVEL FADRUS^{2*}, JIRI SANA^{1,3}, ANDREJ BESSE¹, TOMAS LOJA¹, MAREK VECERA¹,
LENKA RADOVA¹, MARTIN SMRCKA², PAVEL SLAMPA⁴ and ONDREJ SLABY^{1,3}

¹Central European Institute of Technology (CEITEC), Masaryk University, Brno, Czech Republic;

²Department of Neurosurgery, University Hospital Brno, Masaryk University, Brno, Czech Republic;

³Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute,
Masaryk University, Brno, Czech Republic;

⁴Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute,
Masaryk University, Brno, Czech Republic

Abstract. Glioblastoma multiforme (GBM) is the most aggressive intracranial tumor characterized with infaust prognosis. Despite advances in neurosurgical and radiotherapeutic techniques and chemotherapy, the median overall survival ranges between 12–15 months from diagnosis. The main cause of treatment failure is considered the presence of tumor cells resistant to conventional therapy, mainly radiotherapy. MicroRNAs (miRNAs) are small, non-coding RNAs that function as post-transcriptional regulators of gene expression and have been repeatedly proven to play important roles in pathogenesis and biological features of many cancers, including GBM and its radioresistant phenotype. In our study, we established radioresistant cells from the commonly used human GBM cell lines T98G, U87MG and U251. Consequently, we performed global miRNA expression profiling in both radioresistant and parental cell lines and identified 113 miRNAs with significantly different expression ($p < 0.05$) between these two groups (73 miRNAs were up-regulated, 40 miRNAs were down-regulated). Some of these miRNAs have been previously described in relation to ionizing radiation, and others were herein identified for the first time. We believe that after deeper functional investigation of identified miRNAs in relation to radioresistance, these miRNAs present potential predictive biomarkers or therapeutic targets in GBM.

*These Authors contributed equally to this study.

Correspondence to: Assoc. Professor Ondrej Slaby, Ph.D. Masaryk University, Central European Institute of Technology (CEITEC), Molecular Oncology II, University Campus Bohunice, Building A35, Kamenice 5, 625 00 Brno, Czech Republic. Tel: +420 549497574, Fax: +420 549497574, e-mail: on.slaby@gmail.com

Key Words: Glioblastoma, radioresistance, microRNA.

Glioblastoma multiforme (GBM) is a highly aggressive primary brain tumor of astrocytic origin accounting for nearly 50% of all gliomas with incidence of 3–4 new cases per 100,000 individuals (1, 2). Although metastases are unusual, GBM is characterized by infiltrative growth and early recurrences. Current standard therapeutic protocol consists of maximal surgical resection followed by concomitant chemoradiotherapy with temozolomide and adjuvant temozolomide in monotherapy. Unfortunately, GBM is often chemo-radioresistant and thus, adjuvant therapy fails. The prognosis of GBM patients is very poor with median overall survival ranging between 12 and 15 months from diagnosis (1, 2). A lot of effort has been spent in researching of both suitable biomarkers that could predict response to the therapy as well as drugs and therapeutic targets that could overcome GBM resistance. Over the past decade, involvement and functional roles of microRNAs (miRNAs) in GBM radioresistance were described (3, 4). MiRNAs are short, approximately 18–25 nucleotides long, non-coding single-stranded RNAs with an ability to post-transcriptionally regulate gene expression. Due to this feature, miRNAs are able to regulate multiple cellular processes, either physiological or pathological, such as apoptosis, proliferation, cell cycle, angiogenesis, differentiation. A number of miRNAs have been also identified to be deregulated in various cancers including GBM and some of them were associated with clinical outcomes and radioresistance (5–7). However, involvement of miRNAs in the molecular processes of cell response to the ionizing radiation in glioma is still poor understood. Therefore, we established radioresistant GBM cell lines in which we have subsequently performed global miRNA expression profiling in order to identify miRNAs deregulated in these cells and associated with resistance to the ionizing radiation in GBM. We believe that after deeper investigation

of functional roles of these miRNAs in radioresistance *in vitro*, they present potential predictive biomarkers or therapeutic targets in GBM.

Materials and Methods

GBM cell lines and establishment of radioresistant cells. GBM cell lines U251, T98G, and U87MG as well as their radioresistant counterparts were cultivated in DMEM medium enhanced by 10% heat-inactivated fetal bovine serum, 100 µg/ml streptomycin and 100 U/ml penicillin, 4.5 g/l D-glucose, 2 mM L-glutamine, 1% nonessential amino acids, and 10 mg/l sodium pyruvate. Cells were cultivated on 100-mm culture dishes at 37°C in humidified atmosphere containing 5% CO₂.

All three GBM cell lines were firstly grown to approximately 60% confluence and irradiated with 2 Gy (Cs-137 γ-radiation, 2 Gy/min). When cells reached about 90% confluence, they were subcultured into new dishes. The cells were treated again with 2 Gy when they reached 60% confluence. This procedure was repeated until total dose was 32 Gy. After that, cells were irradiated by the same process but dose 4 Gy was used instead of 2 Gy. This procedure was repeated until total dose of ionizing radiation was 60 Gy. Parental cells were cultured under the same conditions without ionizing radiation treatment. Multiply irradiated cells were named with suffix -R (Radioresistant), giving U251-R, T98G-R, U87MG-R. Parental cells were named with suffix -C (Control). For all assays, there was at least a four-week interval between the last fractionated irradiation and the experiment.

Colony formation assay. Diluted cell suspension was seeded into 6-well plates, incubated overnight, irradiated by dose 4 Gy, and cultured until cells form colonies. Subsequently, cells were fixed in 4% paraformaldehyde (30 min/RT) and visualized by 0.5% crystal violet (20 min/RT). The colonies were counted using GelCount (Oxford, USA). Calculation of surviving fractions (SF) of cells after irradiation was performed using the equation $SF = \text{colonies counted} / (\text{cells seeded} * PE)$. Plating efficiency (PE) is the ratio of the number of colonies to the number of cells seeded, which were not treated by radiation (8). Experiments were repeated three times; each experiment was performed in triplicates. Statistical evaluations of data obtained from colony formation assay were performed on GraphPad Prism 5 software by a one-tailed non-parametric *t*-test.

MiRNA microarray analysis. Small RNA enriched total RNA was isolated using the Direct-zol RNA MiniPrep Kit (Zymo Research, USA). Nucleic acid concentrations and purities were controlled by UV spectrophotometry using Nanodrop ND-1000 (Thermo Scientific). To assess miRNA expression in radioresistant and control GBM cell lines, the samples were analyzed with Affymetrix GeneChip miRNA 3.0 arrays (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) containing 1733 probe sets for human mature miRNAs. Experiments were performed according to the Affymetrix standardized protocol for miRNA 3.0 arrays. Intensity values for each probe cell were calculated using Affymetrix GeneChip Command Console (AGCC). Quality control of the microarray was performed with the Affymetrix miRNA QC Tool, version 1.1.1.0.

Microarray expression data analysis. All data were pre-processed and further analyzed by the software packages included in the R/Bioconductor (9). Pre-processing was performed by the RMA method with default parameters as implemented in the Bioconductor

package oligo (10). All data were log₂-transformed. To identify differentially expressed miRNAs, the LIMMA approach (11) for paired samples was applied with additional Benjamini-Hochberg correction of *p*-values.

Results

Radioresistance analysis. Prior to miRNA expression analyses in the examined GBM cell lines, their resistance to ionizing radiation was evaluated. The colony formation assay has confirmed that all three GBM cell lines, which have received a total dose of 60 Gy, form significantly higher number of colonies after 4 Gy irradiation in comparison to the parental control GBM cell lines (Figure 1). In concrete, cell lines U251-R, T98G-R, and U87MG-R form on average 3-times ($p=0.0395$; Figure 1C), 3.5-times ($p=0.0363$; Figure 1F), and 1.6-times ($p=0.0277$; Figure 1I) more colonies than their parental cell lines U251-C, T98G-C, and U87MG-C, respectively.

Global miRNA expression analysis of radioresistant and parental GBM cell lines. Global miRNA expression analyses followed by statistical comparison of three pairwise radioresistant and parental GBM cell lines identified 113 significantly differently expressed miRNAs between these two groups ($p<0.05$). From these, 73 miRNAs were up-regulated and 40 miRNAs down-regulated in radioresistant cells; 21 miRNAs have shown the *p*-value less than 0.01. The most up-regulated miRNA in radioresistant GBM cells was identified as miR-145 while the most down-regulated was miR-1271 (Table I).

Discussion

Radiotherapy plays an important role in oncological treatment of GBM patients. Nevertheless, this brain tumor is well known for its frequent resistance to ionizing radiation and, thus, adjuvant therapy often fails and GBM develop early recurrences. This results in a bad prognosis associated with short survival of GBM patients. In the presented study, we compared miRNA expression profiles in radioresistant and parental stable GBM cell lines U251, T98G, and U87MG. Our aim was to use global miRNA expression profiling and identify miRNAs that might be closely associated with radioresistance of GBM cells and, thus, could be promising predictive markers, as well as potential therapeutic targets in GBM patients.

Firstly, we established three GBM cell lines treated with total dose of 60 Gy. Following evaluation of their resistance to the ionizing radiation confirmed significantly higher potential of these cell lines to form colonies after 4-Gy experimental treatment compared to the parental control cell cultures. Similar results were published by the Yang *et al.* who induced radioresistance in U251 GBM cell line by the fractionated ionizing radiation exposure in total dose 62 Gy (12).

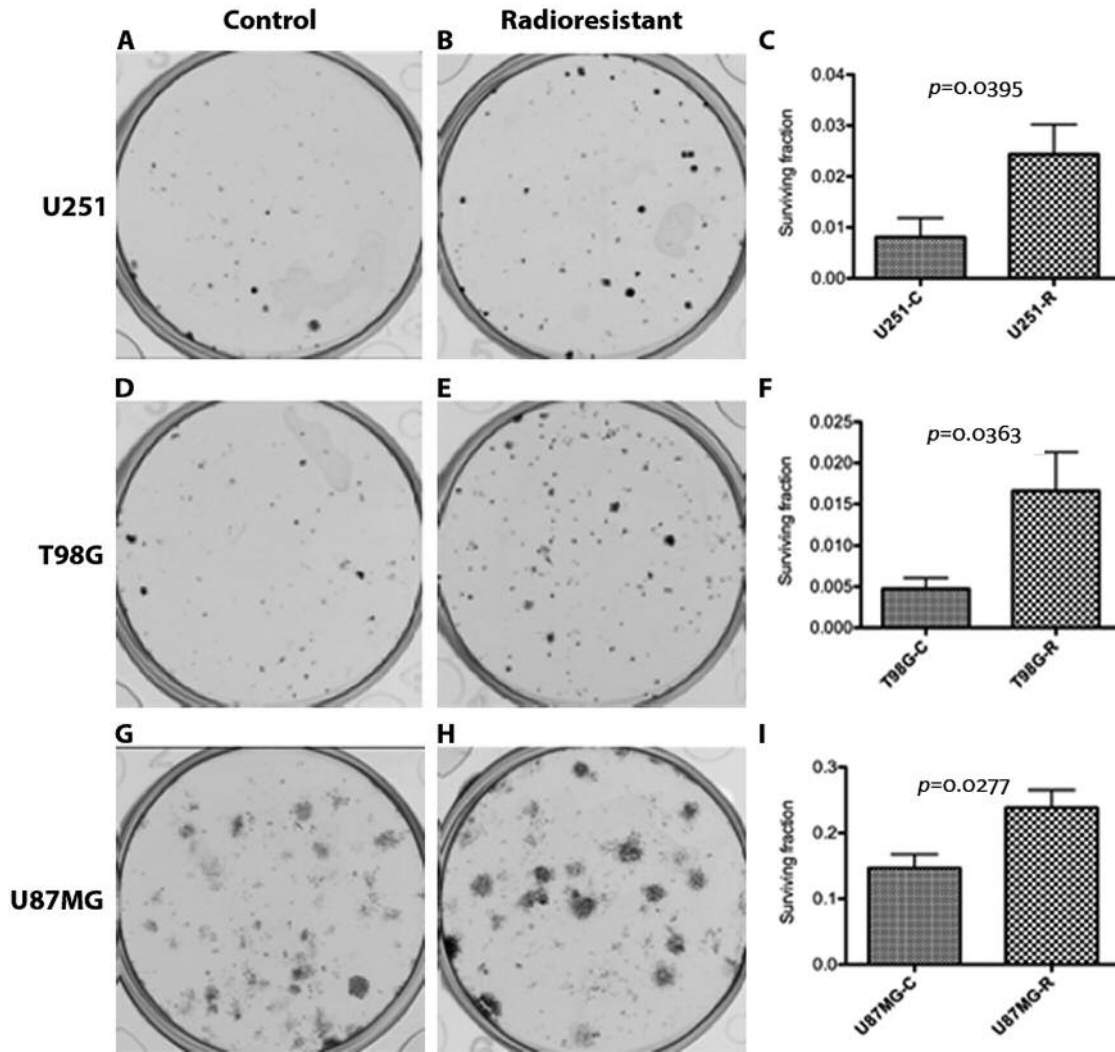


Figure 1. Colony formation ability of 4 Gy radiation treated U251-C/R (A, B), T98G-C/R (D, E) and U87MG-C/R (G, H) GBM cell lines. Surviving fraction of (C) U251-C/R, (F) T98G-C/R and (I) U87MG-C/R GBM cell lines after 4 Gy radiation treatment (one-tailed non-parametric *t*-test).

The main aim of our work was to compare miRNA expression profiles in pairwise radioresistant and parental control GBM cell lines and identify miRNAs with significantly different expression levels between these groups. We identified 113 miRNAs with significantly different expression in radioresistant GBM cells ($p < 0.05$). Many of these miRNAs have been previously observed to be linked with radiation treatment, including miR-29, miR-218, miR-145, miR-204, miR-126, miR-146b-5p, miR-31, miR-302a and miR-452 (13-22). Focusing on these miRNAs, several previous studies have been focused on the discovery of molecular mechanisms responsible for the tumor radioresistance caused by these miRNAs, mainly in oropharyngeal area. Lynam-Lennon *et al.* observed, similarly

like in our study, that miR-31 is significantly down-regulated in isogenic model of radioresistance in oesophageal adenocarcinoma cells, both basally and in response to radiation. Ectopic re-expression of miR-31 led to expression alteration of 13 genes involved in DNA repair and significant re-sensitizing of radioresistant cells to radiation (13). Also miR-452 was one of four miRNAs, that have been identified by the comprehensive miRNA expression profiling to be differentially expressed in radioresistant laryngeal squamous cell carcinoma (14). Finally, in nasopharyngeal carcinoma cells, miR-204 is involved in radioresistance and epithelial-mesenchymal transition. Lu *et al.* described that both processes are regulated by the lncRNA NEAT1 through miR-204/ZEB1 axis (15). Interestingly, the same processes

Table I. MiRNAs with significantly different expression levels in radioresistant and parental control GBM cell lines ($p < 0.05$).

miRNA	logFC	AveExpr	p-Value	miRNA	logFC	AveExpr	p-Value
miR-663	0.98	7.21	<0.01	miR-4734	0.86	7.59	0.02
miR-10b-star	1.64	3.61	<0.01	miR-4689	0.57	5.67	0.02
miR-4498	1.40	2.89	<0.01	miR-3178	0.86	8.30	0.03
miR-572	1.05	1.99	<0.01	miR-4521	-0.90	8.60	0.03
miR-4505	0.95	5.63	<0.01	miR-146b-5p	0.68	3.33	0.03
miR-4486	0.97	4.38	<0.01	miR-532-5p	-0.51	5.46	0.03
miR-4725-3p	1.20	1.61	<0.01	miR-582-5p	-0.64	0.93	0.03
miR-1301	0.94	2.17	<0.01	miR-4251	-0.51	0.50	0.03
miR-10a-star	1.33	2.29	<0.01	miR-4500	0.70	1.36	0.03
miR-3185	1.07	6.78	<0.01	miR-4640-5p	0.78	3.41	0.03
miR-4707-5p	0.88	6.96	<0.01	miR-3136-5p	-0.71	1.19	0.03
miR-29b	-1.26	6.58	<0.01	miR-3940-5p	0.53	8.41	0.03
miR-1908	0.81	7.98	<0.01	miR-150-star	1.01	2.23	0.03
miR-218	0.80	2.63	<0.01	miR-518e	-0.53	0.69	0.03
miR-3065-5p	-1.52	3.73	<0.01	miR-212	0.92	1.28	0.03
miR-3910	-0.79	1.49	<0.01	miR-143	2.19	2.43	0.03
let-7a-2-star	-0.78	4.46	<0.01	miR-2276	-0.59	2.09	0.03
miR-145	3.23	2.72	<0.01	miR-31	-0.51	7.08	0.03
miR-4497	1.01	10.03	<0.01	miR-548c-5p	-0.50	0.70	0.03
miR-4721	1.29	3.28	<0.01	miR-3621	0.62	5.39	0.03
miR-4697-3p	1.20	1.39	<0.01	miR-4313	-0.53	1.25	0.03
miR-30b-star	0.96	1.65	0.01	miR-4430	0.77	3.06	0.03
miR-1231	1.23	4.68	0.01	miR-422a	-0.73	6.10	0.04
miR-4778-5p	1.07	1.65	0.01	let-7e-star	1.02	1.95	0.04
miR-378e	-0.84	2.61	0.01	miR-4745-5p	0.75	8.05	0.04
miR-4651	0.68	6.78	0.01	miR-4466	0.56	9.55	0.04
miR-4440	-0.82	1.15	0.01	miR-4518	-0.52	0.60	0.04
miR-204	1.26	3.15	0.01	miR-520g	-0.50	0.63	0.04
miR-217	-0.65	0.95	0.01	miR-4649-5p	0.67	4.19	0.04
miR-1914-star	0.76	1.80	0.01	miR-185-star	-0.85	0.99	0.04
miR-126	-0.70	3.89	0.01	miR-302a	-0.53	0.82	0.04
miR-302d	0.82	1.29	0.01	miR-1909-star	0.56	1.54	0.04
miR-224	0.70	5.15	0.01	miR-4781-3p	-0.69	0.86	0.04
miR-2467-3p	-1.05	1.18	0.02	miR-138-2-star	0.47	0.96	0.04
miR-431	0.94	1.97	0.02	miR-4439	0.49	0.99	0.04
miR-4750	1.28	3.85	0.02	miR-648	-0.45	0.94	0.04
miR-4783-3p	0.63	2.65	0.02	miR-452	0.74	4.00	0.04
miR-1271	-2.86	2.23	0.02	miR-570	-0.90	0.86	0.04
miR-664-star	1.06	1.27	0.02	miR-3682-3p	0.78	1.74	0.04
miR-935	1.08	3.23	0.02	miR-4462	0.73	1.54	0.04
miR-22	-0.67	10.29	0.02	miR-887	0.66	1.49	0.04
miR-4443	0.85	5.14	0.02	miR-331-3p	0.84	3.60	0.04
miR-3197	0.91	2.64	0.02	miR-767-3p	-0.57	1.21	0.04
miR-617	-0.61	0.83	0.02	miR-3679-5p	0.48	4.00	0.04
miR-4634	1.25	3.96	0.02	miR-4749-5p	0.80	4.38	0.04
miR-3619-5p	0.73	3.82	0.02	miR-744-star	0.47	1.30	0.05
miR-4324	0.91	2.14	0.02	miR-4726-5p	-0.73	1.58	0.05
miR-1323	-0.91	1.36	0.02	miR-3188	1.13	3.28	0.05
miR-4682	0.64	1.13	0.02	miR-4746-3p	0.49	0.81	0.05
miR-378f	-0.76	5.59	0.02	miR-759	-0.52	0.56	0.05
miR-186-star	-0.72	0.94	0.02	miR-3591-3p	-0.62	0.78	0.05
miR-199a-5p	0.59	3.26	0.02	miR-615-3p	0.47	2.42	0.05
miR-4741	0.77	6.11	0.02	miR-762	0.48	8.48	0.05
miR-3617	1.61	1.79	0.02	miR-4454	-0.50	11.04	0.05
miR-4507	0.55	5.79	0.02	miR-652	0.54	4.56	0.05
miR-1290	-1.27	5.83	0.02	miR-3187-3p	0.83	3.25	0.05
miR-378	-0.58	6.43	0.02				

FC, Fold Change; AveExpr, average expression (signal on Affymetrix GeneChip).

are regulated by the double-negative feedback loop between lincRNA TUG1 and miR-145 in bladder cancer cells (16). MiR-145 plays a crucial role in modulation of radiosensitivity also in prostate cancer and HR-HPV⁺ cervical cancer where another lincRNA MALAT1 acts as sponge for miR-145 and mediates its functioning (17, 18). In addition to miR-145, sensitivity of cervical cancer to the ionizing radiation is affected also by miR-218 *via* promoting radiation-induced apoptosis (19). Yang *et al.* have described that lincRNA-p21, regulator of cell proliferation, apoptosis and DNA damage response, negatively regulated the expression and activity of β -catenin in glioma stem cells (GSCs) and down-regulation of lincRNA-p21 resulted from up-regulation of Hu antigen R (HuR) expression caused by miR-146b-5p down-regulation. Expectedly, miR-146b-5p overexpression increased apoptosis and radiosensitivity, decreased cell viability, neurosphere formation capacity and stem cell marker expression, and induced differentiation in GSCs (20). In breast cancer, miR-302a was down-regulated in irradiated cells. Additionally, the expression levels of miR-302a were inversely correlated with those of AKT1 and RAD52, two critical regulators of radioresistance. More promisingly, miR-302a sensitized radioresistant breast cancer cells to radiation therapy *in vitro* and *in vivo* and reduced the expression of AKT1 and RAD52 (21). Finally, miR-29 and miR-126 were both identified to be significantly down-regulated in the serum of the lung cancer patients after radiation treatment (22).

Altogether, our study revealed miRNAs differentially expressed in radioresistant GBM cell lines that may play a role in the molecular process of tumor cell response to radiotherapy in GBM patients.

Conflicts of Interest

The Authors have no conflict of interest.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Czech Ministry of Health grants no. 15-34553A and 15-33158A; by the project MZ CR – RVO (MOU, 00209805); and by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic under the project CEITEC 2020 (LQ1601).

References

- 1 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups.; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005.
- 2 Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW and Kleihues P: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)* 114: 97-109, 2007.
- 3 Besse A, Sana J, Lakomy R, Kren L, Fadrus P, Smrcka M, Hermanova M, Jancalek R, Reguli S, Lipina R, Svoboda M, Slampa P and Slaby O: MiR-338-5p sensitizes glioblastoma cells to radiation through regulation of genes involved in DNA damage response. *Tumour Biol* 37: 7719-7727, 2016.
- 4 Besse A, Sana J, Fadrus P and Slaby O: MicroRNAs involved in chemo- and radioresistance of high-grade gliomas. *Tumour Biol* 34: 1969-1978, 2013.
- 5 Sana J, Radova L, Lakomy R, Kren L, Fadrus P, Smrcka M, Besse A, Nekvindova J, Hermanova M, Jancalek R, Svoboda M, Hajdich M, Slampa P, Vyzula R and Slaby O: Risk Score based on microRNA expression signature is independent prognostic classifier of glioblastoma patients. *Carcinogenesis* 35: 2756-2762, 2014.
- 6 Lakomy R, Sana J, Hankeova S, Fadrus P, Kren L, Lzicarova E, Svoboda M, Dolezelova H, Smrcka M, Vyzula R, Michalek J, Hajdich M and Slaby O: MiR-195, miR-196b, miR-181c, miR-21 expression levels and O-6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation status are associated with clinical outcome in glioblastoma patients. *Cancer Sci* 102: 2186-2190, 2011.
- 7 Sana J, Hajdich M, Michalek J and Slaby O: MicroRNAs and glioblastoma: roles in core signalling pathways and potential clinical implications. *J Cell Mol Med* 15: 1636-1644, 2011.
- 8 Franken NAP, Rodermond HM, Stap J, Haveman J and van Bree C: Clonogenic assay of cells *in vitro*. *Nat Protoc* 1: 2315-2319, 2006.
- 9 Team RC: R: A Language and Environment for Statistical Computing. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2013; <http://www.R-project.org/>.
- 10 Carvalho BS and Irizarry R: A framework for oligonucleotide microarray preprocessing. *Bioinforma Oxf Engl* 26: 2363-2367, 2010.
- 11 Smyth G: Limma: linear models for microarray data. In Gentleman R, Carey V, Dudoit S *et al*: Bioinformatics and Computational Biology Solutions Using R and Bioconductor. Springer, New York, 397-420, 2005.
- 12 Yang J-A, Liu B-H, Shao L-M, Guo ZT, Yang Q, Wu LQ, Ji BW, Zhu XN, Zhang SQ, Li CJ and Chen QX: LRIG1 enhances the radiosensitivity of radioresistant human glioblastoma U251 cells *via* attenuation of the EGFR/Akt signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 8: 3580-3590, 2015.
- 13 Lynam-Lennon N, Reynolds JV, Maignol L, Sheils OM, Pidgeon GP and Maher SG: MicroRNA-31 modulates tumour sensitivity to radiation in oesophageal adenocarcinoma. *J Mol Med* 90: 1449-1458, 2012.
- 14 Maia D, de Carvalho AC, Horst MA, Carvalho AL, Scapulatempo-Neto C and Vettore AL: Expression of miR-296-5p as predictive marker for radiotherapy resistance in early-stage laryngeal carcinoma. *J Transl Med* 13: 262, 2015.
- 15 Lu Y, Li T, Wei G, Liu L, Chen Q, Xu L, Zhang K, Zeng D and Liao R: The long non-coding RNA NEAT1 regulates epithelial to mesenchymal transition and radioresistance in through miR-204/ZEB1 axis in nasopharyngeal carcinoma. *Tumour Biol* 37: 11733-11741, 2016.
- 16 Tan J, Qiu K, Li M and Liang Y: Double-negative feedback loop between long non-coding RNA TUG1 and miR-145 promotes epithelial to mesenchymal transition and radioresistance in human bladder cancer cells. *FEBS Lett* 589: 3175-3181, 2015.

- 17 Lu H, He Y, Lin L, Qi Z, Ma L, Li L and Su Y: Long non-coding RNA MALAT1 modulates radiosensitivity of HR-HPV+ cervical cancer *via* sponging miR-145. *Tumour Biol* 37: 1683-1691, 2016.
- 18 Gong P, Zhang T, He D and Hsieh JT: MicroRNA-145 Modulates Tumor Sensitivity to Radiation in Prostate Cancer. *Radiat Res* 184: 630-638, 2015.
- 19 Yuan W, Xiaoyun H, Haifeng Q, Jing L, Weixu H, Ruofan D, Jinjin Y and Zongji S: MicroRNA-218 enhances the radiosensitivity of human cervical cancer *via* promoting radiation induced apoptosis. *Int J Med Sci* 11: 691-696, 2014.
- 20 Yang W, Yu H, Shen Y, Liu Y, Yang Z and Sun T: MiR-146b-5p overexpression attenuates stemness and radioresistance of glioma stem cells by targeting HuR/lincRNA-p21/ β -catenin pathway. *Oncotarget* 7: 41505-41526, 2016.
- 21 Liang Z, Ahn J, Guo D, Votaw JR and Shim H: MicroRNA-302 replacement therapy sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation. *Pharm Res* 30: 1008-1016, 2013.
- 22 Tang Y, Cui Y, Li Z, Jiao Z, Zhang Y, He Y, Chen G, Zhou Q, Wang W, Zhou X, Luo J and Zhang S: Radiation-induced miR-208a increases the proliferation and radioresistance by targeting p21 in human lung cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 35: 7, 2016.

Received December 27, 2016

Revised January 30, 2017

Accepted January 31, 2017

Case Report

Targeted Radiotherapy of the Tumor Cavity after Surgical Resection of Aggressive Recurrent Brain Metastasis: A Case Report

Pavel Fadrus^a Tomas Kazda^{b, c} Petr Dvoracek^b Petr Pospisil^{b, c}
Ludmila Hynkova^{b, c} Jana Zitterbartova^{b, c} Radana Dymackova^{b, c}
Ivana Kolouskova^d Renata Belanova^{d, e} Tomas Prochazka^{b, c}
Pavel Slampa^{b, c}

^aDepartment of Neurosurgery, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ^bDepartment of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic; ^cDepartment of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ^dFaculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ^eDepartment of Radiology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Keywords

Brain metastases · Radiotherapy · Local control

Abstract

Postoperative management of patients with brain metastases is controversial. Besides local control, cognitive function and quality of life are the most important outcomes of postoperative radiotherapy. In this case report, we introduce a patient with aggressive recurred solid metastasis treated with repeated surgery and an individual radiotherapy approach in order to highlight that close mutual collaboration leads to a clear benefit for our patients. The local targeted radiotherapy with 35 Gy in 10 fractions was performed with the volumetric modulated arc technique, leading to more than 2.5 years of local control and survival without any of the side effects usually attributed to whole brain radiotherapy.

© 2020 The Author(s).
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Brain metastases represent a serious complication that rapidly worsens the prognosis of all cancer patients with this type of dissemination [1]. The therapeutic options are limited; an unselected cohort of 121 patients irradiated at our hospital in 2011 had a median overall survival of only 3.1 months [2]. Prolonged survival is expected with personalized precise oncological treatment with the identification of new potential targets for targeted therapy or

Tomas Kazda, MD, PhD
Department of Radiation Oncology
Masaryk Memorial Cancer Institute, Zlutý kopec 7
CZ–625 00 Brno (Czech Republic)
tomas.kazda@mou.cz

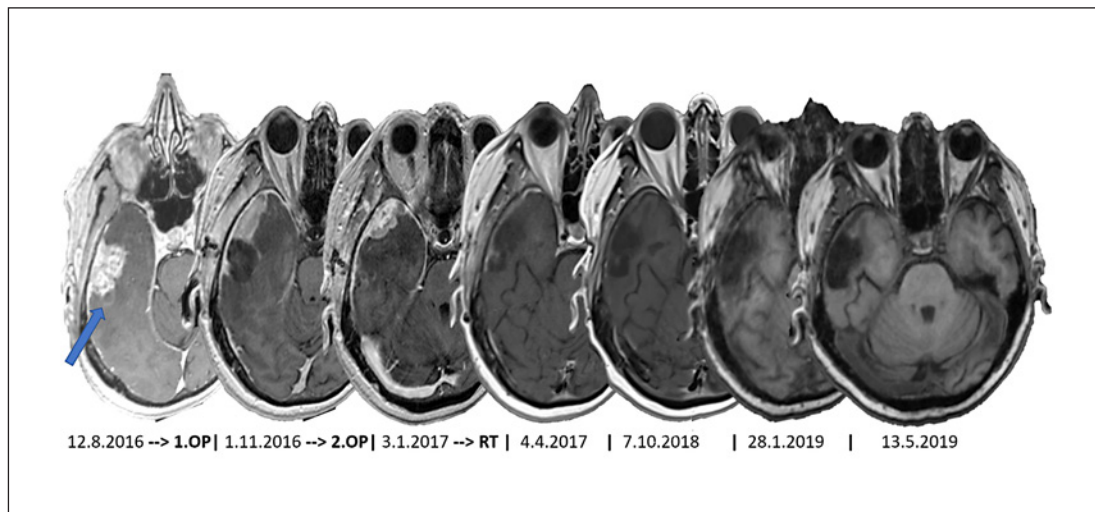


Fig. 1. Magnetic resonance images of the patient's brain in the course of the disease, with brain metastasis in the right temporal lobe (blue arrow). Dates are given in the format DMY. 1.OP, first operation; 2.OP, second operation; RT, radiotherapy.

immunotherapy [3, 4]. However, local treatments including neurosurgery and radiotherapy (RT) remain the mainstay in comprehensive care [5]. Surgical removal is always individually indicated for patients with surgically accessible metastasis, depending, among other things, on its anatomic location.

With the development and greater availability of modern RT methods, a paradigm change in postoperative strategy is to be witnessed. Compared to the simple RT technique widely used in earlier times (i.e., whole brain RT [WBRT]), it is now possible to offer patients a wide selection of irradiation procedures ranging from local RT methods (stereotactic radiosurgery and stereotactic fractionated RT in 3–5 fractions) to modified WBRT (with a simultaneous integrated boost or with hippocampus-avoiding WBRT, or both at the same time) [6].

RT prescription is always a compromise between local control (separately in the resection cavity and in distant brain regions) and toxicity (edema and cognitive function) [7]. In conclusion, local RT of the metastatic area or the tumor cavity after surgery is utilized more and more often, following the results of large randomized studies evaluating quality of life and cognitive function apart from local control and overall survival [8–10].

Case Report

A 67-year-old female patient without serious intercurrents underwent surgery for grade 2 invasive endometrial uterine carcinoma. After adjuvant brachytherapy, the patient was regularly followed up. Twenty-three months after the primary surgery, she developed vertigo and temporary left-sided hemiparesis. Brain MRI showed a solitary lesion in the right temporal lobe (Fig. 1). Considering its favorable location, the patient's good general condition, and the absence of extracranial illness, the patient was indicated for neurosurgery and underwent radical resection without any sign of residual tumor on the postoperative CT scan. Histology confirmed metastasis of the adenocarcinoma. Adjuvant RT was not indicated, and observation by control MRI 3 months after surgery was recommended. This MRI, performed 2.5 months after the surgery, unfortunately showed early local recurrence with an enhancing

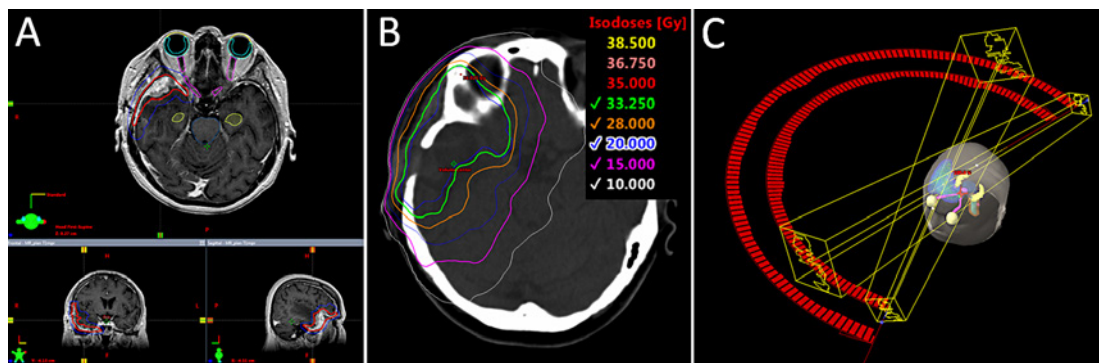


Fig. 2. Illustration of the radiotherapy planning process. **A** Contouring of the target volumes. The red curve represents the clinical target volume, and the blue curve the planning target volume. **B** Isodoses of the final irradiation plan. **C** Layout of the irradiation fields (volumetric modulated arc technique).

lesion localized ventral from the resection cavity and widely touching the dura with perifocal edema (Fig. 1).

Considering the patient's continuing good general condition, confirmed absence of extracranial disease, and operability of the newly discovered recurrence, the patient was indicated for a second resection, which resulted in a subtotal resection limited mostly in areas infiltrating the dura mater. Histology verified metastasis of a partly necrotic tumor of a similar appearance to that in the previous resection.

The patient was indicated for postoperative RT, and planning of RT started exactly 1 month after the operation, when the patient underwent planning MRI. Unfortunately, there was further progression of the tumor on this MRI, with distinct propagation along the adjacent meninges, especially more rostrally. No third operation was planned anymore, and the patient, with rapidly progressing metastasis, was indicated for palliative RT. Considering the character of the primary disease, the absence of extracranial metastases, and the locally aggressive behavior of the known macroscopic brain metastasis (together with the absence of further intracranial lesions), the patient was indicated for local RT and not for WBRT, despite meningeal impairment. The aim was also to reduce the RT dose to radiosensitive neurons in the hippocampal regions as much as reasonably achievable.

The target volumes and critical organs (including both hippocampi) were contoured in the RT planning system Eclipse™ version 11.03 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA). During the construction of the clinical target volume (CTV; the region of known or suspected macroscopic and microscopic disease), the emphasis was put on a sufficient coverage of the area of contrast-enhancing adjacent meninges. An isocentric margin of 3 mm was added to the CTV, leading to the planning target volume (PTV; generally speaking, it is an additional margin to accommodate for all potential causes of uncertainty, such as interindividual variability in target volume definition, inaccuracies in image coregistration, movements of patients during RT, etc.) (Fig. 2). To ensure a stable and reproducible position of the patient, an individually prepared thermoplastic fixation mask was used, as well as daily on-board verification imaging in the irradiation treatment room (image-guided RT-IGRT) via cone beam CT equipment with the possibility of subsequent online correction of the patient's position using a table with 6 degrees of freedom. Due to the size, shape, location, and spatial orientation of the PTV, and considering the previous progression of the disease, a dosage of 10×3.5 Gy was prescribed to the PTV. The patient was irradiated on a Varian TrueBeam STx linear accelerator (Varian Medical Systems) utilizing the volume-modulated RT technique

Table 1. Two main current phase III studies dealing with the postoperative management of brain metastasis

Study [Ref.], Cohort year	Patients, n	RT dose, Gy	mOS, months	12 months of FFLR, %	12 months of intracranial control, %	Median time to any intracranial progression, months	Median survival without any cognitive deterioration, months	6-month cognitive deterioration, %
Brown et al. [8], 2017	SRS	98	12–20	11.6	60	37	6.4	52
	WBRT	96	30–37.5	12.2	80	72	27.5	85
Study [Ref.], Cohort year	Patients, n	RT dose, Gy	mOS, months	12 months of FFLR, %	Recurrence in the distal brain at 12 months, %	Median time without WBRT, months		
Mahajan et al. [9], 2017	SRS	64	12–16	17	72	42	16	
	Observation	68	0	18	43	33	15	

SRS, stereotactic radiosurgery; WBRT, whole brain radiotherapy; RT, radiotherapy; mOS, median overall survival; FFLR, freedom from local recurrence.

delivered by 2 coplanar (209°) 6-MV arcs (Fig. 2). In the course of RT, the patient was given corticoids for prophylactic purposes with sequential tapering after the end of RT.

The first postirradiation MRI (performed 2.5 months after RT) showed a regressing tumor with a remaining contrast-enhancing area in the adjacent dura, which continued to regress on the subsequent control MRI after another 2.5 months. Currently, the patient is 2.5 years after the end of RT, and only some posttreatment changes were described in the area of the right temporal lobe, without any intracranial enhancing lesions according to the last MRI scan.

Discussion

This case report presents a patient with aggressive brain metastasis of an endometrial uterine adenocarcinoma who had repeated early local relapses after 2 metastasectomies. The management of patients after brain metastasis operation has been reassessed in 2017. The randomized multicenter study NCCTG N107C/CEC-3 compared postoperative stereotactic radiosurgery with postoperative WBRT in a total of 194 patients [8]. In both cohorts, the patients with radioresistant and radiosensitive tumors were equally distributed. The co-primary outcomes were overall survival and survival without any deterioration of cognitive functions. With comparable overall survival, targeted stereotactic RT led to better results in terms of cognitive functional preservation (6-month deterioration in 85% of the cases after WBRT vs. 52% after local RT). In contrast, the patients in the WBRT cohort had better local and distal disease control. The long-term survivors at the evaluation 1 year after surgery significantly more frequently had cognitive deterioration after WBRT (24/27 patients; 89%) than after radiosurgery (10/27 patients; 37%) [8].

The second study randomized 132 patients after surgery for 1–3 brain metastases to postoperation stereotactic radiosurgery versus postoperative observation [9]. The primary outcome was the time to local relapse defined as the occurrence of a new enhancing lesion in the cavity. Postoperative RT did not result in better overall survival or in a reduction in the possibility to die from neurological causes. However, 12-month freedom from local recur-

rence was improved with RT (HR 0.46 [95% CI 0.24–0.88]; $p = 0.015$). The study (a single-institution study from the prestigious MD Anderson Cancer Center in Houston, TX, USA) confirmed that even with the employment of state-of-the-art surgical procedures, local control is insufficient. Together with a previously discussed study [8], it defines new guidelines for proceeding after metastasectomy, providing an indication for postoperative targeted RT to the area of the tumor cavity after surgery. Table 1 summarizes the data from the cited studies.

The case report presented in this article further supports the data published in the above-mentioned studies. This case also illustrates an individualized approach to the planning of palliative RT in terms of target volume definition and dose prescription. This patient's target volumes were defined in close cooperation with a neurosurgeon, which is the preferred workflow in all cases with postoperative RT of the tumor cavity after metastasectomy. Especially in the case of subtotal resection with meningeal impairment as in this case report, the neurosurgeon can help significantly with appropriate contouring of the CTV. The important factor when deciding on an RT strategy for this concrete patient was the fact that the further prognosis fully depended on local control of the rapidly growing macrometastasis. Its control was given priority over control of the eventual microscopic brain disease, which would have urged us to indicate the patient for WBRT. Due to the size of the target volume and the patient's good overall condition, fractionated RT (in both studies mentioned above, single-fraction radiosurgery was performed) in 10 fractions was prescribed, but with an individual boost of the daily dose to 3.5 Gy.

Patients, especially those assumed to survive longer (generally the group of patients in a better general condition, because they were able to cope with the surgery), need to be informed about the non-zero risk of worsening cognitive functions and quality of life with targeted RT, since that is how RT is often presented, of course in relation to WBRT. In the study discussed above (radiosurgery vs. WBRT), the incidence of 6-month cognitive functional deterioration among patients after radiosurgery was 52%, which cannot be accounted for by any eventual salvage WBRT (20 out of 98 patients all together underwent salvage WBRT, and 13 of them had had cognitive deterioration even before salvage WBRT) [8]. Cognitive function and quality of life represent complex phenomena jointly determined by many factors related to patients, their family, their tumor, and their previous treatment. The type of RT is only one variable. General deterioration in performance status and cognition in any given patient can occur even without WBRT.

To conclude, nowadays there is no place for the nihilism that has in the past sometimes been seen among patients with brain metastases, and individualized therapy can provide patients with distinct benefits, as was the case with the present patient, who is now 2.5 years after treatment for an obviously very aggressive brain metastasis (repeated quick progression with meningeal impairment within months), which means exactly 2.5 years without any risk of the known side effects linked to WBRT. Aggressive local treatment of this patient has led to much better overall survival – at least in comparison to the median overall survival of 3.1 months among the unselected group mentioned in the introduction of this case report.

Statement of Ethics

The patient has consented to the submission of the case report to the journal.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Funding Sources

This work was supported in part by the Ministry of Health, Czech Republic – Conceptual Development of Research Organization (MMCI 00209805), as well as by Ministry of Health, Czech Republic, grants AZV 18-00469A and 18-00398A.

Author Contributions


P.F. and T.K. wrote and prepared the first draft of the manuscript; P.D. and T.P. prepared and verified the RT treatment plan; T.K., P.P., L.H., J.Z., R.D., and R.B. participated in the diagnosis and treatment; I.K. participated in preparation of the manuscript, the literature search, and table and figure preparation; P.S. provided the concept and critically revised the manuscript. All authors read, revised, and approved the final manuscript.

References

- 1 Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiotti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):5.
- 2 Kazda T, Kuklova A, Pospisil P, Burkoň P, Slavík M, Hynková L, et al. Utilization of prognostic indexes for patients with brain metastases in daily radiotherapy routine – is the complexity and intricacy still an issue? *Klin Onkol*. 2015;28(5):352–8.
- 3 Chukwueke UN, Brastianos PK. Precision medical approaches to the diagnoses and management of brain metastases. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;6;20(6):49.
- 4 Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*. 2018;379(8):722–30.
- 5 Nahed BV, Alvarez-Breckenridge C, Brastianos PK, Shih H, Sloan A, Ammirati M, et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the role of surgery in the management of adults with metastatic brain tumors. *Neurosurgery*. 2019;84(3):E152–E155.
- 6 Kazda T, Jancalek R, Pospisil P, Sevela O, Prochazka T, Vrzal M, 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.
- 7 Lakomy R, Hynkova L, Pospisil P, Burkon P, Slavik M, Slampa P, et al. Patterns of failure after brain metastases radiotherapy: reflections on the importance for treatment and clinical trials reporting. *Neoplasma*. 2017;64(3):329–37.
- 8 Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, Carrero XW, Whitton AC, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1049–60.
- 9 Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, 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):1040–8.
- 10 Traylor JI, Habib A, Patel R, Muir M, Gadot R, Briere T, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for local control of resected brain metastases. *J Neurooncol*. 2019;144(2):343–50.

Article

Cerebrospinal Fluid MicroRNA Signatures as Diagnostic Biomarkers in Brain Tumors

Alena Kopkova ¹, Jiri Sana ^{1,2}, Tana Machackova ¹, Marek Vecera ¹ , Lenka Radova ¹, Karolina Trachtova ¹, Vaclav Vybihal ^{3,4}, Martin Smrcka ^{3,4}, Tomas Kazda ^{4,5}, Ondrej Slaby ^{1,2,*} and Pavel Fadrus ^{3,4,*}

¹ Central European Institute of Technology (CEITEC), Masaryk University, Brno 625 00, Czech Republic; alena.kopkova@ceitec.muni.cz (A.K.); jiri.sana@ceitec.muni.cz (J.S.); 375588@mail.muni.cz (T.M.); marek.vecera@ceitec.muni.cz (M.V.); 232848@mail.muni.cz (L.R.); trachtova@mail.muni.cz (K.T.)

² Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno 656 53, Czech Republic

³ Department of Neurosurgery, University Hospital Brno, Brno 625 00, Czech Republic; Vybihal.Vaclav@fnbrno.cz (V.V.); Smrcka.Martin@fnbrno.cz (M.S.)

⁴ Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno 625 00, Czech Republic; tomas.kazda@mou.cz

⁵ Department of Radiation Oncology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno 656 53, Czech Republic

* Correspondence: ondrej.slaby@ceitec.muni.cz (O.S.); fadrus.pavel@fnbrno.cz (P.F.)

Received: 3 August 2019; Accepted: 9 October 2019; Published: 12 October 2019



Abstract: Central nervous system (CNS) malignancies include primary tumors that originate within the CNS as well as secondary tumors that develop as a result of metastatic spread. Circulating microRNAs (miRNAs) were found in almost all human body fluids including cerebrospinal fluid (CSF), and they seem to be highly stable and resistant to even extreme conditions. The overall aim of our study was to identify specific CSF miRNA patterns that could differentiate among brain tumors. These new biomarkers could potentially aid borderline or uncertain imaging results onto diagnosis of CNS malignancies, avoiding most invasive procedures such as stereotactic biopsy or biopsy. In total, 175 brain tumor patients (glioblastomas, low-grade gliomas, meningiomas and brain metastases), and 40 non-tumor patients with hydrocephalus as controls were included in this prospective monocentric study. Firstly, we performed high-throughput miRNA profiling (Illumina small RNA sequencing) on a discovery cohort of 70 patients and 19 controls and identified specific miRNA signatures of all brain tumor types tested. Secondly, validation of 9 candidate miRNAs was carried out on an independent cohort of 105 brain tumor patients and 21 controls using qRT-PCR. Based on the successful results of validation and various combination patterns of only 5 miRNA levels (miR-30e, miR-140, let-7b, miR-10a and miR-21-3p) we proposed CSF-diagnostic scores for each tumor type which enabled to distinguish them from healthy donors and other tumor types tested. In addition to this primary diagnostic tool, we described the prognostic potential of the combination of miR-10b and miR-196b levels in CSF of glioblastoma patients. In conclusion, we performed the largest study so far focused on CSF miRNA profiling in patients with brain tumors, and we believe that this new class of biomarkers have a strong potential as a diagnostic and prognostic tool in these patients.

Keywords: glioblastoma; meningioma; brain metastases; microRNA; cerebrospinal fluid

1. Introduction

Malignancies of the central nervous system (CNS) consist of primary tumors and secondary tumors that originate in different parts of a body and occur in CNS as brain metastasis. These two groups of CNS tumors count almost 40 patients per 100,000 persons worldwide and the incidence

rate is still growing. The main types of primary brain tumors include gliomas, ependymomas and meningiomas [1,2]. Gliomas originate from glial cells and are classified by histopathological and molecular features into four classes, more generally into low grade gliomas (LGG, WHO I and II), and high-grade gliomas (HGG, WHO III and IV), when the most common glioma is glioblastoma multiforme (GBM) [3]. GBM, with the incidence rate of 4.7–5.7 cases per every 100,000, is also one of the most aggressive brain tumors, and even after therapy, the median survival time is only around 14.6 months [4]. On the other hand, meningiomas are in most cases slowly growing tumors and represent most common adult primary brain tumors, characterized by almost two times more frequent occurrence in females than in males. According to the World Health Organization (WHO) classification they are divided into three grades (grade I, grade II, also referred as atypical meningioma and grade III). The majority of grade I is benign and counts almost 80% of all meningiomas. Compared to a good prognosis of grade I, atypical meningiomas grow and progress more rapidly and represent about 15%. Meningiomas grade III are rarer and they occur around 2% and show the most aggressive behaviour [5–7]. Brain metastases are also one of the most frequently occurring brain malignancies with poor overall survival [8].

Following the fact that prognosis and therapy depends on detecting the brain tumor type early and accurate diagnosis is crucial, this could significantly affect life quality as well as survival of the patients. Current diagnosis approaches are based on imaging methods such as computed tomography (CT) and magnetic resonance (MRI) with subsequent histological examination of biopsy. Nevertheless, these approaches are limited by brain tumor localization and heterogeneity. Therefore, it is still necessary to look for diagnostic approaches and biomarkers that are at the same time robust, sensitive and specific, and whose collection is not very invasive. The use of biomarkers found in body fluids (liquid biomarkers) appears to be a suitable approach for detecting a variety of pathological conditions including cancer. Cerebrospinal fluid (CSF), which bathes all the CNS and is in direct contact with any possible pathological components, is considered as the ideal source of these biomarkers for detecting brain tumors [9,10].

MicroRNAs (miRNAs) are single stranded, non-coding RNA which are 18–25 nucleotides in length, and post transcriptionally regulate gene expression. These molecules are usually tissue specific and involved in the pathogenesis of many diseases [11]. Circulating miRNAs were found in almost all human body fluids including CSF and they seem to be highly stable and resist extreme conditions [12]. Moreover, several studies have shown that deregulated levels of CSF miRNAs are associated with malignant tumors of CNS [13–15]. Taken together, analysis of miRNAs in CSF of brain tumor patients might help to develop a new diagnostic platform enabling more precise diagnostic approaches.

2. Material and Methods

2.1. Collection of Clinical Samples and CSF Processing and Storage

CSF samples were collected from the Department of Neurosurgery, University Hospital Brno, Czech Republic. Informed consent approved by the local Ethical Committee of University Hospital Brno (ethic code: 14-08-27-01) on 27 August, 2014, was obtained from each patient before the lumbar puncture. In the discovery phase, 89 CSF samples taken from 32 glioblastoma, 14 low-grade glioma, 11 meningioma, 13 brain metastasis patients, and 19 non-tumor patients were used for small RNAseq analysis. Subsequently, 126 CSF samples were used for the validation phase (41 glioblastoma, 8 low-grade glioma, 44 meningioma, 12 metastasis patients and 21 non-tumor patients) (summarized in Table 1). Briefly, 4–6 mL of CSF samples were obtained during the lumbar puncture between the L3 and L5 vertebrae before surgical intervention in brain tumor patients or during standard therapy management of patients with normal-pressure hydrocephalus (non-tumor patients). CSF samples containing blood-derived cells were excluded. Subsequently, CSF samples were centrifuged at 500× *g* for 10 min at 4 °C (Eppendorf 5810 R, Hamburg, Germany), and the supernatant were aliquoted to

1 mL tubes and stored at -80°C . The sample processing took no more than one hour. In glioblastoma patients we also collected follow-up clinical data and information on overall survival (OS).

Table 1. Groups of patients included in this study.

Group	Discovery Cohort	Validation Cohort
	N = 89	N = 126
controls (hydrocephalus)	19	21
glioblastoma	32	41
low-grade glioma	14	8
meningiomas	11	44
brain metastasis	13	12

2.2. RNA Isolation

Urine microRNA Purification Kit (Norgen Biotek, Thorold, ON, Canada) was used for isolations of all CSF samples according to manufacturer's protocol with few modifications: (i) at the elution step, samples were incubated for 20 mins on the column, (ii) we decreased the volume of elution solution to 20 μL , (iii) elution step was repeated twice with the same sample.

2.3. Small RNA Sequencing

Library preparation was performed by CleanTag Library preparation kit (Trilink Biotechnologies, L-3206, San Diego, CA, USA) according to manufacturer's protocol. The maximum volume of RNA sample was always added to reaction. Libraries were purified by Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). The sequencing analysis was performed by Next 500/550 High Output v2 Kit with 75 cycles using the NextSeq 500 instrument (both Illumina, San Diego, CA, USA). For miRNA mapping and analysis, an online tool Chimira (Enright Lab at EMBL-EBI, Cambridge, UK) was used. Obtained data were subsequently statistically evaluated in the environment of statistical language R using the Bioconductor edgeR and DESeq2 package.

2.4. cDNA Synthesis and qRT-PCR

In the validation phase of the study, cDNA synthesis was performed by TaqManTM Advanced miRNA cDNA Synthesis kit followed by qRT-PCR using TaqManTM Fast Advanced Master Mix with individual TaqMan Advanced miRNA assays (all ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA) on the QuantStudioTM 3D Digital PCR Instrument (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA). All reactions were held according to manufacturer's protocol.

2.5. Data Analysis

All real-time PCR reactions were run in triplicates and average threshold cycle and SD values were calculated. $2^{-\Delta\text{Ct}}$ method ($\Delta\text{Ct} = \text{Ct}(\text{miRNA}) - \text{Ct}(\text{average}(\text{let-7i-5p}, \text{miR-151a-3p}, \text{miR-423-3p}))$) was used for Ct values normalization. Reference miRNAs let-7i-5p, miR-151a-3p, and miR-423-3p were chosen based on the analysis of small RNAseq data using algorithms geNorm and NormFinder. LogFC was calculated as logarithm of ratio between specific miRNA average expressions of two statistically compared groups. All analyses (Mann-Whitney non-parametric tests, ROC analyses, Kaplan-Meier and long-rank test) were performed using GraphPad Prism version 6.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). p -values of <0.05 were considered statistically significant.

For discovery of diagnostic signatures (DS), and prognostic miRNA combination, logistic regression was performed. Successfully validated miRNAs were introduced into a bidirectional stepwise logistic regression model and the final model was taken as that which maximizes the Akaike information criterion. Formulas for calculation of Diagnostic Scores (DS):

$$\text{Brain tumors DS} = -1.742 + (\text{miR-30e} \times 1.139) + (\text{miR-140} \times -2.320);$$

$$\begin{aligned} \text{Glioblastoma DS} &= -2.876 + (\text{let-7b} \times -1.823) + (\text{miR-21-3p} \times 4.380) + (\text{miR-10a} \times 2.244); \\ \text{Meningioma DS} &= 2.472 + (\text{let-7b} \times -0.064) + (\text{miR-21-3p} \times -10.826) + (\text{miR-10a} \times -1.278); \\ \text{Brain metastasis DS} &= -2.571 + (\text{let-7b} \times 1.746) + (\text{miR-21-3p} \times 11.672) + (\text{miR-10a} \times -1.114). \end{aligned}$$

3. Results

In the discovery phase of the study, we successfully performed small RNA sequencing of 89 CSF samples collected from patients with brain tumors and hydrocephalus (non-tumor controls). When CSF miRNA profiles from glioblastoma patients were compared to CSF from controls, we identified 25 miRNAs to be significantly deregulated ($p < 0.001$, Table 2, Figure 1A). Low-grade glioma miRNA profiles significantly differed from controls in levels of 14 miRNA ($p < 0.1$, Table 5, Figure 1B). In CSF of meningioma and brain metastasis patients 12 miRNAs ($p < 0.01$) and 14 miRNAs ($p < 0.001$) identified to differentially expressed, respectively (Tables 3 and 4, Figure 1C–D). Based on the fold-change, significance specificity, and uniqueness for various tumor types, we selected 9 miRNAs (*let-7a*, *let-7b*, *miR-10a*, *miR-10b*, *miR-21-3p*, *miR-30e*, *miR-140*, *miR-196a* and *miR-196b*) to be validated in CSF specimens of independent groups of patients (41 GBMs, 8 low-grade gliomas, 44 meningiomas, 12 brain metastases and 21 non-tumor patients). Results of the validation phase are shown in Figure 2. We also proposed the Diagnostic Scores (DS) for each tumor type and the schema for stratification of brain tumor and non-tumor patients (Figure 3A), and glioblastoma, meningioma and brain metastasis patients (Figure 3B), based on a detection of *miR-30e* and *miR-140*, and *let-7b*, *miR-21-3p* and *miR-10a* in CSF respectively. Through ROC analysis we identified the DS thresholds enabling to stratify patients with the highest sensitivity and specificity. Specifically, DS threshold -1.883 was calculated based on CSF levels of *miR-30e*, and *miR-140* enabled stratification of brain tumor patients and non-cancer donors with the sensitivity 76% and specificity 75% (Figure 3A). DS thresholds -0.525 , 0.033 and -2.164 were calculated based on CSF levels of *let-7b*, *miR-21-3p* and *miR-10a* enable stratify GBM (sensitivity 73% and specificity 75%), meningioma (sensitivity 73% and specificity 72%) and brain metastasis (sensitivity 75% and specificity 71%) from other brain tumor types (Figure 3B). In addition to this primary diagnostic approach, we described prognostic potential of the combination of *miR-10b* and *miR-196b* levels in CSF of glioblastoma patients (Figure 4). Whereas the median overall survival (OS) in patients with *miR-10b*/*miR-196b* high levels was 9 months, in patients with low levels the median OS was 16.5 months.

Table 2. MicroRNAs with the most significantly different levels in cerebrospinal fluid of glioblastoma patients in comparison to controls ($p < 0.001$) supplemented with additional miRNAs tested in the validation phase of the study listed at the bottom of the table (in italics). All miRNAs selected for the validation phase are in bold; and logFC = binary logarithm of Fold Change.

Genes	logFC	Average Expression	<i>p</i> -Value	Adjusted <i>p</i> -Value
miR-196a-5p	4.22	9.76	<0.00001	<0.00001
miR-4306	3.99	1.75	<0.00001	<0.00001
miR-10a-5p	2.64	14.78	<0.00001	<0.00001
miR-4791	-4.01	3.37	<0.00001	<0.00001
miR-30c-5p	-2.20	7.87	<0.00001	<0.00001
miR-1255b-5p	3.18	1.41	<0.00001	<0.00001
miR-30e-5p	-1.21	10.67	<0.00001	<0.00001
miR-549a	4.06	3.71	<0.00001	<0.00001
miR-10b-5p	2.21	16.15	<0.00001	<0.00001
miR-196b-5p	3.76	5.32	<0.00001	<0.00001
miR-199b-3p	1.53	14.09	<0.00001	<0.00001
miR-127-3p	-1.79	7.98	<0.00001	0.00027
let-7b-5p	1.13	17.84	<0.00001	0.00011
miR-574-5p	1.45	10.21	<0.00001	0.00027
miR-152-3p	1.39	10.42	<0.00001	0.00027
miR-1247-3p	2.43	0.43	<0.00001	0.00033

Table 2. Cont.

Genes	logFC	Average Expression	p-Value	Adjusted p-Value
miR-944	3.55	3.33	<0.00001	0.00033
let-7c-5p	1.22	15.75	<0.00001	0.00022
miR-224-5p	3.05	2.21	<0.00001	0.00039
miR-4454	−3.39	5.10	<0.00001	0.00039
miR-335-5p	3.38	4.92	<0.00001	0.00039
miR-17-3p	2.84	2.29	<0.00001	0.00039
miR-365b-5p	2.96	1.62	<0.00001	0.00059
miR-10b-3p	3.10	2.45	<0.00001	0.00072
miR-10a-3p	3.71	4.25	<0.00001	0.00078
<i>miR-140-5p</i>	1.89	4.77	0.01080	0.05594
<i>miR-21-3p</i>	1.14	1.97	0.11732	0.27104

Table 3. MicroRNAs with the most significantly different levels in cerebrospinal fluid of meningioma patients in comparison to controls ($p < 0.001$) supplemented with additional miRNAs tested in the validation phase of the study listed at the bottom of the table (in italics). All miRNAs selected for the validation phase are in bold; and logFC = binary logarithm of Fold Change.

Genes	logFC	Average Expression	p-Value	Adjusted p-Value
miR-196a-5p	4.01	9.76	<0.00001	0.00001
miR-10a-5p	2.82	14.78	<0.00001	0.00003
miR-549a	4.69	3.71	<0.00001	0.00059
miR-196b-5p	4.06	5.32	<0.00001	0.00103
miR-199b-3p	1.65	14.09	0.00001	0.00109
miR-101-3p	1.56	11.93	0.00001	0.00118
miR-152-3p	1.62	10.42	0.00001	0.00137
miR-10a-3p	4.37	4.25	0.00003	0.00315
miR-148a-3p	1.70	11.92	0.00005	0.00489
miR-140-5p	3.39	4.77	0.00008	0.00695
miR-1247-5p	3.26	1.55	0.00011	0.00841
miR-205-5p	4.45	4.29	0.00014	0.00953
<i>miR-10b-5p</i>	1.77	16.15	0.00039	0.01893
<i>let-7b-5p</i>	0.69	17.84	0.01600	0.13214
<i>let-7c-5p</i>	0.83	15.57	0.00830	0.09333
<i>miR-30e-5p</i>	−0.05	10.67	0.84957	0.95825
<i>miR-21-3p</i>	0.75	1.97	0.44158	0.76889

Table 4. MicroRNAs with the most significantly different levels in cerebrospinal fluid of brain metastases patients in comparison to controls ($p < 0.001$) supplemented with additional miRNAs tested in the validation phase of the study listed at the bottom of the table (in italics). All miRNAs selected for the validation phase are in bold; and logFC = binary logarithm of Fold Change.

Genes	logFC	Average Expression	p-Value	Adjusted p-Value
miR-5100	−5.28	2.33	<0.00001	0.00011
miR-92a-3p	2.50	13.27	<0.00001	0.00011
miR-143-3p	1.86	14.69	<0.00001	0.00023
miR-196a-5p	3.34	9.76	<0.00001	0.00033
miR-196b-5p	4.08	5.32	<0.00001	0.00033
miR-490-3p	−4.82	1.37	<0.00001	0.00036
miR-1247-5p	3.70	1.55	<0.00001	0.00036
miR-199b-3p	1.67	14.09	<0.00001	0.00036
miR-21-3p	4.22	1.97	0.00001	0.00062
miR-3607-3p	−4.21	0.79	0.00001	0.00067
miR-205-5p	4.87	4.29	0.00001	0.00067
miR-532-5p	2.77	8.05	0.00001	0.00067
miR-381-3p	3.24	5.97	0.00001	0.00067

Table 4. Cont.

Genes	logFC	Average Expression	p-Value	Adjusted p-Value
miR-10a-5p	2.28	14.78	0.00001	0.00067
miR-10b-5p	1.72	16.15	0.00041	0.00919
let-7b-5p	0.43	17.84	0.11602	0.38548
let-7c-5p	0.39	15.75	0.21442	0.51985
miR-140-5p	2.60	4.77	0.00247	0.03024
miR-30e-5p	-0.47	10.67	0.08626	0.32384

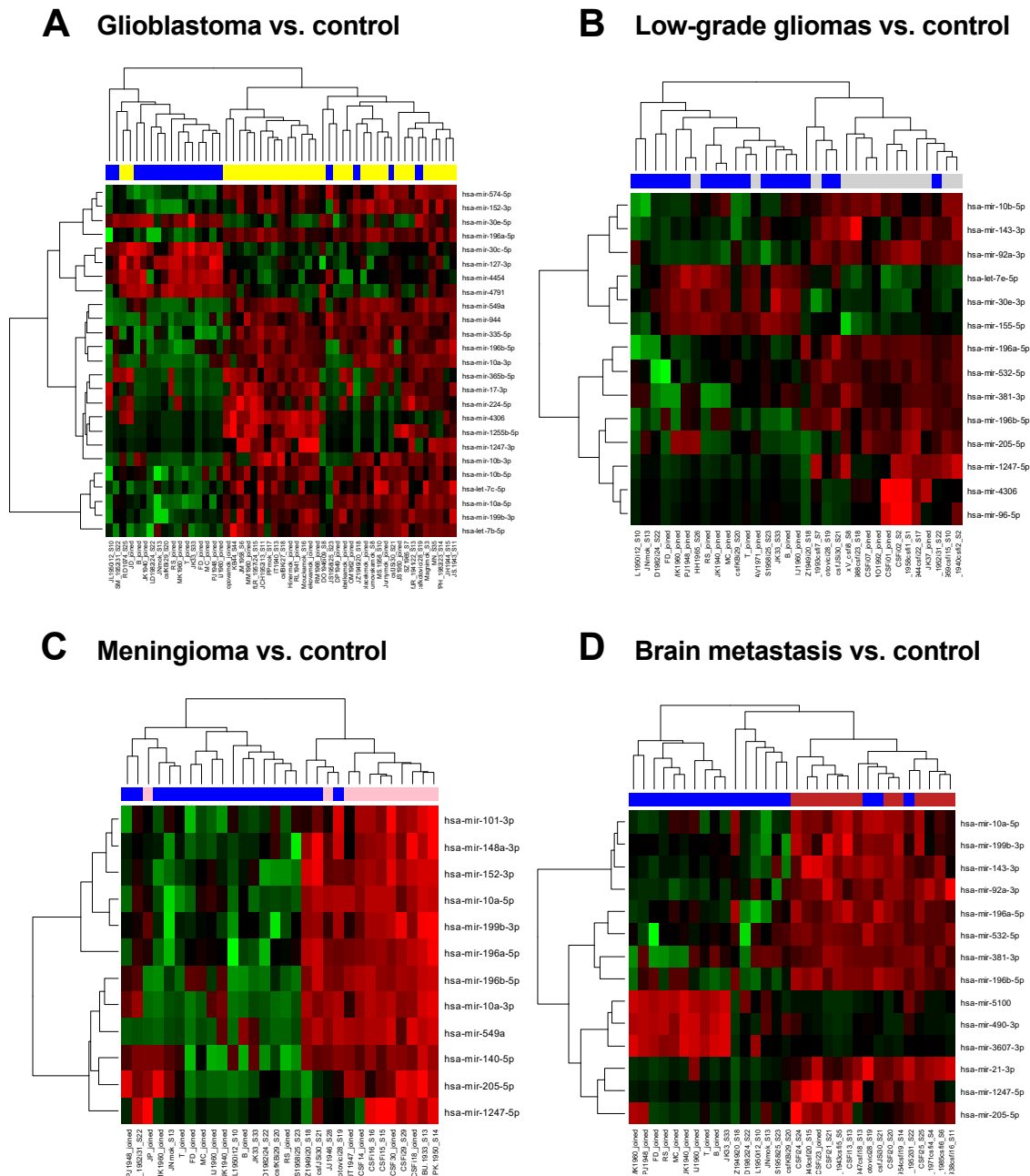


Figure 1. Hierarchical clustering based on cerebrospinal fluid (CSF) miRNA expression profiles of glioblastomas and controls (A); low-grade gliomas and controls; (B) meningiomas and controls (C); and brain metastases and controls (D). Blue color always indicates CSF specimen collected from control individual. A gradient of green and red colors is used in the heatmap (green color indicates lower expression whereas red color indicates higher expression of individual miRNAs in analyzed samples).

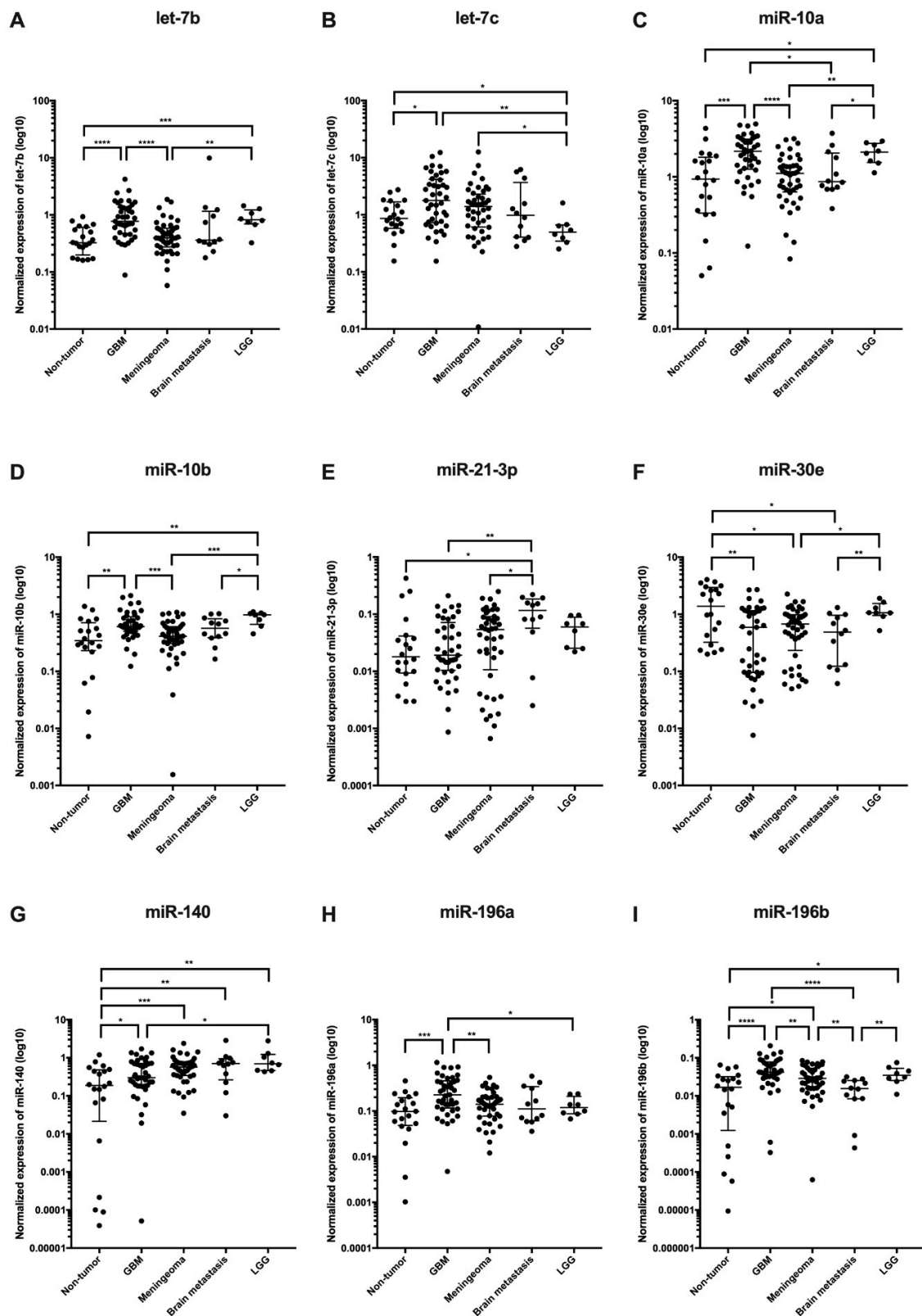


Figure 2. Validation of candidate cerebrospinal fluid miRNA biomarkers (A let-7b, B let-7c, C miR-10a, D miR-10b, E miR-21-3p, F miR-30e, G miR-140, H miR-196a, I miR-196b). In controls, patients with glioblastoma (GBM), meningioma, brain metastasis, and low-grade glioma (LGG).

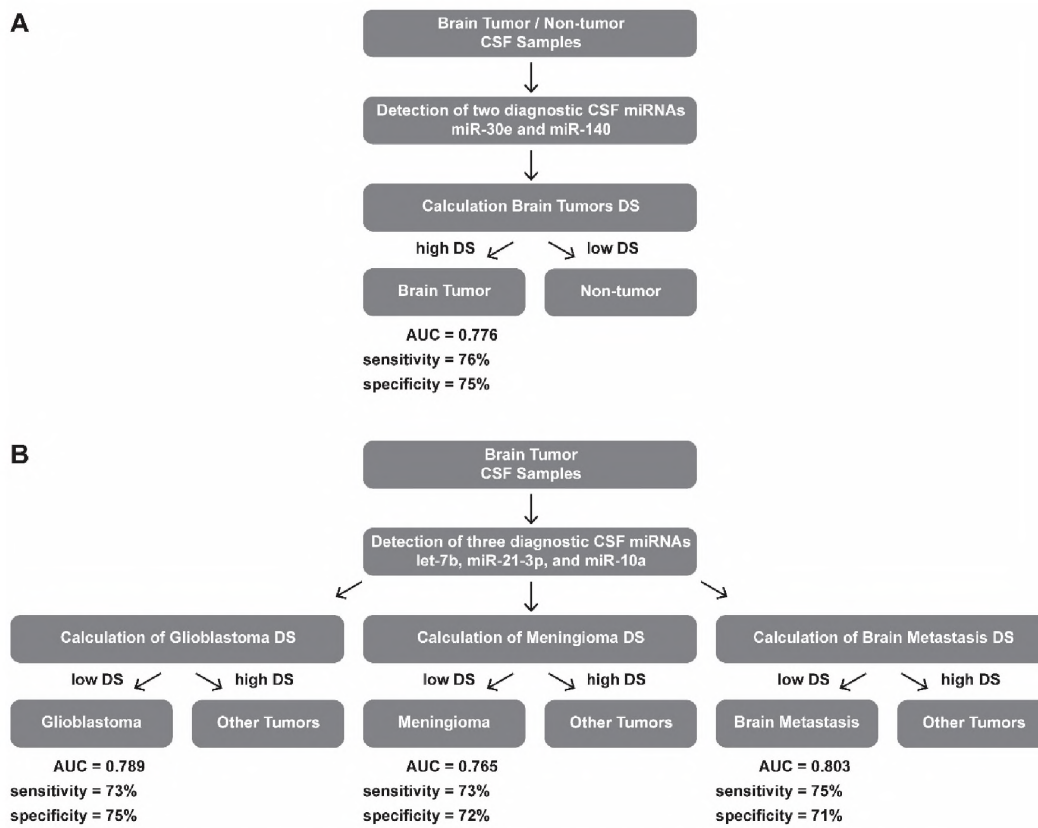


Figure 3. Diagnostic schemas for brain tumor patients stratification of (A) brain tumor and non-tumor patients; and (B) glioblastoma, meningioma and brain metastasis patients based on detection of selected miRNAs in CSF. DS = Diagnostic Score; AUC = Area Under Curve; and CSF = Cerebrospinal fluid.

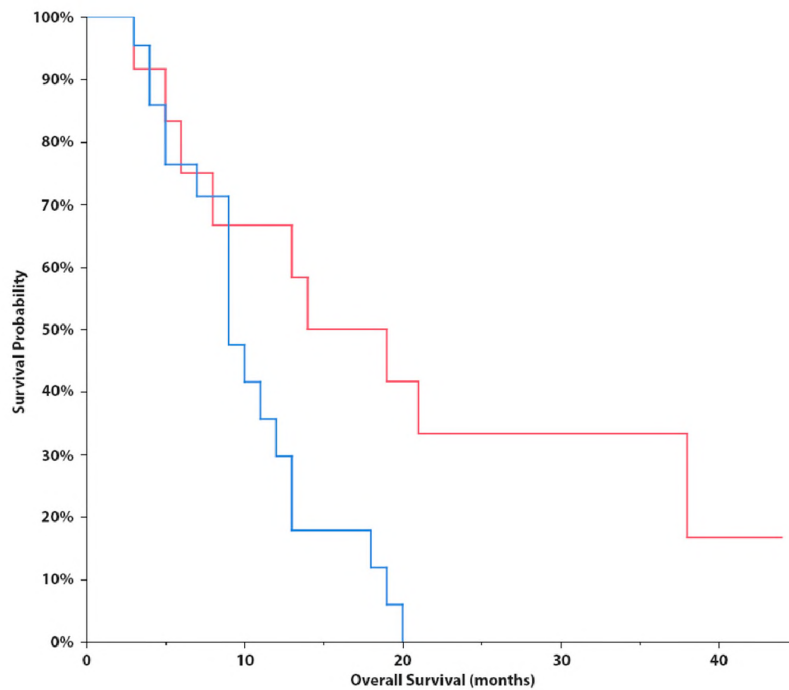


Figure 4. Kaplan-Meier survival curves estimating overall survival in patients with glioblastoma according to combined cerebrospinal fluid levels of miR-10b and miR-196b (low levels in red - median OS = 16.5 months; and high levels in blue - median OS = 9 months; $p = 0.0170$, Log-Rank test).

Table 5. MicroRNAs with the most significantly different levels in cerebrospinal fluid of low grade glioma patients in comparison to controls ($p < 0.01$) supplemented with additional miRNAs tested in the validation phase of the study listed at the bottom of the table (in italics). All miRNAs selected for the validation phase are in bold; and logFC = binary logarithm of Fold Change.

Genes	logFC	Average Expression	<i>p</i> -Value	Adjusted <i>p</i> -Value
miR-381-3p	3.37	5.97	0.00000	0.00334
miR-205-5p	4.31	4.29	0.00011	0.03741
miR-92a-3p	1.88	13.27	0.00013	0.03741
miR-532-5p	2.28	8.05	0.00031	0.05360
miR-1247-5p	2.72	1.55	0.00032	0.05360
miR-155-5p	−2.15	8.63	0.00049	0.06435
miR-196a-5p	2.45	9.76	0.00054	0.06435
miR-196b-5p	2.94	5.32	0.00087	0.07357
miR-96-5p	1.79	−0.24	0.00148	0.09360
miR-4306	2.55	1.75	0.00157	0.09360
miR-30e-3p	−1.36	10.03	0.00139	0.09360
miR-143-3p	1.27	14.69	0.00088	0.07357
hsa-let-7e-5p	−0.87	11.75	0.00143	0.09360
miR-10b-5p	1.58	16.15	0.00088	0.07357
<i>let-7b-5p</i>	<i>0.25</i>	<i>17.84</i>	<i>0.36461</i>	<i>0.77936</i>
<i>let-7c-5p</i>	<i>−0.06</i>	<i>15.75</i>	<i>0.86022</i>	<i>0.95823</i>
<i>miR-10a-5p</i>	<i>1.46</i>	<i>14.78</i>	<i>0.00520</i>	<i>0.14588</i>
<i>miR-140-5p</i>	<i>2.24</i>	<i>4.77</i>	<i>0.00914</i>	<i>0.20606</i>
<i>miR-21-3p</i>	<i>1.00</i>	<i>1.97</i>	<i>0.27474</i>	<i>0.73439</i>

4. Discussion

The overall aim of our study was to identify specific CSF miRNA patterns that could differentiate among brain tumors in the largest cohort of patients published so far. From a translational perspective, our aim was to identify new biomarkers that can aid borderline or uncertain imaging results onto the diagnosis of CNS malignancies, avoiding most invasive procedures such as stereotactic biopsy or biopsy. Therapeutic strategies could be planned in advance improving patients' quality of life. Moreover, the identification of such biomarkers could help in finding alternative therapeutic targets. Based on the knowledge that CSF is the CNS biological fluid, that it flows only in the CNS, and it is easily collectable by a spinal tap at the lumbar cisternae level, we also hypothesized that CSF would be the ideal biological fluid to find CNS biomarkers [15]. On the other hand, miRNAs have demonstrated their great ability to classify human cancers [16,17] and to be very stable RNAs in CSF [9]. CSF also has the advantage to contain fewer miRNAs than blood plasma or serum, which are, instead, flowing throughout the body and, thus, less tissue specific and more vulnerable to contaminations from blood cellular components.

Our results indicate a very good potential of CSF miRNAs in primary diagnostics of brain tumors and their potential supportive value in the diagnostic process in cases with borderline or uncertain imaging results. We identified CSF miRNA signatures for all studied cancer types. Some of the miRNAs identified in our study were already described by others, for instance miR-10b increased in CSF of GBM patients [14] or miR-21 in CSF of patients with brain metastasis [14,15]. Until now, there was no study published which focused on miRNA levels in CSF of meningioma patients.

In the validation phase of our study, we confirmed very good reproducibility and robustness of CSF miRNAs as biomarkers. We successfully validated all miRNAs identified by small RNA sequencing to have significantly (adj. $p < 0.05$) different levels in CSF of glioblastoma cases also by use of qRT-PCR method. In cases of meningioma we confirmed 2 out of 5 miRNAs, and in brain metastasis 2 out of 6 miRNAs were independently validated. We suppose that lower validation success in meningiomas and brain metastasis is caused by smaller cohorts in both explorative and validation phases in comparison with GBM. Last but not least, we successfully validated 4 out of 6 miRNAs in

low-grade gliomas with different levels ($p < 0.05$) in the exploratory phase. We used these miRNAs to establish a diagnostic schema for brain tumor patient stratification based on the detection of only five miRNAs in CSF. Moreover, we were able to show that 2 miRNAs measured in pre-operatively collected CSF indicated prognostic functioning in patients with glioblastoma (Figure 4). This could potentially present clinically very important information since in cases with borderline resectable tumors, prognostic information could also be considered as a factor for the decision making process regarding surgical intervention. We also believe that another potential clinical application of our observations is an improvement of the low-grade glioma diagnosis since occurrence of glioblastoma CSF miRNA profiles in these cases could be considered an indicator of the presence of high-grade focuses which could be “overlooked” within the standard diagnostic process. Specifically, our results indicate that let-7c, miR-140 and miR-196a show significantly different levels in glioblastoma and low-grade glioma patients’ CSF. Although a lot of studies have described possible functions of miRNAs at the cellular and molecular levels, there are only a few studies focused on the cell-free miRNAs to be brain tumor biomarkers, and none from them describe our successfully validated miRNAs as potentially diagnostic biomarkers. Only Regazzo et al., detected let-7c levels in pre-surgery blood serum obtained from GBM, WHO II-III glioma and meningioma patients and healthy donors. They did not observe any differences among examined groups, so this corresponds with previous conclusions that CSF seems to be a more sensitive diagnostic biofluid in comparison with blood plasma and serum in brain tumors [18,19]. Many more studies have been published in relation to tumor brain biomarkers and tissue miRNAs. Among all, miR-196a and miR-196b showed increased expression levels in GBMs relative to both anaplastic astrocytomas and normal brain tissues, which is consistent with our results since both miRNAs had significantly higher levels in CSFs from GBM patients than from non-tumor donors. Moreover, miR-196a seems to be associated with glioma progression and the prognostic role of miR-196b was suggested in GBM patients [20]. Another two studies described increasing tissue expression levels of miR-196a upon progression of low-grade gliomas to the GBM [21,22]. In accordance with our results, miR-10b was upregulated in GBM tissue compared to brain tissue of non-neoplastic controls. However, we did not observe different CSF levels of miR-10b between GBM and WHO I-III gliomas like Visani et al. [23]. Whereas our study shows significantly higher levels of let-7b in CSF from GBM patients in comparison to non-tumor donors, in GBM tissues the levels were described to have lower expression of let-7b [24] indicating active release of this tumor suppressive miRNA by glioblastoma cells. Similarly, miR-140 showed increased expression upon progression of WHO grade II to glioblastomas [25] whereas our results indicate higher CSF levels of miR-140 in low-grade glioma patients. However, analysis of these small non-coding RNAs in CSF is still not fully standardized and there are many factors that could bias the results. Thus, optimization and standardization of individual steps of the whole analytical process could bring CSF miRNAs closer to the clinical utilization [26].

5. Conclusions

In conclusion, we performed the largest study so far focused on CSF miRNA profiling in patients with brain tumors. We described significant differences in CSF miRNA levels in patients with all tested tumor types by the use of small RNA sequencing which is the most comprehensive method of miRNA profiling. The majority of the miRNA candidates we have also successfully validated in independent cohorts of patients by standard qRT-PCR method. Based on our results, we believe that CSF miRNAs have a strong potential as the diagnostic and prognostic biomarkers in patients with brain tumors.

Author Contributions: Conceptualization, O.S. and P.F.; methodology, J.S., T.K.; resources, P.F., M.S. and V.V.; validation, A.K. and M.V.; formal analysis, K.T., L.R., A.K. and J.S.; investigation, A.K., M.V. and T.M.; Writing—Original draft preparation, O.S. and A.K.; Writing—Review and editing, J.S., O.S. and A.K.; visualization, J.S.; supervision, O.S., P.F. and J.S.; project administration, P.F. and J.S.; funding acquisition, O.S. and P.F.

Funding: This work was financially supported by the Czech Ministry of Health grants no. 15-34553A.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. De Robles, P.; Fiest, K.M.; Frolkis, A.D.; Pringsheim, T.; Atta, C.; St Germaine-Smith, C.; Day, L.; Lam, D.; Jette, N. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Neuro. Oncol.* **2015**, *17*, 776–783. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Nayak, L.; Lee, E.Q.; Wen, P.Y. Epidemiology of brain metastases. *Curr. Oncol. Rep.* **2012**, *14*, 48–54. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Altieri, R.; Agnoletti, A.; Quattrucci, F.; Garbossa, D.; Calamo Specchia, F.M.; Bozzaro, M.; Fornaro, R.; Mencarani, C.; Lanotte, M.; Spaziante, R.; et al. Molecular biology of gliomas: Present and future challenges. *Transl. Med. UniSa* **2014**, *10*, 29–37. [[PubMed](#)]
4. Ostrom, Q.T.; Bauchet, L.; Davis, F.G.; Deltour, I.; Fisher, J.L.; Langer, C.E.; Pekmezci, M.; Schwartzbaum, J.A.; Turner, M.C.; Walsh, K.M.; et al. Response to “the epidemiology of glioma in adults: A ‘state of the science’ review”. *Neuro Oncol.* **2015**, *17*, 624–626. [[CrossRef](#)]
5. Sahm, F.; Schrimpf, D.; Stichel, D.; Jones, D.T.W.; Hielscher, T.; Schefzyk, S.; Okonechnikov, K.; Koelsche, C.; Reuss, D.E.; Capper, D.; et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: A multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* **2017**, *18*, 682–694. [[CrossRef](#)]
6. Sanson, M.; Kalamarides, M. Epigenetics: A new tool for meningioma management? *Lancet Oncol.* **2017**, *18*, 569–570. [[CrossRef](#)]
7. Shaikh, N.; Dixit, K.; Raizer, J. Recent advances in managing/understanding meningioma. *F1000Research* **2018**, *7*. [[CrossRef](#)]
8. Kamar, F.G.; Posner, J.B. Brain metastases. *Semin. Neurol.* **2010**, *30*, 217–235. [[CrossRef](#)]
9. Kopkova, A.; Sana, J.; Fadrus, P.; Slaby, O. Cerebrospinal fluid microRNAs as diagnostic biomarkers in brain tumors. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2018**, *56*, 869–879. [[CrossRef](#)]
10. Shalaby, T.; Grotzer, M.A. Tumor-Associated CSF MicroRNAs for the Prediction and Evaluation of CNS Malignancies. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 29103–29119. [[CrossRef](#)]
11. Sana, J.; Hajdich, M.; Michalek, J.; Vyzula, R.; Slaby, O. MicroRNAs and glioblastoma: Roles in core signalling pathways and potential clinical implications. *J. Cell. Mol. Med.* **2011**, *15*, 1636–1644. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Weber, J.A.; Baxter, D.H.; Zhang, S.; Huang, D.Y.; Huang, K.H.; Lee, M.J.; Galas, D.J.; Wang, K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem.* **2010**, *56*, 1733–1741. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Baraniskin, A.; Kuhnhen, J.; Schlegel, U.; Maghnouj, A.; Zollner, H.; Schmiegel, W.; Hahn, S.; Schroers, R. Identification of microRNAs in the cerebrospinal fluid as biomarker for the diagnosis of glioma. *Neuro Oncol.* **2012**, *14*, 29–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Teplyuk, N.M.; Mollenhauer, B.; Gabriely, G.; Giese, A.; Kim, E.; Smolsky, M.; Kim, R.Y.; Saria, M.G.; Pastorino, S.; Kesari, S.; et al. MicroRNAs in cerebrospinal fluid identify glioblastoma and metastatic brain cancers and reflect disease activity. *Neuro Oncol.* **2012**, *14*, 689–700. [[CrossRef](#)]
15. Drusco, A.; Bottoni, A.; Lagana, A.; Acunzo, M.; Fassan, M.; Cascione, L.; Antenucci, A.; Kumchala, P.; Vicentini, C.; Gardiman, M.P.; et al. A differentially expressed set of microRNAs in cerebro-spinal fluid (CSF) can diagnose CNS malignancies. *Oncotarget* **2015**, *6*, 20829–20839. [[CrossRef](#)]
16. Croce, C.M. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. *Nat. Rev. Genet.* **2009**, *10*, 704–714. [[CrossRef](#)]
17. Mishra, P.J. MicroRNAs as promising biomarkers in cancer diagnostics. *Biomark. Res.* **2014**, *2*, 19. [[CrossRef](#)]
18. Qu, K.; Lin, T.; Pang, Q.; Liu, T.; Wang, Z.; Tai, M.; Meng, F.; Zhang, J.; Wan, Y.; Mao, P.; et al. Extracellular mirna-21 as a novel biomarker in glioma: Evidence from meta-analysis, clinical validation and experimental investigations. *Oncotarget* **2016**, *7*, 33994–34010. [[CrossRef](#)]
19. Regazzo, G.; Terrenato, I.; Spagnuolo, M.; Carosi, M.; Cognetti, G.; Cicchillitti, L.; Sperati, F.; Villani, V.; Carapella, C.; Piaggio, G.; et al. A restricted signature of serum mirnas distinguishes glioblastoma from lower grade gliomas. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2016**, *35*, 124. [[CrossRef](#)]
20. Guan, Y.; Mizoguchi, M.; Yoshimoto, K.; Hata, N.; Shono, T.; Suzuki, S.O.; Araki, Y.; Kuga, D.; Nakamizo, A.; Amano, T.; et al. Mirna-196 is upregulated in glioblastoma but not in anaplastic astrocytoma and has prognostic significance. *Clin. Cancer Res.* **2010**, *16*, 4289–4297. [[CrossRef](#)]
21. Guan, Y.; Chen, L.; Bao, Y.; Qiu, B.; Pang, C.; Cui, R.; Wang, Y. High mir-196a and low mir-367 cooperatively correlate with unfavorable prognosis of high-grade glioma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **2015**, *8*, 6576–6588. [[PubMed](#)]

22. Yan, W.; Li, R.; Liu, Y.; Yang, P.; Wang, Z.; Zhang, C.; Bao, Z.; Zhang, W.; You, Y.; Jiang, T. MicroRNA expression patterns in the malignant progression of gliomas and a 5-microRNA signature for prognosis. *Oncotarget* **2014**, *5*, 12908–12915. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Visani, M.; de Biase, D.; Marucci, G.; Cerasoli, S.; Nigrisoli, E.; Bacchi Reggiani, M.L.; Albani, F.; Baruzzi, A.; Pession, A. Expression of 19 microRNAs in glioblastoma and comparison with other brain neoplasia of grades i-iii. *Mol. Oncol.* **2014**, *8*, 417–430. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Zhang, W.; Zhao, W.; Ge, C.; Li, X.; Yang, X.; Xiang, Y.; Sun, Z. Decreased let-7b is associated with poor prognosis in glioma. *Medicine* **2019**, *98*, e15784. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Malzkorn, B.; Wolter, M.; Liesenberg, F.; Grzendowski, M.; Stuhler, K.; Meyer, H.E.; Reifenberger, G. Identification and functional characterization of microRNAs involved in the malignant progression of gliomas. *Brain Pathol.* **2010**, *20*, 539–550. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Kopkova, A.; Sana, J.; Fadrus, P.; Machackova, T.; Vecera, M.; Vybihal, V.; Juracek, J.; Vychytilova-Faltejskova, P.; Smrcka, M.; Slaby, O. MicroRNA isolation and quantification in cerebrospinal fluid: A comparative methodical study. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0208580. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Intrakraniální nádory – diagnostika a terapie

MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.¹, MUDr. Radek Lakomý², MUDr. Petra Hübnerová³, RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.⁴, MUDr. Miloš Keřkovský⁵, MUDr. Tomáš Svoboda¹, MUDr. Václav Vybíhal¹, MUDr. Eduard Neuman, Ph.D.¹, MUDr. Soňa Kryštofová¹, MUDr. Marek Sova¹, prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., MBA¹

¹Neurochirurgická klinika, LF MU a FN Brno

²Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁴Oddělení onkologické a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵Radiologická klinika, LF MU a FN Brno

Primární maligní mozkové nádory představují sice pouze 2% všech neoplazmat dospělých, ale způsobují relativně poměrně vyšší morbiditu a mortalitu. Podle aktuálně platné klasifikace WHO jsou rozděleny do jednotlivých skupin na základě jejich tkáňového původu a diagnostické imunohistochemie. V článku jsou zmíněny všechny hlavní skupiny nádorů mozku, jejich léčebné modality pro benigní i maligní varianty zahrnující jak chirurgické postupy, radiační terapii a chemoterapii, tak i současné nové možnosti na základě buněčné biologie. Jsou popsány základní klinické příznaky. V diagnostice mozkových nádorů hraje nyní rozhodující roli magnetická rezonance a k jejich definitivní verifikaci je používána stereotaktická biopsie. Léčebná strategie je stanovena na základě histologické diagnózy. Rozhodující vliv na výsledek terapie má u většiny nádorů chirurgická resekce. Postoperační radioterapie a chemoterapie může zlepšit přežití u pacientů s high grade tumory. Současný rozvoj systémové terapie (chemoterapie a biologická léčba) ukazuje nové možnosti pro pacienty s recidivou nádoru. Benigní nádory a metastázy jsou řešitelné chirurgickou resekci nebo radiační terapií, včetně stereotaktické radioterapie a radiochirurgie.

Klíčová slova: nádory mozku, chirurgická resekce, stereobiopsie, imunohistochemie, radioterapie, chemoterapie.

Intracranial tumors: diagnosis and treatment

Primary malignant brain tumors account for only 2% of all adult cancers but they cause a disproportionately high cancer-related disability and death. Primary brain tumors according the WHO classification are classified based on their cellular origin and histological appearance. In this review, we describe the standard treatment modalities for malignant and benign brain tumors, which include surgery, radiation therapy and chemotherapy, as well as the status of novel therapies that have been developed to target various aspects of glioma cell biology. Common presenting symptoms include headache, seizures, and altered mental status. Magnetic resonance imaging is the preferred initial imaging study and the stereotactic biopsy is often required to confirm the diagnosis. Treatment depends on the histological diagnosis. Surgical resection of the tumor is the mainstay of therapy. Postoperative radiation and chemotherapy have improved survival in patients with high-grade brain tumors. Recent developments in targeted chemotherapy provide novel treatment options for patients with tumor recurrence. Benign tumors and metastases are usually curable with surgical resection or radiation therapy including stereotactic radiation.

Key words: brain tumors, surgery, stereotactic biopsy, immunochemistry, radiation therapy, chemotherapy.

Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 376–381

Úvod

Primární nádorové onemocnění centrálního nervového systému (CNS) je velmi různorodá skupina jednotlivých typů nádorů. Patří do ní nádory benigní i maligní, které mohou být pomalu rostoucí, nebo naopak agresivní, kdy bez adekvátní terapie mohou způsobit smrt i během několika měsíců (1). Mimo tyto primární pravé nádory se v CNS mohou vyskytovat i dvě další skupiny, a to nepravé nádory a sekundární nádory. Nepravé nádory (pseudotumory) makroskopicky připomínají pravé nádory, ale často až na základě mikroskopického rozboru je upřesněna jejich různá etiologie, která může být zánětlivá (absces, tuberkulom), ukládání patologického materiálu (amyloidom, kalcifikace) nebo různé progresivní změny (hyperplazie adenohypofýzy) a jiné benigní léze (ischemie, demyelinizace,

postradiační nekróza). Sekundární nádory CNS jsou neoplazmata vzniklá na základě jejich metastatického rozsevu do CNS z tkáně jiného orgánu (2). Diagnostice a terapii všech těchto typů nádorů CNS se nově v posledních letech věnuje multidisciplinární obor – neuroonkologie.

Epidemiologie a etiologie

Poměrné zastoupení primárních maligních mozkových nádorů ze všech neoplazmat jsou 2%. Incidence v našem státě je 6,4–7,5/100 000 obyvatel, s větší četností u mužů, mortalita primárních nádorů je přibližně 7/100 000 obyvatel. Podle věku je nejčastější výskyt v dětském věku do 16 let (10–20% všech nádorů mozku) a dále až po 6. dekádě. Nejnížší incidence mozkových nádorů je mezi 15 a 24 lety věku. Existují určité přednostní lokalizace, kdy například většina dět-

ských nádorů vzniká v zadní jámě lební v úzkém vztahu k mozkovému kmeni. Nejčastějšími mozkovými nádory jsou gliomy (40–50% všech nádorů mozku), dále meningeomy (12–15%) a sekundární mozkové nádory (15–20%). Etiologie primárních nádorů CNS je nejspíše multifaktoriální, kdy tyto faktory lze rozdělit na endogenní a exogenní (3). U endogenních dominuje genetický faktor, který byl prokázán například u Recklinghausenovy choroby, nebo zjištěné abnormality chromozomu 22 u meningeomů. Mezi exogenní faktory patří některé chemické látky, viry, záření a stavy spojené s imunosupresí. Rozdělení jednotlivých nádorů podle místa jejich vzniku, případně podle jejich propagace během růstu, má svoje diagnostické, operační a klasifikační opodstatnění. Extra-axiální mozkové nádory pocházejí z tkáně, které zevně od pia

mater obklopují CNS (kost, tvrdá plena, arachnoidea), nebo z útvarů, které jsou anatomicky jednoznačně odděleny od mozkového parenchymu CNS (hypofýza, obaly hlavových nervů, aj.). Intra-axiální mozkové nádory jsou lokalizovány uvnitř nervového parenchymu pod pia mater. Jejich difuzní infiltrativní šíření je umožněno mezibuněčnou štěrbinou (2). Podle anatomické lokalizace dělíme mozkové nádory na supratentoriální (80–85%), infratentoriální (15–20%) a nádory v mozkovém kmeni (2–5%). Současně používaný klasifikační systém WHO (poslední revize 2007) využívá hlavně diagnostickou imunohistochemii při klasifikaci nádorů podle jejich tkáňového původu (typing) (4). Dalším kritériem je tzv. grading – prognóza biologického chování nádorů, který ale neplatí univerzálně. Nejčastěji se používá čtyřstupňový systém (tzv. SAMS) u astrogliomů nebo pomocný tzv. WHO grading. Stanovení stupně pokročilosti nádoru (staging) se pro mozkové nádory v současné době nepoužívá. Rozdělení mozkových nádorů na jednotlivé skupiny podle WHO klasifikace je uvedeno dále v textu.

Klinický obraz

Klinické projevy mozkových nádorů závisí zejména na jejich lokalizaci. Celkové příznaky jsou hlavně způsobeny nitrolební hypertenzí. Zvýšený nitrolební tlak se nejčastěji projeví bolestí hlavy, nauzeou a zvracením, městnáním na očním pozadí, poruchami psychiky a vědomí. Při konusovém mechanismu (temporální, okcipitální konus) dochází k anizokorii (léze n. oculomotorius) s poruchou vitálních funkcí. Ložiskové příznaky jsou klinickým obrazem různých symptomů a syndromů odpovídajících lokalizaci intrakraniálního nádoru (1). Při supratentoriální lokalizaci je nejčastější senzomotorický deficit, poruchy řeči a kognitivních funkcí. K těmto příznakům zde patří i sekundární parciální nebo generalizované epileptické záchvaty, které jsou častým příznakem (80%) u gliomů s nízkým stupněm malignity. U infratentoriálních nádorů dominují příznaky v rámci mozečkové a kmenové symptomatologie s parézami hlavových nervů. Během léčby se mimo hodnocení neurologického stavu pacienta provádí hodnocení jeho celkového stavu (KPS – Karnofsky Performance Score) s posouzením jeho soběstačnosti a zvládnutí běžných aktivit. Výsledek tohoto hodnocení je i jedno z kritérií při určování další případné terapie.

Diagnostické metody

Ke zjištění lokalizace, rozsahu a případného charakteru nádoru jsou k dispozici následující

neuroradiologické zobrazovací metody. Nativní rtg vyšetření má stále svůj diagnostický význam. V neuroonkologii může poskytnout informace hlavně o kostních změnách a případné kostní destrukci provázející některé intrakraniální nádory. Výpočetní tomografie (CT) umožní nádor lokalizovat s určením jeho velikosti, struktury a vztahu nádoru k okolním strukturám. Pro lepší zobrazení lze využít kontrastní látky, která nám umožní na základě změn denzity přesněji určit hranice a rozsah patologického ložiska. CT vyšetření také umožňuje vytvoření trojrozměrných rekonstrukcí s neinvazivním zobrazením cévního systému (CT angiografie). Magnetická rezonance (MR) je neinvazivní metoda, která má v současné době největší přínos v diagnostice mozkových nádorů. Podobně jako CT umožňuje MR i neinvazivní angiografii (MR angiografie). Digitální subtrakční angiografie (DSA) je invazivní metoda, která pomocí kontrastní látky zobrazí cévní řečiště. Provádí se u výrazně vaskularizovaných nádorů s možností případné předoperační embolizace (nádory báze lební). Je indikována také u nádorů, které jsou v těsném vztahu k důležitým cévním strukturám mozku (3). Pozitronová emisní tomografie (PET) přináší informace o metabolických změnách v nádorové tkáni a tím umožní i diferenciální diagnostiku k odlišení mozkového nádoru od jiných procesů (metastáza, postradiační nekróza, glióza).

Terapie

Strategie léčby závisí na biologickém charakteru nádoru, na jeho velikosti a lokalizaci v mozku, na věku a celkovém stavu pacienta. Mezi základní možnosti terapie nádorů mozku patří chirurgická resekce s případnou následnou radioterapií a chemoterapií. Mezi další možnosti léčby patří také imunoterapie a genová terapie.

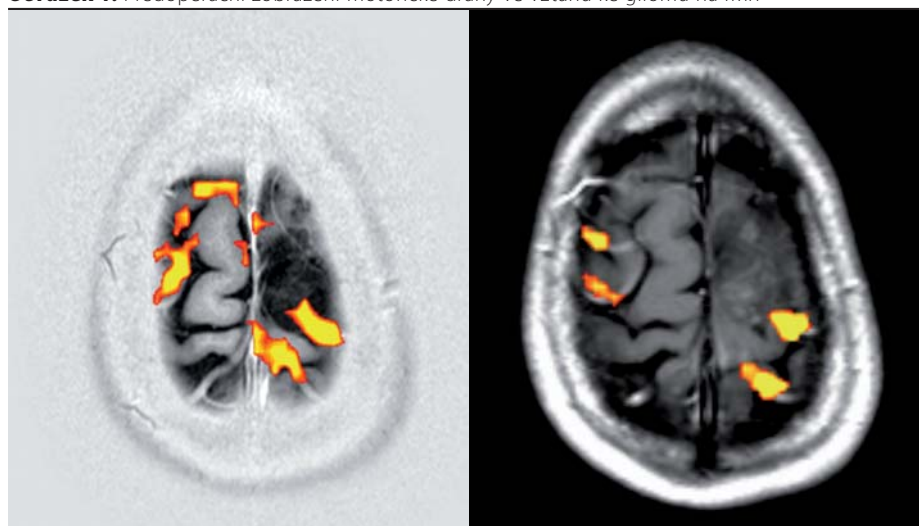
V klinické praxi je vhodné léčebnou strategii nových případů nádorů CNS a jejich recidiv řešit v rámci multidisciplinárních komisí za účasti neurochirurga, radioterapeuta, onkologa, neuroradiologa, neurologa a neuropatologa.

Chirurgické metody

U nádorů uložených v hlubokých strukturách mozku nebo ve funkčně důležitých oblastech mozku (elokventní zóny) je indikována stereobiopsie. Základním cílem chirurgických postupů je maximálně možná resekce nádorů s jejich cytoredukcí bez poškození funkčně důležitých oblastí mozku. Radikální chirurgická resekce je signifikantně efektivnější než méně radikální resekce nebo biopsie a má pozitivní vliv na sledované prognostické faktory, tj. celkovou dobu přežití a čas do progresu onemocnění. K maximálně možné a bezpečné chirurgické resekci nám napomáhají zobrazovací a funkční metody. Při resekcích nádorů v elokventních zónách lze využít jejich předoperační radiologické zobrazení pomocí MR a funkčního MR (fMR) v kombinaci s peroperační stereonavigací a neurofyziologickým monitoringem (2) (obrázek 1).

U nádorů lokalizovaných v řečové oblasti lze také využít techniky s probuzením nemocného během operace se sledováním řeči (awake surgery). Je potřeba si uvědomit, že u maligních nádorů mozku i při maximálně možné resekci tato léčebná metoda není většinou zcela kurbilní. Jsme schopni dosáhnout tzv. radiologické totální resekce, kdy na časném postoperačním kontrolním radiologickém vyšetření není patrné reziduum nádoru, ale nejsme schopni dosáhnout biologické totální resekce nádoru. Naproti tomu chirurgická resekce je plně kurbilní u benigních nádorů mozku.

Obrázek 1. Předoperační zobrazení motorické dráhy ve vztahu ke gliomu na fMR



Radioterapie a radiochirurgie

Radioterapie se významně uplatňuje v komplexní léčbě nádorů CNS. Ve skupině primárních mozkových nádorů se uplatňuje pooperační, resp. adjuvantní radioterapie především u high grade gliomů a v určitých indikacích i u low grade gliomů, dále u embryonálních nádorů a maligních meningeomů. Kurativní radioterapie přináší léčebný efekt i u vzácněji se vyskytujících mozkových lymfomů a germinomů. Nezastupitelné místo v léčbě mozkových nádorů má paliativní radioterapie (5). Je indikována především u inoperabilních mozkových nádorů a metastatického postižení mozku. U malobuněčného karcinomu plic snižuje incidenci mozkových metastáz profylaktické ozáření mozkovým (PCI). Provedení PCI je doporučováno u pacientů v kompletní remisi po ukončené chemoterapii. U akutních leukémií se provádí profylaktické ozáření mozku a prodloužené míchy. Aplikuje se u pacientů v celkové remisi po předcházející systémové terapii jako prevence leukemické meningeózy. Ozáření celého CNS, tzv. ozařování kraniospinální osy, se provádí u nádorů s rizikem šíření mozkomíšním mokem (např. meduloblastom, pinealoblastom). V léčbě záření se používá konformní radioterapie, která je charakterizována individuálním tvarováním polí podle cílového objemu. K lokalizaci cílového objemu se využívá moderních zobrazovacích metod (CT, MR, event. PET) s možností fuze jejich obrazů. Mezi moderní techniky radioterapie patří stereotaktická radioterapie (5). Jejím principem je přesné prostorové zaměření cílového objemu a aplikace vysoké dávky do tohoto objemu. Rozlišujeme stereotaktickou radiochirurgii (SRS) a stereotaktickou radioterapii (SRT). Při stereotaktické radiochirurgii je léčba prováděna jednorázově. Celková vysoká dávka záření je aplikována do ložiska maximálního průměru 3–3,5 cm. Při stereotaktické radioterapii je vyšší dávka rozdělena do několika frakcí. Stereotaktická radiochirurgie klade větší důraz na lokalizační přesnost, která je zajištěna invazivní fixací stereotaktickým rámem. U stereotaktické radioterapie je používána fixace pomocí speciální stereotaktické masky. K indikacím stereotaktických metod radioterapie patří solitární, event. limitovaný počet mozkových metastáz.

Dále benigní léze (meningeomy, neurinomy) či cévní léze (AV malformace). Cílené ozáření intrakraniálních patologických lézí je ve srovnání s neurochirurgickými resekčními výkony méně invazivní a umožňuje takto řešit i nádory uložené v chirurgicky obtížně přístupných lokalizacích (5). Současně je možné je provést ambulantně či za krátkodobé hospitalizace.

Chemoterapie

Nádory mozku jsou velmi heterogenní skupina onemocnění. U některých histologických jednotek patří chemoterapie k základním léčebným metodám (hematologické malignity, germinální nádory, embryonální nádory), zde může mít kurativní potenciál. U jiných hraje zásadní roli chirurgie s radioterapií a chemoterapie má funkci doplňkovou (gliomy), její léčebný záměr zde bývá převážně paliativní (6). Bohužel jsou i diagnózy, kde tato léčebná alternativa nepřináší žádný benefit pro pacienta, a není proto standardně užívána (meningeomy). Účinnost chemoterapie je kromě citlivosti základního onemocnění významně ovlivněna prostupností cytostatik přes hematoencefalickou bariéru, což má zásadní vliv na dosažení dostatečné koncentrace v nádorové tkáni. K nejlépe pronikajícím cytostatikům patří: temozolomid, karmustin (BCNU), lomustin (CCNU), prokarbazin, vinkristin, irinotecan a metotrexát ve vysokých dávkách. Chemoterapie může být aplikována jako monoterapie (temozolomid, BCNU, CCNU) nebo v rámci kombinace více cytostatik (režim PCV). U některých diagnóz bylo prokázáno výhodné podání současně s radioterapií (konkomitantní chemoradioterapie, např. s temozolomidem u glioblastomu). Jako velmi perspektivní je dnes vnímána kombinace chemoterapie a cílené biologické léčby, příkladem může být režim irinotecan + bevacizumab u rekurentních glioblastomů (6). Celosvětově probíhá řada klinických studií s biologickou léčbou, nutno ale podotknout, že ne vždy s pozitivními výsledky. Nedílnou součástí klinického výzkumu je také pátrání po nových prediktivních faktorech chemosenzitivity (faktory zvyšující účinnost chemoterapie, event. biologické léčby), a to především na buněčné a molekulární úrovni. K uznávaným prediktorům lepší léčebné

odpovědi na alkylační cytostatika (temozolomid) dnes patří přítomnost metylace promotoru genu pro O-6 metylguaninmetyltransferázu (MGMT) u glioblastomu a přítomnost chromozomální delecce 1p19q u oligodendrogliomů.

Terapeutické a prognostické možnosti u jednotlivých skupin nádorů podle WHO klasifikace s nejčastějšími příklady

Vzhledem k rozsahu tohoto textu jsou dále podrobněji probrány nejčastější skupiny mozkových nádorů a ty ostatní, méně časté, jsou uvedeny pro úplnost pouze okrajově.

Neuroepitelové nádory

Astroglální nádory

Nejčastější intraaxiální mozkové nádory. Jedná se o širokou skupinu lišící se typickou lokalizací, věkovou predispozicí, morfologií, stupněm malignity a sklonem k progresi. Vzhledem k této diferenciaci je používán Daumas-Duport (DD) klasifikační systém (1988) založený na sledování histologických kritérií. Na jejich základě jsou gliomy rozděleny podle WHO (4) na dvě základní klinické skupiny: low grade a high grade (tabulka 1). Skupiny se značně liší průběhem a průměrnou dobou přežití.

Low grade astrocytomy (LGG)

Jsou nádory mladšího věku (průměr 40 let). Klinicky jsou dlouho asymptomatické, jsou převážně uloženy supratentoriálně. Prvním příznakem je nejčastěji (81 %) epiparoxysmus. Tyto nádory jsou dobře diferencované, pomalu rostoucí. V MR obraze je typické hypointenzní ložisko i po podání kontrastní látky. V diferenciální dg přichází v úvahu ischemie, demyelinizace a anaplastický astrocytom GIII, který se také nemusí po kontrastní látce výrazněji sytit (14–45 %). Pro stanovení správného terapeutického postupu je třeba vzít v úvahu jejich pomalý růst s minimálními klinickými příznaky. V terapii se uplatňují v zásadě dva postupy. Konzervativní (watch and wait) se sledováním objemu nádoru na MR při stacionárních podmínkách vyšetření. Naopak u operabilních lézí je snaha o maximálně možnou radikální resekci při minimálním postoperačním neurologickém deficitu (2). Zvláště u tohoto typu nádorů jsou maximálně využity peroperační zobrazovací a funkční metody (fMR, stereonavigace, neurofyziologický monitoring a awake kraniotomie) (3). Po operační radikální resekci se uvádí signifikantní prodloužení doby celkového přežití. Neexistují jednoznačná dpo-

Tabulka 1. Klasifikace astroglálních nádorů, WHO 2007

Stupeň malignity (grade)	Klinická skupina	Průměrná doba přežití
I. (pilocytický astrocytom)	low grade	dlouhodobě
II. (difuzní: typ gemistocytický fibrilární, protoplazmatický)	low grade	7–8 let
III. (anaplastický astrocytom)	high grade	2 roky
IV. (multiformní glioblastom)	high grade	1 rok

ručení na indikaci pooperační léčby. Po radikální resekci se doporučuje pouze radiologické sledování, kdy radioterapie je indikována až v případech recidivy. Chemoterapie není u low grade gliomů standardně indikována, její využití je stále předmětem klinických studií. Význam má pouze u oligodendrogliomů. Pilocytický astrocytom (G I) má v této skupině zvláštní místo pro svoji mnohem lepší prognózu, minimální invazivitu a výjimečnou malignizaci. V dětském věku je to druhý nejčastější nádor. V případě radikální resekce je přežití pacienta dlouhodobé.

High grade astrocytomy (HGG)

Nejčastějším a nej malignějším astroglialním nádorem CNS je glioblastom (G IV) tvořený málo diferencovanými nádorovými astrocyty. Nádor se vytváří buďto sekundárně z difuzního astrocytomu (G II), nebo z anaplastického astrocytomu (G III), kdy vzniká tzv. sekundární glioblastom. Druhou častější možností je vznik de novo, bez známek předchozího více diferencovaného nádoru – primární glioblastom. Průměrný věk výskytu je kolem 60 let, anamnéza potíží je v měsících. Ložiskové příznaky závisí na lokalizaci v kombinaci s příznaky nitrolební hypertenze (1). Anaplastický astrocytom (G III) má nižší průměrný věk výskytu (45 let) s delší anamnézou. V CT a MR obraze je výrazné jejich nepravidelné postkontrastní scyzení se známkami centrálních nekrotéz, je přítomný kolaterální edém se známkami expanzivity (obrázek 2).

Smyslem terapie není tyto nádory vyléčit (protože to není možné), ale prodloužit dobu kvalitního života. Délka přežití je ovlivněna těmito faktory: věk, histologie, radikálnost resekce a celkový stav pacienta. Terapie spočívá v maximálně možné resekci s následnou radioterapií nebo v konkomitantní chemoradioterapii s temozolomidem (5). U pacientů v dobrém klinickém stavu je při recidivě indikována paliativní chemoterapie, v indikovaných případech lze zvážit cílené ozáření stereotaktickou radioterapií.

Oligodendrogliální nádory

Oligodendrogliom (G II) představuje přibližně 4% primárních nádorů mozku. Radiologickým typickým znakem jsou kalcifikace, které jsou přítomny až v 60% v nativním rtg a až v 90% na CT vyšetření. Terapie je především chirurgická, kdy k delšímu přežití vede radikální resekce. Indikace pooperační radioterapie je kontroverzní. Je indikována spíše u recidiv. Indikována je chemoterapie (režim PCV), nádory s mutací 1p19q jsou více citlivé na alkylační cytostatika. V 10–30% je předpoklad 10letého přežití. Více maligní

a s horší prognózou je anaplastický oligodendrogliom (GIII). Vzácnějšími formami této skupiny jsou smíšené gliomy, a to oligoastrocytom (GII) a anaplastický oligoastrocytom (GIII).

Ependymální nádory

Ependymomy tvoří přibližně 5% všech gliomů a 9% mozkových nádorů dětského věku. Vyskytují se po celé délce nervové osy, představují přes 60% ze všech intramedulárních nádorů. V 70% se vyskytují v komorovém systému. Terapie spočívá v chirurgické resekci, v případě rezidua je indikována radioterapie. Prognóza závisí na biologickém charakteru nádoru, věku, rozsahu resekce a lokalizaci. Supratentoriální a míšňí lokalizace mají lepší prognózu než léze infratentoriální a mozkové. Diseminace likvorovými cestami je rizikovým faktorem pro špatnou prognózu. Jednotlivé formy jsou: ependymom (GII), anaplastický ependymom (G III), vzácnější pak subependymom (G I) a myxopapilární ependymom (GI).

Nádory chorioidálního plexu

Papilom plexu (GI) je benigní intraventriculární nádor z epitelu plexu. Jde o nádor dětského věku, v prvním roce života je to nejčastější mozkový nádor (7). Nejčastějším příznakem je nitrolební hypertenze při obstrukci likvorových cest (8). Při radikální resekci není indikována další chemoterapie a radioterapie. Maligní formou je karcinom chorioidálního plexu (G III), který často lze obtížně radikálně resekovat. Nově je řazen mezi tyto dvě jednotky ještě tzv. atypický papilom plexu (GII), který se liší od papilomu plexu vyšší mitotickou aktivitou a rizikem recurence.

Nádory neuronální a neuronogliální

Jsou to vzácné nádory s dobrou postoperační prognózou. Postihují spíše mladší jedince a jsou lokalizovány většinou v mozkových hemi-

sférách (7). Jedná se o gangliogliom (G I-II), gangliocytem (G I) a centrální neurocytom (G II).

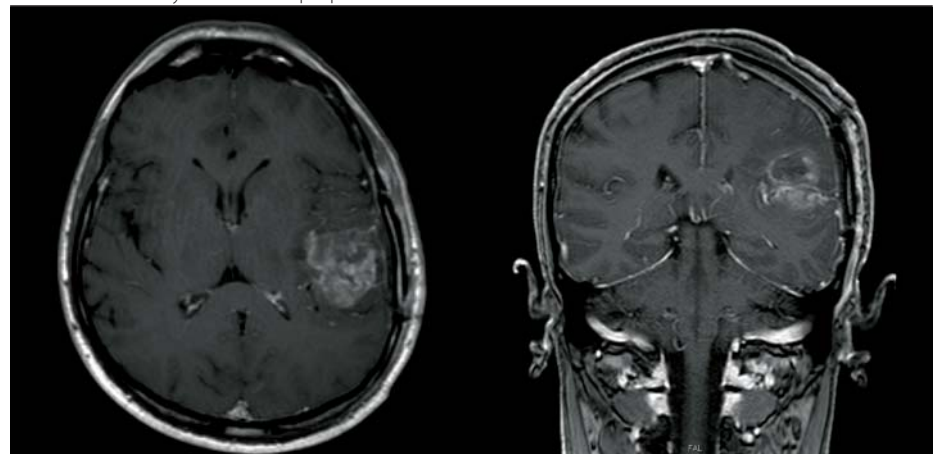
Embryonální nádory

Tvoří velkou a důležitou část nádorů dětského věku, pocházejí z níže diferencovaných buněk. Nejčastěji se vyskytují pod 15 let věku, přes 60% těchto nádorů se vyskytuje pod 5 let (9). Ependymoblastom (GIV) je vysoce maligní nádor s výskytem podél nervové osy a více supratentoriálně. Prognóza je špatná, průměrná doba přežití je do 3 let. Do této skupiny patří i primitivní neuroektodermální tumory (PNET), kdy hlavními představiteli jsou meduloblastom a cerebrální nebo spinální PNET. Meduloblastom (GIV) je častější maligní nádor mozečku s možnou diseminací likvorovými cestami (9). Mezi klinickými příznaky dominuje obstrukce likvorových cest s následnou nitrolební hypertenzí a s mozečkovou symptomatologií (10). Postoperačně je indikována radioterapie, zpravidla na celou kraniospinální osu, a přestože je nádor radiosenzitivní, prognóza je špatná. U cerebrálního nebo spinálního PNET tumoru (G IV) je po jeho co nejradikálnější resekci indikováno také ozáření celé kraniospinální osy a chemoterapie.

Nádory mozkomíšních nervů

Vyrůstají z periferní glie (Schwannovy buňky), fibroblastů a buněk perineuria na mozkomíšních nervech, kde se vyskytují zevně od přechodové zóny mezi centrálním a periferním myelinem (11). Schwannom (G I) je častý, benigní, pomalu rostoucí nádor pouze ze Schwannových buněk. Může vycházet z kteréhokoliv periferního nervu. Histologické varianty jsou: konvenční, celulární, plexiformní. Intrakraniálně nejčastěji roste z vestibulární větve n. VIII. Neurofibrom (G I) je benigní nádor smíšeného složení, roste v nervu, kůži, kde vychází z drobných větví periferního nervu (11). Nejčastějším nádorem této skupiny

Obrázek 2. MR vyšetření HGG po podání kontrastu v T1 váženém obraze



je neurinom akustiku – vestibulární schwannom. Tvoří přibližně 8–10% všech intrakraniálních nádorů s incidencí 1/100 000/rok, nejčastější je po 35. roku věku. Incidence stoupá v rámci neurofibromatózy typu 2. Klinické příznaky závisí na velikosti nádoru. Nejprve souvisejí s n. III, tj. tinitus, hypacuse, vertigo, později s n. V, VII a u větších jsou přítomny příznaky mozečkové, z postranního smíšeného systému a z komprese kmene. Diagnóza je stanovena jednoznačně pomocí MR vyšetření. V terapii přichází v úvahu konzervativní postup s radiologickým sledováním, stereotaktická radiochirurgie u nádorů do 3 cm a operační extirpace s peroperační neurofyziologickou monitorací okolních nervových struktur (hlavně n. VII). Neurinomy ostatních mozkových nervů jsou méně časté, jako druhý nejčastěji postižují n. V.

Meningeální nádory

Meningeomy jsou převážně benigní, z arachnoidey pomalu rostoucí extra-axiální nádory, obvykle fixované k tvrdé pleni (1). Podle histologie a biologického chování je dělíme na benigní meningeom (G I) – zahrnují 9 histologických variant, biologicky se chovají všechny stejně – tj. příznivě. Atypický meningeom (G II) má určité známky histologické malignity s vyšším rizikem rekurence a anaplastický meningeom (G III) již jeví jednoznačné známky malignity. Představují asi 16% všech nádorů mozku, vyskytují se hlavně v dospělosti s vrcholem kolem 45 let, vyšší výskyt je u žen, 1,5% se vyskytuje v dětském věku mezi 10–20 lety (7). Klinické příznaky závisí na lokalizaci a na projevech nitrolební hypertenze. V diagnostice se uplatňuje především CT a MR, kde na obou vyšetřeních se výrazně postkontrastně sytí. Cílem terapie je chirurgické odstranění nádoru, včetně infiltrované tvrdé pleny (2) (obrázek 3).

V případě reziduí a těžko přístupných nádorů hlavně na bázi lební je indikována stereotaktická radioterapie nebo radiochirurgie podle velikosti

nádoru. Rekurence závisí na radikalitě operačního výkonu, pětileté přežití v této skupině nádorů je u 91,3% pacientů.

Lymfomy

Mohou být primární nebo sekundární, které se projevují v průběhu systémového lymfomu v 1–7% všech maligních forem. Celosvětově stoupá jejich incidence. Tento nárůst je způsoben větším počtem imunodeficitních a transplantovaných pacientů a vyšším výskytem AIDS. Vyšší riziko výskytu je i u různých systémových onemocnění (lupus erythematoses, revmatoidní artritida). Primární lymfomy se vyskytují do 2% ze všech intrakraniálních nádorů. Histologicky se neliší od extrakraniálních lymfomů. Často jsou lokalizovány při střední čáře a v mozečku (2). Mezi klinické příznaky patří nitrolební hypertenze, ložiskové příznaky (40%), epileptické křeče a psychické změny. Typická je regrese velikosti ložiska při nasazení kortikoidů. V terapii je důležitá chirurgická dekomprese, ale její radikalita nemá vliv na prognózu. Hlavní léčebnou modalitou je radioterapie a chemoterapie (metotrexát) (5). Při radioterapii je celkový medián přežití 11, 6 měsíce.

Germinální nádory

Jedná se o heterogenní skupinu nádorů vycházejících z primitivních zárodečných buněk, které jsou v gonádách, nebo z kmenových buněk časného embryonálního vývoje. Jedná se o germinom (G II – III), embryonální karcinom (G IV) a teratomy. Převážně jsou lokalizované jako středočárové procesy především v pineální oblasti, supraselárně a v mozečku. Tvoří téměř 3% CNS nádorů dětského věku. V klinických příznacích je nejčastější hydrocefalus obstrukčního typu (8). Terapie spočívá nejprve v zajištění drenáže mozkomíšního moku (10). Zásadní význam má stereobiopsie. Vzhledem k tomu, že tyto nádory bývají převážně radiosenzitivní

a chemosenzitivní (kromě teratomu), tak chirurgická resekce je indikována jen ve vybraných případech.

Cysty, pseudotumorózní léze a vrozené nádory

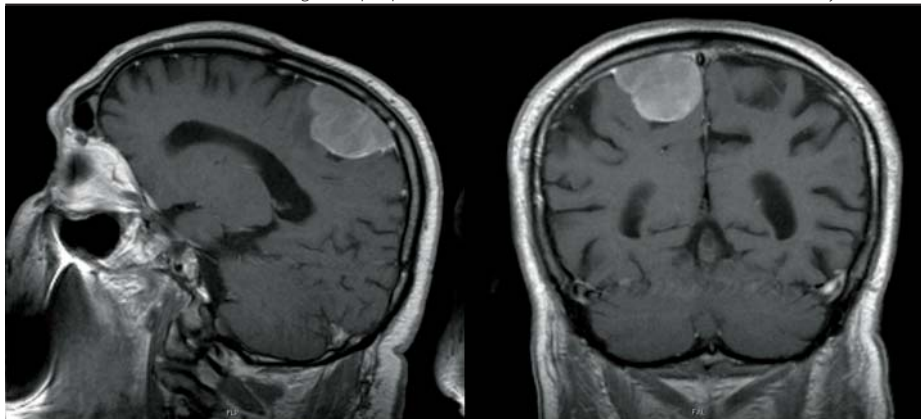
Cystické léze jsou poměrně často zastoupené jako součást primárních nádorů, parazitárních onemocnění, nebo jako vrozené a získané. Časté jsou v epidermoidech (cholesteatom, perlový nádor), které tvoří asi 1–2% všech nádorů CNS s nejčastějším výskytem v mozko-mozečkovém úhlu, kde tvoří až 7% všech nádorů. Arachnoidální cysty se podle etiologie dělí na kongenitální a získané, tvoří asi 1% všech intrakraniálních lézí a nejčastěji se vyskytují ve střední jámě lební.

Nádory selární oblasti

Hypofyzární nádory – adenomy hypofýzy. Nejčastější benigní nádory v oblasti tureckého sedla, které nejčastěji vyrůstají z předního laloku hypofýzy (3). Představují přibližně 10% všech CNS nádorů. Nejvíce se vyskytují v 30–40 letech věku bez pohlavní predispozice. Mikroadenomy mají velikost do 1 cm, makroadenomy jsou větší. Adenomy se dělí na tyto skupiny: chromofobní – afunkční, nebo produkující prolaktin (PRL), růstový hormon (STH), tyrotropní (TSH) eozinofilní – nejčastěji spjatý s hypersekrecí STH, PRL, TSH. Bazofilní – vedou k hypersekreci ACTH, luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH). V klinickém obraze dominují příznaky endokrinně aktivní. Nezbytné je podrobné endokrinologické stanovení hladin jednotlivých hormonů včetně endokrinologických testů se zjištěním případné hypersekrece nebo hypofunkce (12). Dále je nutné podrobné oční vyšetření včetně perimetru. Pro grafické zobrazení je nejpřínosnější MR vyšetření s podáním kontrastní látky. Indikace k chirurgické terapii jsou oftalmologická (dekomprese zrakového nervu, chiazmatu) endokrinologická (redukovat nádorovou sekreci). Nejčastější operační přístupy jsou transsfenoidální a subfrontální. Po operaci je nutná substituce hydrokortizonu, antidiuretického hormonu. Dlouhodobá hormonální substituce je indikována na základě pooperačních kontrolních testů (12). Podle schopnosti produkovat hormony se adenomy dělí na dvě skupiny: hormonálně aktivní a inaktivní. Hormonálně inaktivní (afunkční) neprodukují žádný hormon, ale svým růstem omezují normální funkci zdravé hypofýzy (panhypopituitarismus). Hormonálně aktivní (funkční):

- prolaktinom produkuje asi 25% všech adenomů. Hyperprodukce je u žen spojena se

Obrázek 3. Konvexitární meningeom po podání kontrastu v T1 váženém obraze na MR vyšetření



syndromem amenorea – galaktorea, u mužů vede k oligospermii, klesá libido a potence. V terapii je prvořadá konzervativní farmakologická léčba (bromokriptin, lisurid). Chirurgická terapie je indikována u rychle progredujících nádorů, při špatné toleranci nebo selhání farmakoterapie.

- STH produkující adenom, kdy hyperprodukce je spojena s gigantismem nebo akromegalií podle věku pacienta. Terapie je na prvním místě chirurgická s co nejradikálnější resekci. Další možností je radioterapie nebo stereotaktická radiochirurgie.
- ACTH produkující adenom (Cushingova choroba) se projevuje dysproporční obezitou, hypertenzí, osteoporózou, striemi, poruchou glukózové tolerance, amenoreou u žen, impotencí u mužů, emoční labilitou. Příčinou je chronicky zvýšená hladina kortizolu. Podle etiologie nadprodukce rozlišujeme centrální a periferní Cushingův syndrom. V případě produkce ACTH některými nádory se jedná o paraneoplastický Cushingův syndrom. V případě centrální formy je indikována chirurgická terapie se selektivním odstraněním mikroadenomu hypofýzy transsfenoidálním přístupem (12). Druhým nejčastějším nádorem v selární oblasti je kraniofaryngom. Představuje asi 4% všech nádorů CNS, polovina nemocných je v dětském věku. Terapii je chirurgická resekce s následnou pooperační radioterapií.

Nádory šířící se z okolí

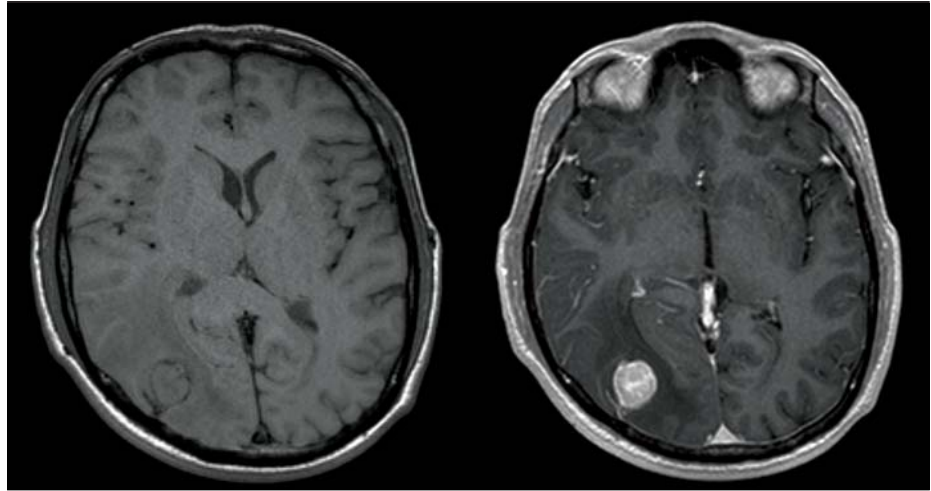
Jde o procesy, které z okolí přes tvrdou plenu prorůstají intrakraniálně. Jedná se o tyto jednotlivé typy: paragangliom (chemodektom) prorůstající do jugulární žíly, primární nádory kalvy (eozinofilní granulom, fibrosarkom), atypické nebo maligní meningeomy, fibrózní dysplazie a procesy na bázi lební, zahrnující procesy v paranazálních dutinách a orbitě. Léčba je převážně chirurgická.

Intrakraniální metastázy

Jde o nejčastější (50%) mozkový nádor, kdy metastázy do mozku jsou přítomny u 20% pacientů s karcinomem. Jejich incidence stále stoupá. Přehled četnosti podle původní tkáně ukazuje tabulka 2.

Metastatický rozsev probíhá nejčastěji hematogenně, méně častěji přímým prorůstáním nebo podél spinálních kořenů a likvorovými cestami. V 80% se metastáza nachází supratentoriálně. Incidence výrazně vzrůstá po 35. roce věku, výrazněji u mužů s maximem v 6. dekádě. V 10% se jedná o solitární metastatické ložisko

Obrázek 4. Mozková meta před a po podání kontrastu v T1 váženém obraze na MR vyšetření



v celém organismu a až 85% metastáz v mozku je mnohočetných. V klinickém obraze nejčastějším iniciálním příznakem je cefalea, porucha motoriky, kognitivních funkcí a epileptické záchvaty, které jsou častější u dětí (3). V diagnostice se uplatňuje CT a MR vyšetření (obrázek 4).

Terapie zahrnuje kortikoterapii se stabilizací hematoencefalické bariéry s regresí účinku vazogenního edému (2). Operace je s ohledem na primární onemocnění indikována u 10–25% nemocných s prognózou přežití déle než 3–6 měsíců. Radikální operační zákrok vede až v 60–80% ke zlepšení stavu pacienta. Vzhledem k prognóze a s ohledem na dobrou reakci na radioterapii a chemoterapii nebývají k operaci indikovány metastázy malobuněčného bronchogenního karcinomu. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie je indikována nejen u solitárních metastáz, ale dle povahy primárního ložiska je prováděna i u limitovaného počtu dalších metastáz. S oběma metodami lze kombinovat zevní ozáření celého mozku k zamezení vzniku případných mikrometastáz.

Ostatní nádory

Hemangioblastom se většinou vyskytuje jako nádor CNS s náhodným výskytem, nebo je součástí geneticky podmíněné Hippel-Lindauovy choroby – VHL (20%). VHL zahrnuje hemangioblastomy CNS, angiomatózu sítnice, cysty v parenchymových orgánech. Vysoký je současný

Tabulka 2. Rozdělení metastáz v mozku podle primárního tumoru

plíce	44%
prsa	10%
ledviny	7%
GIT	6%
melanom	3%
neurčené	10%

výskyt karcinomu ledvin (25%), feochromocytomu a nádorů pankreatu. Hemangioblastom je v obou skupinách biologicky benigní, nejčastěji je lokalizován v mozečku, vzácně supratentoriálně. Je indikována operační resekce s následným podrobným vyšetřením všech rizikových orgánů, včetně zjištění případné genetické zátěže.

Literatura

1. Kala M. Maligní nádory mozku dospělého věku. Praha: Galén, 1. vydání, 1998.
2. Kozler P, et al. Intrakraniální nádory. Praha: Galén, 1. vydání, 2007.
3. Náhlavský J, et al. Neurochirurgie. Praha: Galén, 1. vydání, 2006.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Fourth Edition, 2007, 312 p.
5. Šlampa P, Petera J, et al. Radiační onkologie. Praha: Galén, 1. vydání, 2007.
6. Šlampa P, Soumarová R, Kocáková I, et al. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Praha: Galén, 1. vydání, 2005.
7. Brichtová E. Onemocnění dětského neurokrania. Praha: Triton, 2009.
8. Mohapl M, Kramář F, Beneš V. Hydrocefalus jako následek subarachnoidálního krvácení z aneuryzmatu – review. In: Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2004, 67/100, 5: 309–314.
9. Pavelka Z, Brichtová E, Křen L, et al. Radioterapií indukovaný glioblastom u dítěte léčeného pro meduloblastom mozečku. Klinická onkologie 2008; 21(1): 31–34.
10. Lipina R, Paleček T. Chirurgické řešení hydrocefalu v dětském věku. Pediatrie pro praxi 2004, 3: 133–136.
11. Kanta M, Ehler E, Ryšák P, et al. Neurofibrom n. ischiadikus v oblasti foramen infrapiriforme. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2003; 66(99) 2: 126–129.
12. Česák T, Náhlavský J, Hosszú T, et al. Longitudinální sledování růstu pooperačních reziduí funkčních adenomů hypofýzy. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie 2009, 72 (105) 2: 115–124.

MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.

Neurochirurgická klinika, FN Brno – Bohunice
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pfadrus@fnbrno.cz

Komplexní terapie gliomů mozku

Pavel Fadrus¹, Pavel Šlampa², Radek Lakomý³, Martin Smrčka¹

¹Neurochirurgická klinika, FN Brno – Bohunice a LF MU, Brno

²Klinika radiační onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Gliomy patří mezi nejčastější primární mozkové intraaxiální nádory. Jedná se o širokou skupinu nádorů lišících se svojí typickou lokalizací, věkovou predispozicí, morfologií, stupněm malignity a sklonem k progresi. Na základě WHO klasifikace a gradingu se dělí na dvě základní skupiny: gliomy nízkého stupně malignity (low grade glioma – LGG) a gliomy vysokého stupně malignity (high grade glioma – HGG). Tyto dvě skupiny se mezi sebou značně liší svými biologickými vlastnostmi, a tím i celkovou prognózou pacienta. Mezi základní možnosti jejich terapie patří chirurgická resekce s následnou radioterapií a chemoterapií. Ve sdělení jsou rozebrány možnosti a limitace těchto jednotlivých modalit léčby pro LGG i HGG.

Klíčová slova: gliomy mozku, chirurgická resekce, radioterapie, chemoterapie.

Complex therapy of brain glioma

Glioma is a common type of primary brain intraaxial tumors. This is a broad group of tumors that differ in their typical localization, age predisposition, morphology, degree of malignancy and the tendency to progression. On the basis of the WHO classification with grading system are divided into two basic groups: glioma low grade malignancy (low grade glioma – LGG) and glioma high grade of malignancy (high grade glioma – HGG). These two groups in between vary considerably in their biological characteristics and thus the overall prognosis of the patient. Among the basic capabilities of their therapies include surgical resection followed by radiation therapy and chemotherapy. In the article are analyzed the possibilities and limitations of these various modalities of treatment for LGG and HGG.

Key words: brain glioma, surgical resection, radiation therapy, chemotherapy.

Onkologie 2015; 9(5): 214–217

Úvod

Nejčastějšími mozkovými primárními intraaxiálními nádory jsou gliomy (40–50 % všech nádorů mozku). Jedná se o širokou skupinu nádorů lišících se svojí typickou lokalizací, věkovou predispozicí, morfologií, stupněm malignity a sklonem k progresi. Rozdělení vycházející z WHO klasifikace a gradingu (2007) dělí gliomy na dvě základní skupiny: **gliomy nízkého stupně malignity (low grade glioma – LGG) a gliomy vysokého stupně malignity (high grade glioma – HGG)**. Tyto dvě skupiny se mezi sebou značně liší svými biologickými vlastnostmi, a tím i celkovou prognózou pacienta (1). Proto mají i své specifické diagnostické a terapeutické postupy.

Gliomy nízkého stupně malignity

Skupina nízkostupňových gliomů (LGG) představuje v širším slova smyslu všechny gliomy dle WHO klasifikace se stupněm (grade-G) WHO G I – pilocytární astrocytom, subependymom a WHO G II – difuzní astrocytom, ependymom, oligodendrogliom a smíšený oligoastrocytom. Mimo uvedené zástupce jsou v této skupině zastoupeny i některé zřídka se vyskytující gliomy uvedené ve WHO klasifikaci. Vzhledem k výrazně odlišným biologickým vlastnostem hlavně

pilocytárního astrocytomu, který je relativně benigního charakteru a stojí tak stranou této podskupiny gliomů, je v užším slova smyslu skupina LGG reprezentována difuzně rostoucími gliomy které mají podobné biologické vlastnosti. Reprezentují 10–15 % všech mozkových nádorů astrocytární řady a jsou charakteristické pomalým růstem a difuzní infiltrací sousedících struktur mozkové tkáně. Zásadní biologickou vlastností je jejich tendence k maligní transformaci. Nejčastěji se vyskytují mezi 35.–44. rokem s lehkou převahou výskytu u mužů. Převažuje supratentoriální lokalizace (80 %) – často v subkortikální, suplementární motorické a inzulární oblasti. Obvykle prvním neurologickým příznakem je epileptický záchvat (80 %). Fokální neurologický deficit je méně častý a při vyšetření pacienta je potřeba věnovat zvýšenou pozornost i vyšetření řeči a kognitivních funkcí (2). Základní diagnostickou metodou u LGG je magnetická rezonance MR (T1, T2, Flair) vyšetření. Zde se zobrazuje jako hypointenzní ložisko v T1 váženém obraze a hyperintenzní v T2 váženém obraze, bez zvýšení signálu po podání gadolinia. Přítomnost i jen diskretního zvýšení signálu po podání gadolinia je již známkou jeho maligní transformace (3). V diferenciální diagnostice je potřeba počítat se skutečností, že některé

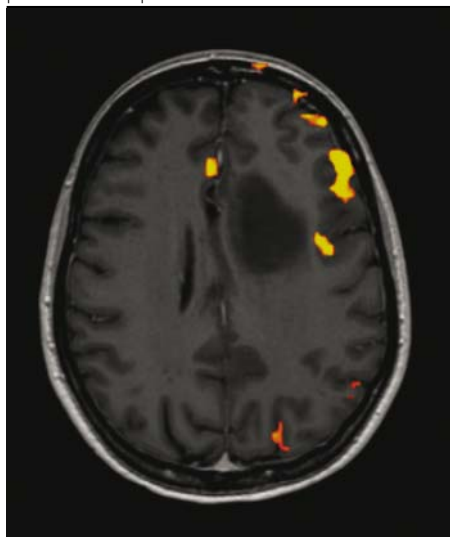
gliomy vyššího stupně (WHO G III) nemusí mít zvýšení signálu po podání gadolinia (až ve 30 %) a současně se může jednat také o léze i jiné etiologie (ischémie, demyelinizační onemocnění). Zde může být nápomocné vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) a případně i MR spektroskopie. Definitivní diagnózu však stanoví až neuropatologické vyšetření.

Mezi hlavní negativní prognostické faktory LGG patří: vyšší věk, histopatologický nálezy astrocytomu, horší klinický stav pacienta (Karnofského index – KI), neurologická zániková symptomatologie, velikost nádoru > 6 cm a jeho progresse do druhé hemisféry. Epileptická aktivita, která je nejčastěji jediným neurologickým příznakem, je v literatuře převážně hodnocena jako pozitivní prognostický faktor. Oligodendrogliomy mají lepší prognózu než astrocytomy. Pokud je u oligodendrogliomu zjištěná delece 1p s/nebo bez delece 19q tak tato skutečnost je pozitivní prognostický faktor (4).

Gliomy vysokého stupně malignity

Nejčastějším a nejmalignějším zástupcem této skupiny je glioblastom (G IV) tvořený málo diferencovanými nádorovými astrocyty. Vytváří se buďto sekundárně maligní transformací z di-

Obrázek 1. Předoperační vyšetření řečových funkcí pomocí fMR u pacienta s LGG



fuzního astrocytomu (G II), přes anaplastický astrocytom (G III), kdy vzniká tzv. **sekundární glioblastom**. Druhou, častější možností je vznik de novo, bez známek předchozího více diferencovaného nádoru – **primární glioblastom**. Průměrný věk výskytu je kolem 60 let, anamnéza potíží je v týdnech či měsících. Ložiskové příznaky závisí na lokalizaci a často se vyskytují s příznaky nitrolební hypertenze. Dalšími představiteli skupiny HGG jsou anaplastický ependymom (GIII), oligodendrogliom (GIII), oligoastrocytom (GIII) a hlavně anaplastický astrocytom (G III), který má nižší průměrný věk výskytu (45 let) s delší anamnézou. V CT a MR obraze pro HGG je typické jejich nepravidelné postkontrastní scvení se známkami centrálních nekrot, s kolaterálním edémem a se známkami expanzivity.

K obecně uznávaným a klinicky podloženým prognostickým faktorům, které mají vliv na délku života pacientů s glioblastomy patří: věk pacienta (50 let), jeho celkový zdravotní stav (KI), přítomnost neurologického deficitu a délka jeho příznaků. Další faktory souvisí s vlastním nádorem, kdy rozhodující je jeho lokalizace a velikost. Prognostický význam má i řada molekulárně – genetických faktorů, kterým je nyní věnována značná pozornost (např. status metylace promotorové oblasti genu pro MGMT) (5).

Terapie

Strategie léčby závisí na biologickém charakteru nádoru, jeho velikosti a lokalizaci, na věku a celkovém stavu pacienta. Mezi základní možnosti terapie nádorů mozku patří chirurgická resekce s následnou radioterapií a chemoterapií. Tento komplexní onkologický postup zahajuje chirurgická léčba. Radikálním chirurgickým výkonem dosáhneme dočasného zmírnění nebo

odstranění vlastních příznaků onemocnění, histologické verifikace procesu, a hlavně možnost absolvovat následnou komplexní onkologickou terapii, a tím i získat zvýšení šance na prodloužení života současně se zlepšením jeho kvality.

Chirurgická léčba gliomů mozku

S ohledem na infiltrativní a biologické vlastnosti této skupiny nádorů, je potřeba si uvědomit, že kurativní resekce zde není možná. V současné době převládá koncept nejen maximálně možné radikality ale současně i maximálně možné bezpečné resekce nádoru s ohledem na individuální funkčně – anatomické poměry a výsledný funkční stav pacienta se snahou minimalizovat výskyt a rozsah pooperačního neurologického deficitu. U nádorů uložených v hlubokých strukturách mozku nebo ve funkčně důležitých oblastech mozku (elokventní zóny) je často indikována stereobiopsie. Získaný biologický materiál je také nezbytný k určení definitivní histologické diagnózy a k jeho molekulárně genetickému vyšetření. Radikální chirurgická resekce je signifikantně efektivnější než méně radikální resekce nebo biopsie a má pozitivní vliv na sledované prognostické faktory, tj. celkovou dobu přežití (OS – Overall Survival) a čas do progresu onemocnění (PFS – Progression-Free Survival). K radikální a přitom relativně bezpečné chirurgické resekcí nám napomáhají zobrazovací a funkční metody. Při resekcích nádorů v elokventních zónách lze využít jejich předoperační radiologické zobrazení pomocí MR a funkčního MR (fMR) (obrázek 1) a difúzní traktografie (obrázek 2) a tyto využít peroperačně v kombinaci s dalšími metodami: neurofyziologie, kortikální a subkortikální stimulace, peroperační fluorescence, neuronavigace, peroperační ultrazvuk a awake kraniotomie (6, 7). V poslední době je věnována značná pozornost další nové technologické modalitě pozitivně ovlivňující radikalitu resekce gliomů a tou je intraoperační MR (iMR). Možnost peroperačního zobrazení operační oblasti na MR umožní nejen vyšší radikalitu resekce ale hlavně lepší i její bezpečnost. Celá řada studií prokázala pozitivní vliv těchto peroperačních technologií na výsledný neurologický stav pacienta se snížením rizika nového pooperačního deficitu.

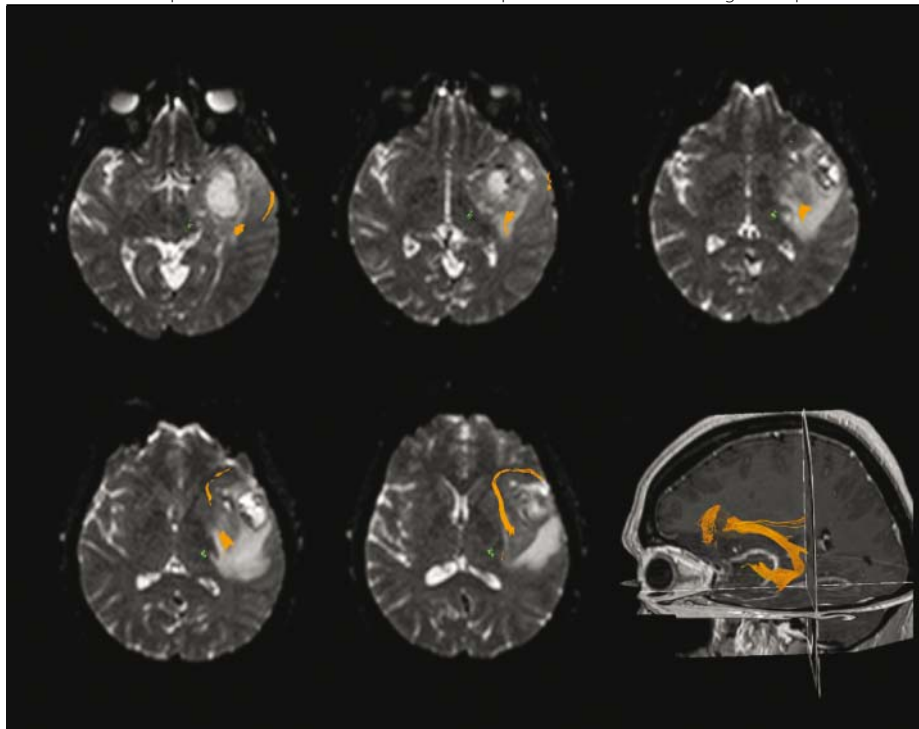
Chirurgická léčba LGG: Jejich pomalý růst a infiltrativní charakter umožňuje využití různých modalit terapie, které v přirozeném průběhu onemocnění na sebe postupně navazují. V případě symptomatických nádorů s projevy nitrolební hypertenze je indikována časná chirurgická resekce. U nádorů asymptomatických,

nebo s příznivými prognostickými faktory lze léčbu zahájit stereobiopsií k přesnému stanovení diagnózy. V případě, že není indikována časná chirurgická resekce, je zvolen konzervativní postup s pravidelnými MR kontrolami (observace – tzv. watch and wait). V tomto případě je nutnou podmínkou standardní vyšetřovací protokol MR vyšetření a absolvování kontrolních vyšetření na stejném přístroji. Chirurgická resekce je poté indikována až odloženě při progresi sledovaných faktorů. Další významnou skutečností ovlivňující rozsah resekce nádoru je jeho lokalizace a vztah k elokventním oblastem. Přestože chybí randomizované studie zaměřené na efekt rozsahu resekce, tak v doposud dostupné literatuře převládá názor favorizující jednoznačně více extenzivní resekce LGG (8). U pacientů s nepříznivým prognostickými faktory s nemožností radikální bezpečné resekce, je po stanovení diagnózy z biopsie indikována radioterapie.

Chirurgická léčba HGG: Nádory této skupiny jsou charakterizovány rychlým a invazivním infiltrativním růstem s aktivní proliferací. Přes všechny současné možnosti je radikální resekce tohoto nádoru termín pouze graficky – radiologický, nikoliv však biologický. Z toho plyne, že cílem neurochirurgického výkonu je zde maximálně možné odstranění nádorové masy s jejich cytoredukci, bez poškození funkčně důležitých oblastí mozku. Z anatomického pohledu jsou kontraindikovány nádory zasahující mozkový kmen, bazální ganglia a nádory prorůstající corpus callosum (tzv. butterfly glioma). U pacientů, kde není možné vzhledem k limitujícím faktorům provést radikální resekcí přichází v úvahu stereotaktická biopsie s následnou radioterapií.

V současné době na základě dostupných literárních údajů lze říci, že neurochirurgický výkon s radikální resekcí má ve srovnání s méně rozsáhlou resekcí nebo biopsií pozitivní vliv na délku života pacientů a patří k všeobecně uznávaným pozitivním prognostickým faktorům (9). Stejně tak signifikantně výraznější rozdíl v době přežití je ve skupině pacientů, kteří absolvovali operační resekcí oproti skupině pacientů, kteří podstoupili pouze stereotaktickou biopsii (10). Operace rekurentního nádoru by měla být indikována v závislosti na celkovém stavu pacienta, věku, biologických vlastnostech nádoru a jeho odpovědi na absolvovanou onkologickou terapii. Uvádí se, že průměrně 20–40% pacientů s rekurentním GBM absolvuje reoperaci. Tento poměr kolísá v závislosti na zkušenosti jednotlivých center. Neexistují formální doporučení k indikaci reoperace. Každopádně favorizujícími faktory jsou: nižší věk pacienta, dobrý KI, velikost

Obrázek 2. Předoperační zobrazení fasciculus arcuatus pomocí MR difuzní traktografie u pacienta s HGG



a lokalizace rekurentního tumoru v neokortikální oblasti mozku a časový interval recidivy delší než 6 měsíců od první operace (11).

Radioterapie gliomů mozku

Radioterapie má v léčbě nádorů centrální nervové soustavy nezastupitelnou roli.

Radioterapie HGG: Zvláště v případě nemožnosti provedení bezpečné totální resekce významně zlepšuje léčebné výsledky u této skupiny gliomů. Pokud je stav nemocného odpovídající, je současně s radioterapií u HGG aplikována i chemoterapie. Zpravidla se aplikuje pro HGG dávka záření 60 Gy/5×2,0 Gy/týden, v délce šesti týdnů respektive 45–54 Gy u LGG.

Celkovou dávku záření je nutno upravit s ohledem na velikost ozařovaného objemu a podle dávek v oblasti kritických orgánů. Při eskalaci dávky nad 60 Gy či při použití hyperfrakcionace (ozařování 2× denně) nebylo jednoznačně prokázáno prodloužení přežití.

Kurativní radioterapii u gliomů lze indikovat u inoperabilních nádorů, je však málo efektivní. Obvykle se aplikuje na oblast tumoru v dávce 60 Gy standardní frakcionací (5×2,0 Gy/týden), event. akceleračním schématem frakcionace (podle stavu pacienta; např. 5×2,3–3,0 Gy/týden) s ekvivalentní radiobiologickou efektivitou k dávce 60 Gy standardní frakcionací. U pacientů v průměrném celkovém stavu (KI 70 % a výše) lze zvážit **konkomitantní chemoradioterapii** (s temozolomidem) (12).

V případě reziduálního tumoru u pacienta v dobrém stavu (min. KI 70 %) po ukončení kurativ-

ní radioterapie lze zvážit cílené ozáření rezidua (boost) stereotaktickou radioterapií.

U pacientů staršího věku s interkurentními chorobami a u pacientů v horším celkovém stavu (KI dostatečné pro adekvátní spolupráci na ozařování) je možné aplikovat 34 Gy v 10 frakcích nebo 40 Gy v 15–16 frakcích. Prospektivní randomizované studie fáze tři porovnávající u starších pacientů (nad 60 let a především u věku nad 70 let) standardní normofrakcionovanou RT (do 60 Gy), akcelerační radioterapii (10×3,4 Gy) a podání samotného temozolomidu prokázaly, že standardní RT je spojena s horšími výsledky, než akcelerační RT, či samostatná CHT (před její indikací je v tomto případě vhodné doplnit vyšetření MGMT). U této věkové kategorie se tak jako optimální jeví akcelerační frakcionací režim (13).

Paliativní radioterapie je indikována u pacientů se závažnými interkurentními chorobami, v horším celkovém stavu, KI pod 60 % (přiměřená spolupráce pacienta na ozařování je podmínkou). U těchto pacientů se provádí radioterapie na oblast lůžka tumoru, resp. vlastního nádoru v akceleračním režimu – dávka a frakcionace je volena individuálně (16–20×2,5 Gy, 10–12×3 aj.) (14).

Radioterapie LGG: Následné rozhodnutí o aplikaci pooperační radioterapie je rovněž nevyřešenou otázkou. Kontroverzní je především správné načasování radioterapie. Radioterapie může být zahájena „okamžitě“ po chirurgickém zákroku nebo může být „odložena“ a zahájena až v případě progresu či recidivy. Po subtotální resekci nádoru s makroskopickým reziduálním

nálezem a současně i s neurologickou symptomatologií je indikováno ozáření lůžka tumoru, včetně rezidua (15).

U inoperabilních low-grade astrocytomů je někdy obtížné zvolit správnou dobu (timing) provedení radioterapie z důvodů rizika vzniku chronických změn u normální mozkové tkáně po ozáření. U asymptomatických pacientů lze se zahájením radioterapie vyčkávat. U pacientů s kontrolovanou epilepsií je indikace radioterapie kontroverzní, u pacientů starších 40 let se ozáření obvykle doporučuje.

Chemoterapie gliomů mozku

Použití chemoterapie u nádorů mozku je komplikované z několika důvodů. Významným faktorem je **hematoencefalická bariéra**, která brání u většiny používaných cytostatik dostatečnému průniku do nádorové tkáně. Dalším faktorem je rozdílná senzitivita k chemoterapii. K nádorům vysoce citlivým, kde má chemoterapie kurativní potenciál, patří germinální nebo hematologické nádory. Bohužel u většiny primárních nádorů mozku (gliomy) je účinnost chemoterapie omezená a její úloha je téměř vždy paliativní. Jejím úkolem je spíše potencovat výsledky významnějších metod, jako jsou neurochirurgický výkon a radioterapie. Chemoterapii u většiny mozkových nádorů podáváme po resekčním výkonu. Zásadní je histologická verifikace. Lze ji podat současně s radioterapií (konkomitantně) nebo po ní (sekvenčně); v monoterapii či kombinovaných režimech.

Chemoterapie LGG: Hlavní roli v léčbě méně agresivních LGG stále hrají operační výkon a radioterapie. Chemoterapie ihned po operaci zatím nebyla u low grade gliomů standardně indikována. Její role byla paliativní po vyčerpání možnosti chirurgie a radioterapie. K určité změně mohou vést v budoucnu výsledky klinické studie 3. fáze RTOG 9802 (pacienti po neradiální resekci low grade gliomu a/nebo věk > 40 let) s adjuvantní chemoterapií v režimu 6×PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) po proběhlé radioterapii versus pooperační radioterapie samotná. Zde přidaná chemoterapie významně prodloužila jak čas bez progresu onemocnění, tak celkové přežití. Lepší výsledky byly zaznamenány u obecně chemosenzitivnějších oligodendrogliomů a u žen. Vliv molekulárních markerů (delece 1p/19q, mutace pro IDH 1,2) na přežití dosud nebyl vyhodnocen. Náhrada režimu PCV za méně toxický temozolomid je zatím diskutabilní (16). Klinické studie s adjuvantní (pooperační) chemoterapií s temozolomidem versus adjuvantní radioterapie již ale běží.

Chemoterapie HGG: V případě high grade gliomů terapie opět spočívá v maximálně možné bezpečné resekci s následnou radioterapií nebo **konkomitantní chemoradioterapií s temozolomidem** (17). V případě glioblastomu je dnes pooperační chemoradioterapie a následná udržovací chemoterapie s temozolomidem zlatým standardem, biologická léčba se zatím neprosadila. U starších pacientů (> 70 let) nebo u pacientů v horším klinickém stavu je po operaci indikována samotná radioterapie (často hypofrakcionované režimy) (18). Dle klinických studií u starších pacientů (> 70 let), zvláště s metylací MGMT (metylguanin metyltransferázy) může být radioterapie nahrazena chemoterapií s temozolomidem. V případě astrocytomy G III studie s konkomitantní chemoradioterapií s temozolomidem zatím běží, v klinické praxi se ale tento postup již často používá, zvláště u mladších pacientů. Přejít do agresivnějšího glioblastomu totiž nelze v jiné neresekovatelné porci tumoru vyloučit. Hranice mezi G III a G IV astrocytomy (glioblastomy) bývají často neostré. Lehce odlišná je situace u anaplastických oligodendrogliomů. Zde je obecně doporučena adjuvantní radioterapie a u pacientů v dobrém stavu s chromozomální kódelecí 1p/19q (vyšší citlivost na alkylační cytostatika) navíc i adjuvantní chemoterapie (režim PCV). Režim PCV (prokarbazin, lomustin, vinkristin) je možné podat 4x před nebo 6x po radioterapii (19). Dle randomizovaných klinických studií RTOG 9402 (20) a EORTC 26951 byl u této skupiny pacientů potvrzen signifikantní vliv (neo)adjuvantní chemoterapie na prodloužení celkového přežití ve srovnání se samotnou pooperační radioterapií.

Indikace chemoterapie v budoucnosti

Současným trendem moderní onkologie je personalizovaná medicína. Díky pokrokům v oblasti molekulární biologie a genetiky máme dnes více informací o prediktorech léčebné odpovědi. Chemoterapie bude v budoucnosti

pravděpodobně indikována nejen na základě histologické jednotky, ale rozhodující roli bude hrát molekulární profil nádoru.

Závěr

Léčba zhoubných nádorů je v ČR soustředěna do **Komplexních onkologických center** (KOC). Tak je tomu i v případě nádorů nervového systému. Navíc je nyní i standardizována, neboť **Neuroonkologická sekce** České onkologické společnosti (ČOS) v r. 2014 vytvořila a do praxe zavedla standardy diagnostiky, patologie, léčby (chirurgie, radioterapie, systémová protinádorová terapie) a sledování nemocných s mozkovými nádory. V těchto standardech je zdůrazněn zejména multidisciplinární přístup k léčbě nádorů nervového systému.

Komplexní léčebná strategie by měla být určena multidisciplinárním týmem zpravidla ve složení – neurochirurg, radiační a klinický onkolog, diagnostik, neurolog a případně i neuropatolog. Léčba musí být indikována s přihlédnutím k biologickým vlastnostem nádoru, celkovému stavu pacienta, rizikovým faktorům onemocnění současně se zvolením její optimální varianty pro každého jednotlivého pacienta.

Literatura

1. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 492–507.
2. Laws ER, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J. Neurosurg.* 2003; 99: 467–473.
3. Henson JW, Gaviani P, Gonzalez RG. MRI in treatment of adult gliomas. *Lancet Oncol* 2005; 6: 167–175.
4. Chang EF, Smith JS, Chang SM, et al. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg* 2008; 109: 817–824.
5. Stupp R, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5 year analysis of the EORTC–NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 459–466.
6. Gore JC, Manning HC, Quarles CC, Waddell KW, Yankeelov TE. Magnetic resonance in the era of molecular imaging of cancer. *Magn. Reson. Imaging* 2011; 29: 587–600.

7. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2559–2565.

8. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1338–1345.

9. Lacroix M, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg.* 2001; 95: 190–198.

10. Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, Jaaskelainen, J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people—a randomised study. *Acta Neurochir.* 2003; 145: 5–10.

11. Tatter SB. Recurrent malignant glioma in adults. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2002; 23: 509–524.

12. Šlampa P, a kol. Radiační onkologie v praxi. Čtvrté aktualizované vydání. Masarykův onkologický ústav, Brno, 2014: 221–250.

13. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(7): 707–715.

14. Hoskin, P. Radiotherapy in practice: External beam therapy. Reprinted 2009: Oxford, p. 478.

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 1.2015.

16. Šlampa P, Kazda T. Konzervativní postupy v léčbě gliomů. *Postgraduální medicína* 2013; 15(3): 277–281.

17. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(10): 987–996.

18. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5874–5880.

19. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group study 26951. *J Clin Oncol.* 2013; 31(3): 344–350.

20. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol.* 2013; 31(3): 337–343.

Článek doručen redakci: 30. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 24. 8. 2015

MUDr. Pavel Fadrus, Ph.D.

Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pfadrus@fnbrno.cz