

Univerzita Palackého v Olomouci

Lékařská fakulta



Dizertační práce

MUDr. Marcel Matzenauer

Hodnocení efektivity a toxicity stereotaktické radioterapie

Doktorský studijní program: Onkologie

Školitel: Doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.

Palacký University Olomouc

Faculty of Medicine



Dissertation

MUDr. Marcel Matzenauer

Evaluation of effectivity and toxicity of stereotactic
radiotherapy

Doctoral study branch: Oncology

Doctoral advisor: Doc. MUDr. David Vrána, Ph.D.

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou dizertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Současně dávám souhlas k zařazení své práce do Lékařské knihovny Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, kde může být užívána ke studijním účelům za předpokladu, že v případě použití pro publikační či přednáškové účely bude tento zdroj řádně citován.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze své práce v informačním systému Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne 31.3.2018

MUDr. Marcel Matzenauer

Poděkování

Rád bych poděkoval všem, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout, a sice:

Doc. MUDr. Davidu Vránovi, Ph.D. za výrazný entuziazmus a nekonečnou trpělivost při poskytování cenných rad v oboru onkologie na klinické i akademické půdě, za odborné vedení z pozice školitele, za cenné připomínky k formální i obsahové stránce této práce a také za oporu i mimo pracovní prostředí.

Prof. MUDr. Bohuslavu Melicharovi, Ph.D. za vstřícný, korektní postoj a podporu v postgraduálním studiu, neméně za možnosti rozvoje v oblasti klinické medicíny.

Rodičům za podporu, bez které by nebyla možná jak pregraduální, tak postgraduální část mého studia.

Zejména svojí ženě za poskytnutí nesmírné opory během celé doby studia.

Obsah

Úvod.....	7
1. Teoretický úvod	7
1.1 Historie radioterapie.....	7
1.2 Přístrojové vybavení pro stereotaktickou radioterapii	9
1.2.1. CyberKnife	9
1.2.2. Gamma Knife	10
1.2.3. Tomoterapie	10
1.2.4. Modifikovaný konvenční lineární urychlovač.....	11
1.3 Základní principy stereotaktické radioterapie.....	12
1.4 Radiobiologické a radiofyzikální aspekty.....	13
1.5 Preskripce dávky	16
1.6 Dávkové tolerance zdravých tkání.....	18
1.7 Klinická aplikace stereotaktické radioterapie	21
1.7.1. Mozkové metastázy	21
1.7.2. Primární mozkové nádory	29
1.7.3. Plicní nádory.....	31
1.7.4. Nádory jater	33
1.7.5. Nádory jícnu.....	35
1.7.6. Nádory hlavy a krku	37
1.7.7. Nádory kostí	39
1.7.8. Nádory retroperitonea.....	41
2. Cíle práce	43
3. Metodika	44
4. Výsledky	46

4.1. Mozkové metastázy	50
4.2. Primární plicní karcinomy	55
4.3. Metastázy plic	59
4.4. Metastázy jater.....	63
4.5. Recidivy primárních nádorů mozku	66
4.6. Tumory retroperitonea a pánve.....	69
4.7. Tumory pankreatu.....	72
4.8. Nádory jícnu	75
4.9. Nádory štítné žlázy	76
4.10. Tumory hypofýzy	77
4.11. Primární nádory prostaty	78
4.12. Kostní metastázy.....	78
4.13. Nádory ledvinné pánvičky a močovodu	79
4.14. Analýza intrafrakčních pohybů.....	80
5. Diskuze	83
6. Závěr.....	92
7. Citovaná literatura.....	93
8. Seznam obrázků	107
9. Seznam tabulek	108
10. Seznam zkratk	109
11. Seznam publikací autora dizertace	112

Úvod

Radioterapie představuje jednu ze základních léčebných modalit protinádorové léčby, bez kterých v současné době není možné poskytovat komplexní onkologickou péči odpovídající kvalitě 21. století. Nezastupitelnou roli má v indikaci radikální, neoadjuvantní, adjuvantní i paliativní. V indikacích jsou zahrnuta i nenádorová onemocnění, například některá zánětlivá muskuloskeletální onemocnění. Velmi často je v léčbě uplatňována v kombinaci s jinými léčebnými metodami (chemoterapie, cílená léčba). Dílčí skupinu radioterapeutických technik potom představují techniky speciální, kam patří i stereotaktická radioterapie.

Stereotaktická radioterapie zažívá v posledních letech výrazný nárůst v celé řadě indikací. V mnoha případech má v léčbě roli nezastupitelnou, jako například u pacientů, kteří nejsou schopni z hlediska interních komorbidit operačního výkonu, nebo u pacientů s recidivami nádorů po již absolvované konvenční radioterapii, kde je užití této metody s použitím moderního přístrojového vybavení radioterapeutického pracoviště mnohdy jedinou možnou léčebnou modalitou.

1. Teoretický úvod

1.1 Historie radioterapie

Počátek radioterapie se datuje do období kolem roku 1895, konkrétně 8. listopadu 1895, a sice ve spojení se jménem Wilhelm Conrad Röntgen, který při svých pokusech s katodovými paprsky v laboratoři popsal neobvyklý jev, kdy pozoroval schopnost paprsků prostupovat neprůhlednými látkami [1]. Na práci W. C. Röntgena navazovala záhy v dalších letech řada vědců, mezi nimi Henri Becquerel, který zkoumal fluorescenci uranových solí a náhodou 1. března 1896 objevil přirozenou radioaktivitu, když zaznamenal chemické změny fotografické desky bez expozice světlu. Později spolupracoval s manžely Curieovými,

kteří prokázali vztah intenzity záření s množstvím uranu, časem objevili polonium a radium [2]. Již několik měsíců po revolučním objevu W.C. Röntgena přišli Léopold Freund a Eduard Schiff s myšlenkou, že by záření X mohlo být využito v léčbě onemocnění [3]. Paralelně v tuto dobu, na začátku roku 1896 v Chicagu, začal s terapeutickým využitím záření X experimentovat také Emil Grubbe, který byl prvním Američanem využívajícím záření X k léčbě nádoru [4]. První terapeutický pokus byl provedený Victorem Despeignesem, francouzským lékařem, který léčil pacienta s nádorem žaludku, výsledkem bylo zmenšení nádoru a ústup bolesti. První úspěšnou radioterapii realizovali Léopold Freund a Eduard Schiff u pacienta s lupus erythematoses v roce 1898, dávka byla aplikována pouze na jednu stranu kožní léze pro možné srovnání [5]. Spektrum využití rentgenových paprsků se okolo roku 1900 ustálilo na 4 oblastech: léčba hypertrichózy, onemocnění vlasů a vlasových folikulů, zánětlivých onemocnění kůže a léčba kožních malignit [5, 6]. Dalším krokem ve vývoji radioterapie byla utilizace radia. V roce 1901 v nemocnici St. Louis v Paříži Henri-Alexandre Danlos použil směs radia a baryum chloridu k léčbě několika pacientů s lupusem [3]. Obecně bylo v této době radium využíváno k léčbě spíše lokalizovaných afekcí, naopak rentgenové paprsky se využívaly k léčbě onemocnění postihující větší rozsah lidského těla, někdy bylo vhodné i použití jejich kombinace [7]. Rozmach využití radia začal až kolem roku 1913, kdy byly objeveny komerčně dostupné metody na získání radia z oxidu uraničitého [8]. V následujících letech se hojně aplikovala léčba radiem v podobě léčebných koupelí a v celé řadě procedur v lázeňství. Od roku 1920 do roku 1935 se objevovala řada pochybností a obav z nežádoucích účinků radia. V roce 1922 se konal mezinárodní onkologický kongres v Paříži, kde Henri Coutard, francouzský radiolog, prezentoval důkazy o tom, že nádor hrtanu může být pomocí záření léčen bez fatálních komplikací [9]. Do roku 1934 potom vyvinul protražovaný, frakcionovaný režim a položil tak základy současné radioterapie [10]. Zhruba od roku 1935 se potom datuje počátek moderní radioterapie, kam spadá zevní radioterapie, brachyterapie a radioterapie s pomocí radioizotopů. Počátek historie stereotaktické radioterapie se datuje do roku 1951, kdy švédský neurochirurg Lars Leksell poprvé popsal stereotaktickou radiochirurgii v oblasti mozku [11]. Později Lars Leksell spolu s fyzikem Borje Larssonem vytvořili první přístroj cíleně k radiochirurgii, Leksellův gamma nůž [12]. V roce 1982 v Buenos Aires byl ke stereotaktické radioterapii v oblasti mozku využit lineární urychlovač s energií 10 MV [13]. Postupně se přidala celá řada pracovních skupin, které

začaly využívat ke stereotaktické radioterapii lineární urychlovač [14, 15]. V roce 1991 byl poprvé použit neinvazivní stereotaktický fixační rám, který nastartoval vývoj v této oblasti přemístitelných neinvazivních rámu [16]. První lineární urychlovač schopný stereotaktické radioterapie byl instalován v roce 1997 v Los Angeles. Tento přístroj využíval vícelistový kolimátor (MLC) s šířkou listu 3 mm, byl schopen dodat dávku 8 Gy za minutu s přesností 0,4 mm [17]. Guthrie a Adler okolo roku 1991 poprvé popsali koncept lineárního urychlovače upevněného na robotické rameno, první takto zkonstruovaný přístroj byl instalován v roce 1994 ve Standfordu, tento koncept byl posléze zaregistrován pod obchodním názvem CyberKnife [18, 19].

1.2 Přístrojové vybavení pro stereotaktickou radioterapii

Stereotaktická radioterapie je realizována na celé řadě radioterapeutických přístrojů, které jsou buď přímo jednoúčelově vyrobeny pro SRT, nebo se jedná o různým způsobem modifikované přístroje.

1.2.1. CyberKnife

Tento ozařovací jednoúčelový přístroj je složen z kompaktního 6 MV lineárního urychlovače, který je upevněný na robotické rameno. Využívá se k radioterapii intra- i extrakraniálních patologií. Nevyžaduje použití stereotaktického fixačního rámu. CyberKnife je schopen



Obr. č. 1, http://www.cyberknife.com/sites/default/files/mlc_suite.jpg

sledovat pohyb tumoru s využitím korelace pohybu markerů umístěných na hrudní stěně a další sady rentgen kontrastních markerů nebo přímo se zobrazitelným tumorem [20].

1.2.2. Gamma Knife

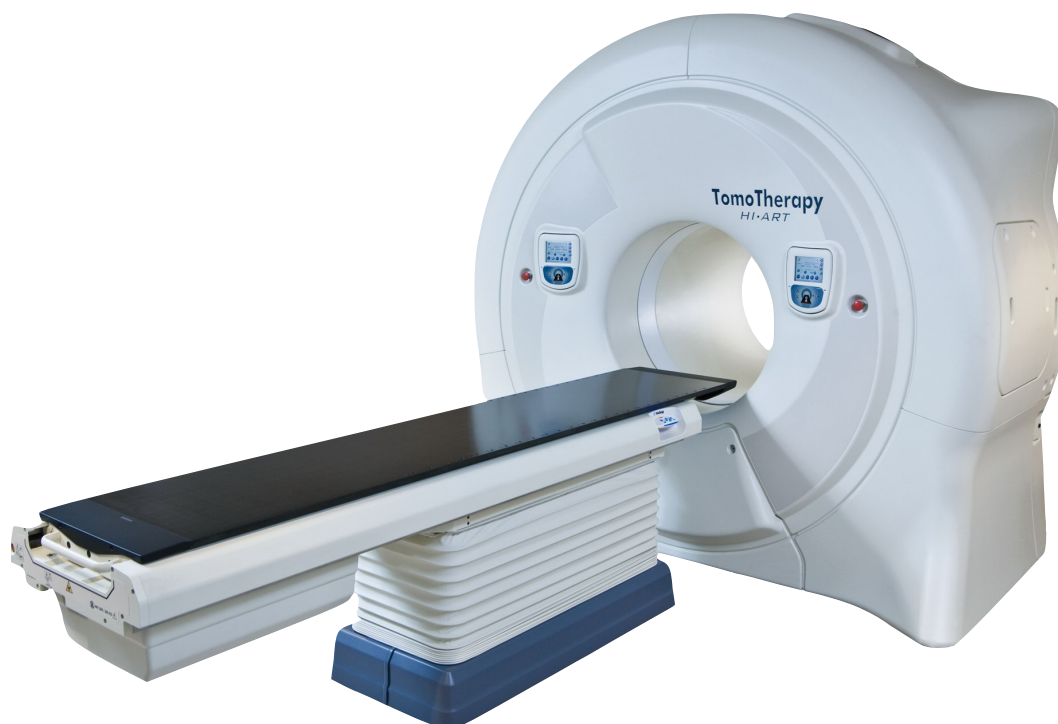
Jedná se o první jednoúčelové zařízení pro intrakraniální stereotaktickou radiochirurgii. K ozáření využívá fotonů, které vznikají při rozpadu radionuklidu Co^{60} na Ni^{60} v jednom z 192 - 201 Co^{60} zdrojů umístěných v hemisférické jednotce. Všechny zdroje směřují do jednoho konkrétního bodu, další usměrnění paprsků záření je umožněno pomocí helem, které jsou vybaveny kolimátory s rozdílným průměrem pro každý zdroj. Výsledkem je takřka kulovitá dávková distribuce. Ozáření léčeného objemu je docíleno kombinací několika menších sférických objemů. Systém gama nože využívá invazivní stereotaktický rám. Moderní systémy (systém Perfexion, Electa, Stockholm) dokonce umožňují frakcionaci s využitím gama nože [20].



Obr. č. 2, http://gammaknife.com/wp-content/themes/minimal/img/1_1.png

1.2.3. Tomoterapie

Systém tomoterapie využívá 6 MV lineární urychlovač upevněný na CT prstenci, který rotuje při podélném posuvu stolu přístroje. Před zahájením ozařování jsou vytvořeny megavoltážní



Obr. č. 3, <http://www.turn-keymedical.com/wp-content/uploads/2016/10/TomoTherapy-1.jpg>

CT snímky, radioterapie je v tomto případě koplanární, nevýhodou je nedostupnost systémů ošetřujících intrafrakční pohyby (gating, tracking) [20]. Zásadní výhodou je rotace okolo osy v rozsahu celých 360°.

1.2.4. Modifikovaný konvenční lineární urychlovač

První zmínky o modifikacích konvenčních lineárních urychlovačů ke stereotaktické radioterapii se datují do 80. let 20. století, kdy prvotní úpravy spočívaly ve vylepšení imobilizace pacienta i s využitím kónických kolimátorů [21]. V dnešní době se běžně ke stereotaktické radioterapii využívají moderní lineární urychlovače dostupné jako standardní vybavení na celé řadě pracovišť. Pro stereotaktickou radioterapii jsou vybaveny vhodným kónickým nebo vícelistovým kolimátorem. K imobilizaci pacienta není nezbytné užití invazivních pomůcek typu stereotaktického rámu. Při stereotaktické radioterapii mozkových tumorů na našem pracovišti je využívána termoplastická maska, která zajišťuje dostatečnou imobilizaci s minimalizací inter- a intrafrakčního pohybu.

1.3 Základní principy stereotaktické radioterapie

Stereotaktická radioterapie je technika radioterapie, kterou charakterizuje vysoká dávka záření na frakci, léčba v jedné nebo několika málo (obvykle 1-5, až 12) frakcích, vysoce konformní ohraničení léčeného objemu a prudký dávkový gradient mimo ozařovaný objem s výslednou vysokou biologickou ekvivalentní dávkou v ozařovaném objemu (BED). S termínem stereotaktická radiochirurgie se setkáme v případě ozáření v jedné frakci (SRS) [22]. Označení SBRT je pojem vyhrazený pro stereotaktickou radioterapii mimo CNS. Standardy stereotaktické radioterapie s užitím malých fotonových svazků definuje recentní práce ICRU Report 91 vydaná v červenci 2017. Na rozdíl od IMRT, kde se dosahuje homogenního a konformního pokrytí v ozařovaném objemu pomocí neuniformní intenzity jednotlivých ozařovacích paprsků, se u stereotaktické radioterapie využívá k získání adekvátní konformity řada malých paprsků, které nemusí být koplanární ani izocentrické. Shodně se využívá inverzní plánování, ve vztahu ke stereotaktické radioterapii je také uváděný termín optimalizované plánování. Tato technika vyžaduje vzhledem k prudkému gradientu dávky a vysokým dávkám záření na frakci velmi přesné opakované zobrazení a imobilizaci, tak aby byla eliminována jakákoli chyba při nastavení pacienta, co umožňuje minimalizovat expanzi na PTV. S výhodou se například využívá fúze CT zobrazení s MR při radioterapii intrakraniálních nádorů. Nezbytná je také znalost změny polohy ozařované oblasti v souvislosti s dýchacími pohyby. Optimální je využití 4D-CT, s pomocí kterého můžeme zjistit přesný rozsah pohybu nádoru i orgánů v riziku v závislosti na dechových exkurzích. Pro další zpřesnění pak můžeme využít techniky jako gating nebo tracking. Klinicky nedořešenou otázkou představuje dávková nehomogenita s narůstající dávkou do centra ozařovaného objemu, kterou můžeme docílit při stereotaktické radioterapii, přičemž stejně tak můžeme objem ozářit vysokou dávkou v několika málo frakcích se zachováním homogenity dávky v ozařovaném objemu. Odpověď na tuto otázku mohou přinést přibývající poznatky o radiobiologii stereotaktické radioterapie [20].

Pro stereotaktickou radioterapii jsou dále charakteristické odlišnosti ve dvou parametrech týkajících se radioterapie obecně - dávková homogenita a dávková konformita.

Dávková homogenita specifikuje do jaké míry je daný ozařovaný cílový objem uniformně prozářen. Za parametr, který by nejlépe charakterizoval dávkovou homogenitu u stereotaktické radioterapie, lze označit index homogenity daný poměrem mezi maximální dávkou a dávkou předepsanou [23, 24].

Dávková konformita specifikuje do jaké míry je oblast vysoké dávky záření tvarově přizpůsobena cílovému ozařovanému objemu, zpravidla PTV. K jasnému stanovení slouží parametr index konformity, označovaný také jako CI. Původně byl využíván index konformity, který se stanovil jako podíl objemu pokrytého předepsanou izodózou a cílového objemu. Nevýhodou tohoto indexu je fakt, že nezohledňoval možnost poddávkování cílového objemu. Proto byl vytvořen nový index konformity, tzv. Paddick Conformity Index, Paddick $CI = (TV_{PIV})^2 / (TV \times PIV)$, kde TV_{PIV} je cílový objem uvnitř objemu pokrytého předepsanou izodózou, TV je cílový objem a PIV je celý objem, který je pokrytý předepsanou izodózou. Tento index má rozmezí 0 až 1, přičemž ideální pokrytí představuje hodnota 1 a kompletní minuty cílového objemu představuje hodnota 0. Čím nižší hodnota indexu je, tím nižší je konformita a naopak. Dále tento index shodně zohledňuje nedostatečné pokrytí cílového objemu a nechtěné ozáření předepsanou dávkou okolní zdravé tkáně, z toho však vyplývá, že ze samotné hodnoty indexu nejsme schopni říci, z jakého důvodu jsme nedosáhli dokonalého pokrytí. Pro zjednodušení je možné index přepočítat na procentuální hodnotu z ideální 100 % konformity [20, 25]. Ve výsledku je tak optimální tento index kombinovat s grafickým znázorněním dávkového pokrytí cílového objemu pro objasnění příčiny nedokonalostí v konformitě k cílového objemu.

1.4 Radiobiologické a radiofyzikální aspekty

Účinnost stereotaktické radioterapie v klinické aplikaci je dnes již nezpochybnitelná, dosud však není úplně jasný radiobiologický podklad jejího účinku. Velmi pravděpodobně jde o kombinaci přímého účinku záření na buňky nádoru spolu s poškozením cévního zásobení tumoru a radioterapií indukovanou imunitní odpovědí na nádor [26]. Zvykle využívaný lineárně kvadratický model (LQ model) je uplatňován u frakcionací využívajících 1-5 Gy

na frakci. Autoři Brown a kol. však považují LQ model za aplikovatelný u rozmezí 1,8 až 20 Gy na frakci, zároveň také poznamenávají, že doposud není důkazu o tom, že by LQ model měl být nahrazen nebo modifikován pro využití u frakcionací s vysokými dávkami záření [27]. Důležitou roli v tomto ohledu hrají také fyzikální aspekty spojené se stereotaktickou radioterapií. Už samotný aspekt obrazem řízené radioterapie, která nám umožňuje přesně zacílit záření na oblast nádorového ložiska s prudkým gradientem do oblasti zdravé tkáně, má značný význam [28]. Dalším podstatným faktorem, který se podílí na vyšší efektivitě stereotaktické radioterapie je nepochybně čas. U stereotaktické radioterapie pracujeme s mnohem kratším intrafrakčním časem vzhledem k dávce záření a také celková doba radioterapie je kratší, což zmenšuje prostor pro reparaci a repopulaci nádorových buněk [20]. Důležitý je i dávkový příkon, jelikož při jeho nízkých hodnotách se může zvyšovat radiorezistence nádorových buněk [29].

Z hlediska radiobiologie jsou ve hře stále dva pohledy na stereotaktickou radioterapii. Prvním je uplatnění principu 5R (reparace, repopulace, redistribuce, reoxygenace a radiosenzitivita) a LQ modelu. Druhý pohled předpokládá účast jiných než konvenčních mechanismů, které se uplatňují, a sice poškození cév, kmenových buněk, abskopální efekt, imunitně podmíněnou reakci nebo kombinace uvedených [26]. Podíl poškození cévního zásobení nádoru na účinnosti stereotaktické radioterapie se zdá být nepochybný podle preklinických modelů, které ukazují, že právě dávky nad 10 Gy na frakci nebo 20-60 Gy v několika málo frakcích hrají důležitou roli v nepřímo navozené buněčné smrti v nádoru na podkladě poškození cévního zásobení [30]. Také specifické imunitní změny, které se pravděpodobně podílejí na vyšší účinnosti byly pozorovány na zvířecích modelech, kdy při dávkách 15-25 Gy na frakci došlo ke zmenšení nádoru, snížení rizika relapsu primárního nádoru i vymizení vzdálených metastáz. Tento pozorovaný efekt je vázán na specifickou imunitní odpověď zprostředkovanou cytotoxickými T-lymfocyty, které u preklinických modelů infiltrovaly nádorovou tkáň za 1-2 týdny po ukončené radioterapii [31]. Tohoto mechanismu je možné s výhodou využít při kombinaci stereotaktické radioterapie s imunoterapií, naopak u konvenční normofrakcionované konkomitantní chemoradioterapie může navozená imunosuprese tento efekt mitigovat.

Jeden z nejdůležitějších faktorů, které hrají roli v nádorovém mikroprostředí, představuje stav oxygenace maligní tkáně. Kyslík je do míst nádoru dopravován cévami. Vliv konvenční normofrakcionované radioterapie na cévní zásobení působí zlepšení prokrvení v průběhu radioterapie, později dochází k poklesu zásobení, s tím jak se nádor postupně zmenšuje a regreduje [30]. Ukazuje se také, že nepřímý vliv poškození cévního zásobení u stereotaktické radioterapie vzniká poněkud odlišně na podkladě faktu, že cévy v nádorovém prostředí nejsou rovnocenné. Fyziologicky utvářené cévy, které jsou zavzáté a využívány samotným nádorem, jsou relativně radiorezistentní, naopak cévy, které vznikají jako důsledek neovaskulárního působení nádoru jsou znatelně citlivější k ionizujícímu záření. V průběhu stereotaktické iradiace tak dochází v počátku nejprve ke zhoršení cévního zásobení nádoru vlivem poškození novotvořených cév, sekundárně potom v řádu dní dochází ke znovuobnovení cévního zásobení ozářené nádorové tkáně. V průběhu následujících dní jsou u takto ozařovaných tkání naopak pozorovány změny charakteru vazodilatace a zvětšené míry prokrvení [26].

Celá řada autorů však zpochybňuje fakt, že by skvělé výsledky SRT musely nutně zahrnovat opodstatnění v nových paradigmatech radiobiologie, která by se odlišovala od konvenční normofrakcionované radioterapie. Účinek SRT lze vysvětlit také prostou aplikací LQ modelu, a s tím aplikací související vysoké biologické efektivní dávky do nádoru. Pokud tak vezmeme v potaz pravděpodobnost kontroly nádoru (TCP), neodlišuje se stereotaktická radioterapie od 3D konformní radioterapie za předpokladu podílu vůči BED [32].

Otázku vysoké úspěšnosti SRT napříč diagnózami v současné době nelze uspokojivě vysvětlit, a jednoznačně tak určit, který z faktorů se majoritně podílí na této skutečnosti. K vysvětlení stačí dle některých uplatnit pouze LQ model, dle jiných autorů je nezbytné k vysvětlení využít odlišných nových mechanismů radiobiologie, které se u iradiace o vysoké dávce na frakci uplatňují.

1.5 Preskripce dávky

V oblasti preklinického výzkumu byla publikována řada prací, které se zabývaly modifikací lineárně kvadratického modelu pro radioterapii s dávkami nad 5 Gy na frakci, použití v klinické praxi je však stále sporné [33-36]. V budoucnosti by tyto modely mohly být nahrazeny algoritmy využívajícími strojové učení, které bude zpracovávat intra- a interfrakcionační změny. Tento systém se tak díky vlastnímu učení přibližuje ideální variantě algoritmu, se kterou docílíme požadovaného výstupu [37].

Předpis dávky u stereotaktické radioterapie sestává ze 3 na sebe navazujících kroků dle doporučení ICRU Report 91:

1. krok - spočívá v přesném popisu a definování plánovacích cílů (léčebné cíle) v podobě cílových objemů (PTV, PRV) se specifikováním požadované absorbované dávky v těchto objemech, tyto kroky jsou specifikovány radiačním onkologem
2. krok - proces optimalizace dodání dávky záření, který probíhá na počítačovém systému s úpravou parametrů a kontrolou, kterou provádí lékařský fyzik
3. krok - výstupem je kompletní ozařovací plán obsahující veškerá technická data nezbytná k provedení samotného ozáření

Dávka je předepisována na povrch izodózy, která zaujímá optimální procentuální část PTV a zároveň limituje dávku na PRV (obvykle se jedná o izodózu v rozmezí 60% a 80%) [20]. V minulosti, v době využití cirkulárních kolimátorů u stereotaktické radiochirurgie se využívalo předpisu dávky na izodózu pokrývající ozařovaný objem předepsanou minimální dávkou [20]. Preskripce dávky u SRT byla v minulosti specifikována na zevním okraji PTV nebo jako povrch izodózy, který byl nejvíce konformní k povrchu PTV v podobě procent maximální dávky se zachováním restrikce dávky na orgány v riziku [20]. Doporučení ICRU 83, které vyšlo v roce 2010 kladlo důraz na předpis dávky do bodu v cílové tkáni [38].

Hodnocení plánů stereotaktické radioterapie předpokládá využití dávkově-objemových histogramů. Dle doporučení ICRU 91 je vhodné využití těchto grafů k určení podílu oblastí objemu s vysokou a nízkou dávkou u nehomogenně ozařovaných objemů spíše než využití barevně zobrazených izodóz v ozařované oblasti [20].

Již předchozí ICRU doporučení definovala tři úrovně předepisování, zaznamenávání a reportování dávek:

1. úroveň - jedná se o základní standardy předepisování a reportování, bez kterých by se radioterapie neměla vůbec provádět. Většinou se využívají u jednoduchých technik ozařování.
2. úroveň - tato doporučení se aplikují u současných technik radioterapie s využitím výpočetní dozimetrie a 3D zobrazovacích technik. Předpokládá konturing struktur - GTV, CTV, PTV, OARs a PRV - a dostupnost 3D distribucí absorbovaných dávek. Vyžadují výpočet dávkově-objemových histogramů a kontrolu pomocí systémů zabezpečení kvality (QA).
3. úroveň - využívá se u experimentálních a nově vyvíjených přístupů

Doporučení pro stereotaktickou radioterapii vychází z 2. až 3. úrovně.

Pro reportování dávky doporučuje pracovní skupina reportu ICRU 91 využití těchto hodnot:

- mediánu absorbované dávky v PTV, $D_{50\%}$
 - objem CTV by měl být vždy definován, a v případě potřeby i pro něj využit medián absorbované dávky
- dávka blízka dávce maximální, $D_{\text{near-max}}$
 - u objemů PTV rovných a větších 2 cm^3 představují tento objem blízky maximu dávky 2% PTV, $D_{2\%}$

- u objemů PTV menších než 2 cm^3 představuje tento objem blízký maximumu dávky absolutní hodnota 35mm^3 , je tak reportována dávka pro tento objem, $D_{35\text{mm}^3}$

■ dávka blízká dávce minimální, $D_{\text{near-min}}$

- u objemů PTV rovných a větších 2 cm^3 představuje tento objem blízký minimu dávky 98% PTV
- u objemů PTV menších než 2 cm^3 představuje tento objem blízký minimu dávky absolutní hodnota 35mm^3 , je tak reportována dávka pro tento objem, $D_{V-35\text{mm}^3}$ [20]

1.6 Dávkové tolerance zdravých tkání

Zvláště u stereotaktické radioterapie je nezbytné rozlišovat orgány v riziku z toho hlediska, jestli se jedná o orgán sériový nebo paralelní, vzhledem k základní charakteristice stereotaktické radioterapie, kdy v několika málo frakcích aplikujeme vysokou dávku záření.

U paralelních orgánů je z pohledu výpovědní hodnoty považovaný za nejlepší parametr ten, který specifikuje, kolik procent objemu daného orgánu je ozářeno dávkou, která odpovídá nebo překračuje dávku prahovou, V_D , kde V je objem orgánu a D je prahová dávka. U sériových orgánů je vhodné užití maximální bodové dávky nebo dávky v malém objemu orgánu v riziku, $D_{\text{near-max}}$ nebo $D_{35\text{mm}^3}$. Třetím a posledním parametrem doporučovaným k hodnocení OAR u SRT je průměrná dávka, D_{mean} , nebo medián absorbované dávky, D_{median} .

Abychom mohli hodnotit ozařovací plány stereotaktické radioterapie je nezbytná znalost tolerancí zdravých tkání. U konvenční normofrakcionované radioterapie vycházíme z dostupných publikací jako jsou Emamiho tabulky a aktualizovaná data QUANTECu [39, 40].

Tolerancí zdravých tkání u stereotaktické radioterapie se již zabývaly některé práce. Retrospektivní analýzou dávkových limitů používaných v řadě publikací zpracovala ve formě přehledu skupina Grimm a kol. v roce 2011. Tato retrospektivní analýza představuje 1. krok

na cestě k ověření celé řady hodnot dávkové tolerance zdravých tkání na prospektivních klinických datech [41].

Ve Spojených státech se otázkou tolerance zdravých tkání u SRT zabývala pracovní skupina č.101 skupiny AAPM. Tato skupina retrospektivně analyzovala hodnoty tolerancí založených na pozorované toxicitě na dvou amerických univerzitách - University of Texas Southwestern a University of Virginia. Sami autoři přiznávají limitaci uvedených dat, s tím, že se jedná o informace nevalidované, založené na pozorování toxicity a také přiznávají jistou míru odborného odhadu.

Kromě výše uvedených zdrojů je možné dohledat další publikace, které reportují specifickou toxicitu stereotaktické radioterapie na souborech pacientů, velikosti série kazuistik po studii fáze 2 klinického testování [42-44]. Všechna v současné době dostupná data je nutno považovat za informace neověřené s malou váhou důkazu.

V roce 2014 byla pod záštitou organizace AAPM vytvořena pracovní skupina, která by měla přinést odpověď na řadu otázek, které se týkají stereotaktické radioterapie. Tato skupina se zkratkou WGSBRT se bude zabývat minimálně 5 základními oblastmi, ke kterým provede analýzu dostupných dat a vytvoří, pokud to bude možné, závazná doporučení. Těmito 5 oblastmi SBRT jsou odpověď nádorové tkáně, odpověď zdravých tkání, radiobiologie, klinické cíle preskripce dávky a standardy dávkových předpisů a reportování [45].

Stejná pracovní skupina AAPM publikovala již v roce 2010 report, který se snaží standardizovat některé postupy v realizaci stereotaktického ozáření. Zahrnuje doporučení pro veškerý personál potýkající se s touto problematikou. Součástí je i přehled navržených dávkových limitů pro různé orgány v riziku. Autoři specifikují dávky pro sériové orgány, kde uvádí maximální kritický objem, u kterého by dávka neměla překročit stanovenou prahovou dávku, dále uvádí absolutní maximální bodovou dávku. U orgánů paralelních uvádí minimální kritickou hodnotu objemu orgánu, který by měl ozářen dávkou menší

než uvedenou prahovou dávkou. Navržené limity jsou specifikované zvlášť pro SRT v jedné, třech a pěti frakcích.

Sériové orgány	Maximální kritický objem nad prahovou dávkou	1 frakce prahová dávka, Gy	1 frakce maximální bodová dávka, Gy	3 frakce, prahová dávka, Gy	3 frakce, maximální bodová dávka, Gy	5 frakcí, prahová dávka, Gy	5 frakcí, maximální bodová dávka, Gy
Mozkový kmen	<0,5 cm ³	10	15	18	23,1	23	31
Mícha	<0,35 cm ³	10	14	18	21,9	23	30
Jícen	<5 cm ³	11,9	15,4	17,7	25,2	19,5	35
Srdce	<15 cm ³	16	22	24	30	32	38
Trachea	<4 cm ³	10,5	20,2	15	30	16,5	40
Žebro	<1 cm ³	22	30	28,8	36,9	35	43
Kůže	<10 cm ³	23	26	30	33	36,5	39,5
Duodenum	<5 cm ³	11,2	12,4	16,5	22,2	18	32
Hlavice kyčelních kloubů	<10 cm ³	14		21,9		30	

Tabulka č. 1 - Vybrané dávkové limity sériových orgánů při SRT u vybraných OAR [46]

Paralelní orgány	Minimální kritický objem pod prahovou dávkou	1 frakce prahová dávka, Gy	1 frakce maximální bodová dávka, Gy	3 frakce, prahová dávka, Gy	3 frakce, maximální bodová dávka, Gy	5 frakcí, prahová dávka, Gy	5 frakcí, maximální bodová dávka, Gy
Plíce	1500 cm ³	7		11,6		12,5	
Játra	700 cm ³	9,1		19,2		21	
Ledvinný kortex	200 cm ³	8,4		16		17,5	

Tabulka č. 2 - Vybrané dávkové limity paralelních orgánů při SRT u vybraných OAR [46]

1.7 Klinická aplikace stereotaktické radioterapie

1.7.1. Mozkové metastázy

Strategie léčby mozkových metastáz závisí na řadě faktorů, a sice na typu nádoru, na počtu a velikosti mozkových metastáz, na extrakraniálním rozsahu nádoru, na dostupných možnostech systémové léčby, na umístění v mozku a také na výkonnostním stavu pacienta. Čtyři základní pilíře léčby mozkových metastáz představuje léčba chirurgická, radioterapie, systémová léčba a léčba podpůrná.

Pro pacienty s mozkovými metastázami existují dva prognostické skórovací systémy, které se snaží poskytnout informace k usnadnění rozhodovacího procesu jakou léčebnou modalitu pro konkrétního pacienta zvolit. Prvním z nich je RPA index, byl představen v roce 1997 a analyzuje tři faktory - věk, výkonnostní stav dle Karnofského a extrakraniální rozsah nádorového onemocnění. Autoři retrospektivně analyzovali 1200 pacientů a definovali jako výstup práce 3 prognostické skupiny. První prognostická skupina zahrnovala pacienty s výkonnostním stavem dle Karnofského nad 70, věkem pod 65 let a s kontrolovaným primárním nádorovým onemocněním s izolovanými mozkovými metastázami. Třetí prognostická skupina sestávala z pacientů s výkonnostním stavem dle Karnofského pod 70. Zbylá část pacientů tvořila poslední, druhou, prognostickou skupinu. Medián celkového přežití pro jednotlivé skupiny byl 7,1 měsíce pro první, 4,2 pro druhou a 2,3 měsíce pro třetí [47]. Signifikanci tohoto prediktivního skórovacího indexu potvrdil kolektiv autorů Sanghavi a kol., kteří hodnotili retrospektivně pacienty dle identických parametrů s tím rozdílem, že analýza již zahrnovala pacienty léčené stereotaktickou radioterapií/radiochirurgií. Ve své analýze popisují medián celkového přežití pro jednotlivé prognostické skupiny, který je znatelně delší oproti původní analýze. Pro první, druhou a třetí skupinu se jedná o 16,1, 10,3 a 8,7 měsíce, $p=0,000007$ [48]. V roce 2011 byl představen nový prognostický skórovací index, který měl odstranit hlavní nedostatek analýzy RPA, a sice absenci hodnocení rozdílné prognózy vzhledem k histologii primárního nádoru. Tento index byl publikován pod zkratkou GPA a analyzoval soubor 3940 pacientů k určení signifikantních prognostických faktorů

na základě proběhlé léčby a histologie primárního tumoru. Vzhledem k očekávání potvrdila práce rozdílnou prognózu pacientů s rozlišnými primárními nádory. Průměrný medián celkového přežití v celé práci byl 7,2 měsíce. Na základě získaného GPA skóre pro konkrétního pacienta jsme schopni získat očekávaný medián celkového přežití u pacientů se stejnými prognostickými parametry, které se ukázaly jako signifikantní u jednotlivých diagnóz [49].

Prognostické faktory	NSCLC a SCLC	Melanom	Karcinom prsu	Renální karcinom	Gastrointestinální nádory
Věk	+		+		
Výkonnostní stav dle Karnofského	+	+	+	+	+
Extrakraniální metastázy	+				
Počet mozkových metastáz	+	+		+	
Histologický subtyp			+		

Tabulka č. 3 - Signifikantní prognostické faktory pro jednotlivé diagnózy dle GPA analýzy

Pacienti s GPA skóre 0 - 1,0 mají špatnou prognózu, u GPA 1,0 až 4,0 mluvíme o pacientech s příznivou prognózou. Zajímavým poznatkem je fakt, že bez ohledu na histologii primárního nádoru měli všichni pacienti v analýze s GPA skóre 0 až 1 shodně špatnou prognózu s očekávaným přežitím zhruba 3 měsíce. U vyšších hodnot indexu jsou již napříč diagnózami znatelné rozdíly. Karcinom prsu s mozkovými metastázami zastupuje v této analýze skupinu s nejlepší prognózou ze všech primárních histologií s očekávaným mediánem přežití 13,8 měsíce. Naopak u nádorů gastrointestinálního traktu se podíl pacientů s GPA indexem 0 až 1, tedy s nepříznivou prognózou, pohyboval na úrovni 36 %.

U pacientů s mozkovými metastázami a špatnou prognózou s krátkou očekávanou dobou přežití je základem léčby symptomatická péče, jejíž nejdůležitější součástí je léčba kortikosteroidy. Lékem volby je v tomto případě dexamethason. Tento kortikosteroid je charakterizován nízkou mineralokortikoidní aktivitou a rychlým nástupem účinku. Počáteční

dávka se pohybuje mezi 4 a 8 mg za den, vyšší dávky jsou spojeny se signifikantně vyšším rizikem nežádoucích účinků [50-52]. U této skupiny pacientů z léčebných modalit převažuje ozařování celého mozku (WBRT). Nicméně byly publikovány práce, které zdůrazňují nutnost rozlišení příčiny zhoršeného výkonnostního stavu pacienta. Skupina autorů Chernov a kol. se pokusili potvrdit tuto hypotézu, když u pacientů ve špatném výkonnostním stavu (KPS pod 50 %) z důvodu intrakraniálních metastáz pozorovali po stereotaktické radiochirurgii medián přežití 6 měsíců, přičemž u pacientů s nekontrolovaným extrakraniálním nádorovým onemocněním se jednalo o medián přežití 1 měsíce po proběhlé stereotaktické radioterapii [53].

U pacientů s dobrou prognózou dle GPA s očekávaným celkovým přežitím alespoň 4,4 měsíce je vhodné užití radikálnějšího přístupu s využitím stereotaktické radioterapie nebo chirurgického výkonu. Neméně důležité u takto selektovaných pacientů je využití přesné diagnostiky počtu a umístění mozkových metastáz. I přes neoddiskutovatelný přínos CT vyšetření mozku s využitím kontrastní látky, hraje jasný prim využití magnetické rezonance, která poskytuje vyšší senzitivitu v detekci metastáz [54]. Zároveň poskytuje nezbytné obrazové informace, které využíváme při fúzi s obrazem plánovacího CT při konturování, kdy se bez obrazové dokumentace z magnetické rezonance při plánování stereotaktické radioterapie mozkových metastáz prakticky neobejdeme. Mozkové metastázy se nejčastěji vyskytují v oblasti hemisfér a v oblasti mozečku, v oblastech přístupných chirurgické resekci. Resekabilita mozkové metastázy je omezená zejména okolními elokventními oblastmi a chirurgickou technikou, nezbytným předpokladem pro tento postup jsou dobrý výkonnostní stav pacienta a kontrolované extrakraniální nádorové onemocnění. Chirurgická resekce je výkon vhodný u metastáz s perifokálním edémem a zejména u tumorů s velikostí nad 3 cm, umístěných v zadní jámě lební a u metastáz způsobujících kompresi mozkového kmene, navíc poskytuje informaci o histologii nádoru [55-57]. Cílem chirurgického výkonu je dosažení totální resekce (GTR) [58]. Otázku efektivity chirurgické resekce přidané k ozáření celého mozku u pacientů se solitární mozkovou metastázou posuzovali autoři Patchell a kol., kteří randomizovali 48 pacientů se solitární mozkovou metastázou k chirurgické resekci nebo pouze k ozáření celého mozku (WBRT), dávka při WBRT byla 36 Gy. Práce jasně potvrdila efektivitu chirurgického výkonu na základě prodloužení mediánu celkového přežití z 15

týdnů na 40 týdnů ($p < 0,01$) [59]. Stejně tak Vecht a kol. randomizovali 63 pacientů k chirurgickému výkonu spolu s WBRT oproti samostatnému ozáření celého mozku. Pozorovaný benefit kombinace obou modalit představoval 4 měsíce (10 vs. 6 měsíců, $p < 0,04$) [60]. Tyto práce byly publikovány v 90. letech, benefit neurochirurgického výkonu by mohl být v současné době ještě více znatelný vzhledem k pokroku v oblasti moderních operačních technik. Využití z hlediska indikací stereotaktické radioterapie u mozkových metastáz bylo zpracováno v některých doporučeních odborných společností, její využití by mělo být omezeno na pacienty se solitární mozkovou metastázou do velikosti 3 cm, u pacientů se dvěma až čtyřmi mozkovými metastázami s velikostí všech do 2,5 cm, limit velikosti mozkové metastázy pro léčbu v jedné frakci (stereotaktická radiochirurgie) představuje 3 až 3,5 cm [61]. Oproti neurochirurgickému výkonu představuje stereotaktická radioterapie výhodu v možnosti ošetření mozkových metastáz, které se nachází ve špatně přístupné oblasti a dále v ošetření vícečetných mozkových metastáz [62, 63]. Zajímavým atributem je parametr ekonomické výhodnosti stereotaktické radioterapie oproti chirurgickému výkonu (cost-effectiveness), tento aspekt sledovali Mehta a kol., kteří po analýze reportovali 1,8 násobné náklady chirurgie oproti stereotaktické radioterapii s minimálním rozdílem v léčebném přínosu [64].

Tabulka č. 4, 5 a 6 obsahují přehled prací, které srovnávají efektivitu stereotaktické radioterapie oproti ozařování celého mozku, dále potom stereotaktickou radioterapii/ radiochirurgii oproti neurochirurgickému výkonu.

Autoři	Počet pacientů	Primární cílový ukazatel	SRS (SRT) ± WBRT medián OS	chirurgie ± WBRT medián OS	hodnota p	poznámka
Wang L a kol.	260	Celkové přežití	67 týdnů	43 týdnů	<0,00001	retrospektivní analýza
Bindal A a kol.	93	Celkové přežití	7,5 měsíce	16,4 měsíce	0,00180	solitární mozková metastáza, retrospektivní analýza, malý počet pacientů léčených SRS

Autoři	Počet pacientů	Primární cílový ukazatel	SRS (SRT) ± WBRT medián OS	chirurgie ± WBRT medián OS	hodnota p	poznámka
Garell P a kol.	45	Celkové přežití	12,5 měsíce	8 měsíců	není signifikantní	solitární mozková metastáza, retrospektivní analýza, malý počet pacientů léčených SRS
O'Neill B a kol.	97	Přežití v 1 roce	nebylo dosaženo; přežití v jednom roce 56%	nebylo dosaženo; přežití v jednom roce 62%	není signifikantní	solitární mozková metastáza, retrospektivní analýza, malý počet pacientů léčených SRS
Schoggl A a kol.	133	Celkové přežití	12 měsíců	9 měsíců	není signifikantní	solitární mozková metastáza, retrospektivní analýza
Muacevic A a kol.	64	Celkové přežití	10,3 měsíců	9,5 měsíců	není signifikantní	solitární mozková metastáza
Rades D a kol.	206	Přežití v 1 roce	nebylo dosaženo; přežití v jednom roce 54%	nebylo dosaženo; přežití v 1 roce 38%	není signifikantní	solitární mozková metastáza, retrospektivní analýza
Ikushima H a kol.	21	Celkové přežití	25,6 měsíce	18,7 měsíce	0,05	solitární mozková metastáza renálního karcinomu, retrospektivní analýza, malý počet pacientů

Tabulka č. 4 - SRS (SRT) ± WBRT versus chirurgie ± WBRT [65-72]

Autoři	Počet pacientů	Primární cílový ukazatel	SRS+WBRT medián OS	Samostatná WBRT medián OS	Hodnota p	Poznámka
Andrews D a kol; RTOG 9508	333	Celkové přežití	6,5 měsíce	4,9 měsíců	0,0390	Signifikantní pouze u pacientů se solitární mozkovou metastázou
El Gantry M a kol.	60	Celkové přežití	15 měsíců	5 měsíců	0,0020	Signifikantní pouze u pacientů se solitární mozkovou metastázou

Autoři	Počet pacientů	Primární cílový ukazatel	SRS+WBRT medián OS	Samostatná WBRT medián OS	Hodnota p	Poznámka
Kondziolka D a kol.	27	Lokální kontrola	11 měsíců (95% CI 3.8–18.2)	7 měsíců (95% CI 3.6–10.4)	0,2260	Počet metastáz neměl vliv na celkové přežití
Fokas E. a kol.	88	Celkové přežití, Lokální a intracerebrální kontrola	16 měsíců	2 měsíců	<0,001	Retrospektivní analýza
Elaimy A a kol.	275	Celkové přežití	12 měsíců (95% CI 8.74-15.98)	4.3 měsíce (95% CI 3.30-5.38)	<0,001	Retrospektivní analýza
Jiang X a kol.	60	Celkové přežití	13 měsíců	9.5 měsíců	<0,0001	Retrospektivní analýza

Tabulka č. 5 - SRS plus WBRT versus samostatná WBRT [73-78]

Autoři	Počet pacientů	Primární cílový ukazatel	SRS+WBRT medián OS	Samostatná SRS medián OS	Hodnota p	Poznámka
Aoyama H a kol.	132	Celkové přežití	7,5 měsíce	8 měsíců	0,42	WBRT byla zařazena před léčbou
Chang E. a kol.	58	Neurokognitivní funkce ve 4 měsících	5,7 měsíce	15,2 měsíce	0,0030	
Kocher M a kol.	359	Čas do poklesu výkonnostního stavu pod ECOG 2	10,7 měsíce (95% CI, 9.0-14.4 měsíce)	10,9 měsíce (95% CI, 9.5-14.2 měsíce)	0,89	
Hall M a kol.	289	Nákladová efektivita léčby	7,4 měsíce (95% CI 5.6–10.3)	9,8 měsíce (95% CI 7.2–11.8)	0,2	retrospektivní analýza
Fokas E a kol.	88	Celkové přežití (OS), intracerebrální kontrola a lokální kontrola	16 měsíce	12 měsíců	0,7030	retrospektivní analýza
Stokes T a kol.	65	Rozvoj změn v bílé hmotě	29,7 měsíce	40,8 měsíců	0,13	retrospektivní analýza

Tabulka č. 6 - SRS plus WBRT versus samostatná SRS [61, 75, 79-82]

Dále přibývají práce včetně nově otevřených randomizovaných studií fáze III, které hodnotí přínos stereotaktické radioterapie u pacientů s větším počtem mozkových metastáz, tj. 5 a více, což je oblast, která přináší řadu nedořešených otázek, které mohou ovlivnit léčbu a prognózu těchto pacientů. V léčbě takto pokročilých nádorových onemocnění představuje standard doposud prováděné ozařování celého mozku [83-88].

Terapeutickou výzvou je potom léčba rekurentních mozkových metastáz. Efektivita stereotaktické radioterapie a chirurgie byla analyzována v několika studiích. Arbit a kol. analyzovali 109 pacientů s rekurentními mozkovými metastázami nemalobuněčného plicního karcinomu. U 62 % pacientů se jednalo o relaps v místě původním, u 38 % potom v místě odlišném. Celkově 32 pacientů, kteří podstoupili chirurgický výkon, měli medián celkového přežití o 5 měsíců delší než 77 pacientů, u kterých nebyl chirurgický výkon proveden (mOS 15 vs. 10 měsíců, $p < 0,001$). Nicméně i sami autoři přiznávají, že selekce pacientů s recidivou mozkové metastázy k reoperaci je zatížena faktem značného vlivu výkonnostního stavu pacienta, což zkresluje pozorovaný benefit chirurgického výkonu [89]. Otázku reiradiace rekurentních mozkových metastáz pomocí SRS po předchozí SRS byla hodnocena autory Kim a kol. Celkově bylo analyzováno 32 pacientů s mediánem celkového přežití po první SRS/SRT 14,6 měsíce a 7,9 měsíce po druhé sérii SRS/SRT. Naprostá většina pacientů zemřela bez známek aktivních neurologických symptomů [90]. Další práce po retrospektivní analýze potvrzují bezpečnost a dobrou lokální kontrolu u reiradiace mozkových metastáz stereotaktickou radioterapií, v některých případech se jedná i o vícenásobnou reiradiaci. Autoři opět částečně zpochybňují roli ozařování celého mozku v případě recidiv mozkových metastáz a zdůrazňují důležitost SRT u dobře selektované populace pacientů [91, 92]. Autoři Rana a kol. retrospektivně hodnotili 24 pacientů s mozkovými metastázami se širokou škálou primární histologie nádoru z hlediska bezpečnosti reiradiace s pomocí stereotaktické radiochirurgie/radioterapie. Celkově 9 pacientů již absolvovalo ozařování celého mozku. Medián doby mezi první a následnou reiradiací SRT/SRS byl 9,5 měsíce. Medián celkového přežití po proběhlé reiradiaci byl 19,9 měsíce s mírou lokální kontroly 82 %. Pět pacientů rozvinulo po reiradiaci radionekrózu s mediánem doby do vzniku 4,3 měsíce. Faktory asociované s rozvojem radionekrózy byly 79% izodóza předpisu dávky a medián ekvivalentní

dávky při 2 Gy frakcionaci o velikosti 68 Gy. Předchozí WBRT nebo velikost tumoru nebyly asociovány s rizikem rozvoje radionekrózy. Stereotaktická radioterapie tak u reiradiovaných pacientů přináší možnost dosáhnout dlouhodobého přežití s vysokou mírou lokální kontroly nádoru [93].

Aktuálně publikovanou tematiku představuje ozařování postresekční dutiny mozkových metastáz. Ozařování celého mozku po resekci mozkové metastázy představuje standardní postup ve snaze zlepšit intrakraniální kontrolu u této kohorty pacientů. Bohužel tato metoda přináší riziko neurokognitivního deficitu v důsledku ozáření hippokampů, které se lze vyhnout při využití metody šetření hippokampů [94]. Ve snaze docílit redukce rozvoje tohoto deficitu panuje obecná snaha v pooperační radioterapii využít stereotaktické radioterapie. Na tuto otázku se pokusili odpovědět autoři Brown a kol., kteří publikovali výsledky multicentrické, randomizované, kontrolované prospektivní studie fáze 3, ve které sledovali pacienty s resekovanou solitární mozkovou metastázou a resekční kavitou menší než 5 cm. Tyto pacienty randomizovali k pooperační stereotaktické radiochirurgii s dávkou mezi 12-20 Gy v jedné frakci nebo k ozařování celého mozku v dávce 30 nebo 37,5 Gy. Primárními cílovými ukazateli byli celkové přežití a celkové přežití bez neurokognitivní deteriorace. Celkově bylo zařazeno 194 pacientů, přičemž přežití bez neurokognitivního deficitu bylo delší u pacientů přiřazených k SRS (medián 3,7 měsíce, 95% CI 3,45–5,06) oproti WBRT (medián 3 měsíce, 95% CI 2,86–3,25). Nicméně medián celkového přežití byl 12,2 měsíce (95% CI 9,7–16, 69 úmrtí) u SRS a 11,6 měsíce (9,9–18,0, 67 úmrtí) u WBRT (HR 1,07, 95% CI 0,76–1,50; $p=0,70$). Studie tak prokázala, že stereotaktická radioterapie, v tomto případě stereotaktická radiochirurgie je srovnatelnou léčebnou modalitou z hlediska lokální kontroly nádorového onemocnění, avšak je signifikantně méně zatížena rozvojem neurokognitivního deficitu u takto léčených pacientů [95]. Obdobnou problematiku zpracovali autoři Lamba a kol. ve svém systematickém přehledu a metaanalýze publikované v roce 2017, kteří porovnávali efektivitu stereotaktické radioterapie vůči ozařování celého mozku u pacientů po resekci jedné až třech mozkových metastáz z hlediska lokální rekurence a celkového přežití. Metaanalýza zahrnovala 8 retrospektivních kohort s celkovým počtem 646 pacientů (238 s SRS versus 408 s WBRT). Autoři z revidovaných dat uvádí srovnatelnou míru lokální kontroly SRS oproti WBRT, nicméně zdůrazňují lepší intracerebrální kontrolu

nemoci včetně delšího celkového přežití u WBRT, ovšem bez dosažení statistické signifikance v této metaanalýze, dále potom nižší riziko rozvoje leptomeningeálního postižení po WBRT. SRT je tak dle autorů vhodná u pacientů s recidivou mozkové metastázy, navíc s ohledem na nižší riziko rozvoje zhoršení kognitivních funkcí pacienta [96].

1.7.2. Primární mozkové nádory

Stereotaktická radioterapie má nezastupitelnou roli i ve vybraných případech primárních mozkových nádorů. Jednou z nich představují rekurentní high-grade gliomy. Tuto oblast zpracovali v retrospektivní analýze Fogh a kol., kteří hodnotili celkem 147 pacientů s rekurentním high-grade gliomem ozářených stereotaktickou radioterapií s mediánem dávky 35 Gy. Primárním cílovým ukazatelem bylo celkové přežití od stereotaktické radioterapie. Posouzení vhodnosti SRT bylo přisouzeno klinickému úsudku a splnění několika faktorů: taková velikost tumoru, která umožňuje zahrnutí objemu v ozařovacím poli 10x10 cm, výkonnostní stav pacienta dle Karnofského rovný nebo nad 60 a schopnost pacienta absolvovat plánování a samotnou radioterapii z technického hlediska na ozařovacím stole. Studie zahrnovala pacienty s astrocytomy grade 3 i multifonními glioblastomy. Všichni pacienti byli léčeni primární resekci tumoru s následnou adjuvantní konformní radioterapií po 2 Gy do celkové ložiskové dávky 60 Gy. Celkově 48 pacientů bylo v době recidivy spolu se stereotaktickou radioterapií léčeno chemoterapií. Medián celkového přežití u pacientů, kteří byli ozařováni dávkou 35 Gy byl 11 měsíců (95% CI, 8 až 14 měsíců) oproti 10 měsícům u pacientů, kteří obdrželi méně než 35 Gy (95% CI, 8 až 13 měsíců). Faktory, které byly asociovány s prodloužením přežití představovaly nižší věk, menší objem GTV a kratší interval mezi první radioterapií a stereotaktickou radioterapií. Autoři zdůrazňují fakt, že stereotaktická radioterapie byla využita s výhodou u pacientů, kteří absolvovali reiradiaci méně než 6 měsíců od původní radioterapie. Dále fakt, že pozitivní efekt byl pozorován bez přítomnosti konkomitantní chemoterapie spolu s velmi dobrou tolerancí stereotaktické radioterapie s minimálním výskytem nežádoucích účinků na rozdíl od některých molekul cílené léčby, které se v této indikaci využívají, ale jsou zatíženy citelně vyšším výskytem nežádoucích účinků, jako například bevacizumab [97]. Obdobným tématem v retrospektivní analýze se zabývali korejští autoři Kong a kol., kteří hodnotili 114 pacientů léčených

pro rekurentní high-grade gliomy stereotaktickou radiochirurgií. Medián celkového přežití od provedené SRS byl 13 měsíců u glioblastoma multiforme (95% CI, 10,6–16 měsíců) a 26 měsíců (95% CI, 1–62 měsíců) pro grade 3 gliomy ($P = 0,041$). V době sledování na konci prvního roku po léčbě byla míra přežití u histologie glioblastoma multiforme 58,4 % a 64,1 % pro pacienty s grade 3 gliomy. Autoři této práce reportovali celkově 24,4% výskyt nežádoucího účinku v podobě poradiační nekrózy, tedy u 22 pacientů. Nebyla pozorována žádná toxicita grade 3 nebo 4. Autoři vzhledem k výsledkům benefitu 11 měsíců celkového přežití pokládají přínos stereotaktické radioterapie, resp. radiochirurgie, jako signifikantní u histologie glioblastoma multiforme. Za nejistou pozici SRT naopak považují indikaci rekurentních gliomů grade 3, kde tato modalita nepřinesla signifikantní benefit v celkovém přežití, 37,5 měsíců po SRS oproti 26 měsícům konvenční radioterapie; $p=0,789$. Autoři ještě poukazují na fakt, že v této sérii byla míra dosažení totální makroskopické resekce (GTR) 57,4 %, hodnota, která je oproti jiným publikovaným studiím vysoká [98].

U primárně diagnostikovaných pacientů s glioblastoma multiforme se pokusili terapeutický benefit prokázat autoři Souhami a kol. v prospektivní randomizované studii RTOG 93-05. Tito randomizovali 203 pacientů se supratentoriálním glioblastomem do dvou ramen. V prvním rameni byli pacienti léčeni v sekvenci stereotaktickou radioterapií, která byla následována konvenční zevní radioterapií po 2 Gy do celkové ložiskové dávky 60 Gy spolu s konkomitantním podáváním chemoterapie dle protokolu BCNU (intravenózní karmustin v dávce 80 mg/m² 1., 2. a 3. den prvního týdne konvenční radioterapie s opakováním každých 8 týdnů do počtu 6 cyklů), ve druhém rameni potom obdobnou léčbou bez SRS. Medián času sledování činil 61 měsíců, přičemž medián celkového přežití byl ve skupině se stereotaktickou radiochirurgií 13,5 měsíce (95% CI, 11–14,8 měsíce) ve srovnání s 13,6 měsíci (95% CI, 11,2–15,2, $p=0.5711$) standardního léčebného ramene. Benefit nebyl prokázán ani ve dvou- a tříletém sledování pacientů. Stejně tak nebyl pozorován rozdíl v neurokognitivním deficitu po léčbě ani v době přežití ve vztahu ke kvalitě života (QALY) [99].

Stereotaktická radioterapie může být dále s výhodou využita u pacientů s meningeomy, které vychází z pochvy optického nervu, kde je značné riziko pooperační slepoty. V několika

publikovaných sériích dosahovala stereotaktická radioterapie zachování nebo minimálně zlepšení zraku u zhruba 80 % takto léčených pacientů. Další lokalitou výskytu meningeomů, která se zdá vhodná k využití SRT představuje oblast baze lební [100, 101].

1.7.3. Plicní nádory

Pravděpodobně nejdůležitější oblast extrakraniální aplikace stereotaktické radioterapie se nachází v intratorakální části lidského těla, oblast výskytu primárních plicních nádorů a plicních metastáz, které jsou sekundárním projevem řady solidních nádorů.

U primárních plicních karcinomů stádia I a II je stále metodou první volby chirurgický zákrok, stereotaktická radioterapie byla v této indikaci předmětem několika studií fáze I a II, jak v oblasti resektabilních plicních nádorů, tak u nádorů primárně inoperabilních.

Stereotaktická radioterapie je metodou volby u pacientů s periferně uloženými primárními plicními nádory stádia I, kteří nejsou kandidáty chirurgického výkonu, s výhodou je však užívána také u nádorů uložených centrálně [102].

Již bylo realizováno několik studií fáze 2, které prospektivně hodnotily přínos stereotaktické radioterapie u pacientů s periferně uloženými, biopticky verifikovanými a malými nemalobuněčnými plicními karcinomy, kteří nebyli považováni za kandidáty chirurgického výkonu.

Studie publikovaná v roce 2010 autory Timmermanem a kol. hodnotila efekt u 55 pacientů, z toho 44 pacientů s T1 tumorem a 11 s T2 tumorem. Sledovaná míra lokální kontroly primárního nádoru ve 3 letech představovala 97,6 % (95% CI, 84,3 %- 99,7 %), pouze u jednoho pacienta došlo k relapsu v původním místě tumoru. Medián celkového přežití byl 48,1 měsíce. Grade 3 toxicita byla pozorována u 7 pacientů a grade 4 toxicita pouze u dvou pacientů. Celková ložisková dávka byla 60 Gy ve 3 frakcích [103]. Obdobná studie Baumanna a kol. analyzovala prospektivně ve studii fáze 2 celkem 57 pacientů s T1 (70 %) a T2 (30 %) primárními plicními tumory. Celková ložisková dávka představovala 45 Gy ve 3

frakcích. Reportovaná míra lokální kontroly ve 3 letech byla 92 %, k lokálnímu relapsu tedy došlo u 4 pacientů [104].

Retrospektivní analýza, která zahrnovala celkem 676 pacientů s plicními karcinomy stádia 1-2 léčených v letech 2003 až 2011, reportuje medián celkového přežití 41 měsíců (95% CI, 35-47 měsíců) a míru lokální kontroly v 5 letech 89 %, přičemž v případě relapsů se v 66 % jednalo o relaps vzdálený [105].

Stereotaktická radioterapie přináší v této indikaci nízkou míru rizika rozvoje poradiační pneumonitidy a optimální předpokládanou kvalitu života pacientů [106].

U pacientů s diagnózou chronické obstrukční plicní nemoci může stereotaktická radioterapie přinést nižší míru rizika 30-ti denní mortality po provedeném výkonu oproti chirurgickému výkonu [107].

Studie fáze 2 RTOG 0915 porovnávala efektivitu dvou schémat SRT, 34 Gy v jedné frakci a 48 Gy ve 4 frakcích. Autoři neprokázali signifikantní rozdíl v celkovém přežití, přežití bez progresu a míře kontroly primárního nádoru [108]. Optimální dávka na frakci a počet frakcí SRT v této indikaci není žádným doporučením jasně stanovena.

Stereotaktická radioterapie je vhodnou metodou i u centrálně uložených plicních nádorů, přičemž u takto uložených nádorů vzrůstá míra rizika vyššího gradu toxicity s narůstajícím průměrem ozařovaného nádorového ložiska. Celková ložisková dávka 50 Gy v 5 frakcích se zdá být optimálním schématem v této indikaci [109, 110].

Stereotaktická radioterapie by v budoucnu mohla představovat ekvivalentní alternativu chirurgickému výkonu, bohužel všechny prospektivní randomizované studie fáze 3, které tyto metody měly přímo srovnat před rokem 2010, byly předčasně uzavřeny pro nedostatečný nábor pacientů [111]. Odpověď na tuto otázku tak mohou přinést až výsledky aktuálně probíhajících prospektivních studií.

U plicních metastáz představuje SRT vhodnou alternativu k chirurgickému výkonu.

V analýze 121 pacientů s počtem 5 a méně plicních metastáz publikované v roce 2008 reportují autoři míru lokální kontroly 77 % ve 2 letech a 73 % ve 4 letech sledování [112].

Stejně tak v analýze 38 pacientů s jednou až třemi plicními metastázami s maximálním celkovým průměrem všech metastáz 7 cm, která prokázala míru lokální kontroly 100 % v 1 roce a 96 % ve 2 letech sledování, došlo k lokální progresi u jednoho pacienta [113].

Stereotaktická radioterapie přináší i slibnou míru lokální kontroly u pacientů již ozařovaných pro plicní nádor. Řada prací potvrzuje dobrou lokální kontrolu za cenu signifikantní, ale v naprosté většině zvládnutelné toxicity. Často pozorovanou toxicitu představují dušnost, bolesti hrudní stěny a ezofagitida [114, 115].

1.7.4. Nádory jater

Stereotaktická radioterapie prokazuje svou efektivitu i v léčbě primárních jaterních nádorů, konkrétně u hepatocelulárního karcinomu, dále potom v léčbě jaterních metastáz.

Jaterní metastázy jsou asi 18-40 krát častější než primární nádory jater [116]. Nejčastěji se jedná o metastázu z primárních nádorů prsu, plic a tlustého střeva a konečníku [117].

Autoři Wahl a kol. retrospektivně porovnávali účinnost SRT oproti radiofrekvenční ablaci (RFA). Celkově analyzovali 224 pacientů s inoperabilním nemetastatickým hepatocelulárním karcinomem. Počet 161 pacientů podstoupil RFA jaterních metastáz a 63 jich podstoupilo SRT. V obou skupinách byl rovnoměrně zastoupen počet ložisek i celková velikost nádoru. Nicméně ve skupině se SRT byla před léčbou nižší hodnota Child-Pugh skóre. Ve dvou letech od léčby byl počet pacientů bez lokální progresse 80,2 % u RFA a 83,8 % u SRT. S výhodou bylo využití SRT zejména u nádorů větších než 2 cm, kde autoři zdůrazňují hlavní benefit. Výskyt toxicity léčby grade 3 a více byl nižší u pacientů léčených SRT. Celkové přežití ve 2 letech dosáhlo 53 % u RFA a 48 % u SRT [118].

Mnohdy i malé hepatocelulární karcinomy bývají u pacientů považovány za inoperabilní z důvodu pokročilé jaterní cirhózy, obtížně přístupné lokalitě nádoru či nedostatku dárců orgánu. Japonští autoři retrospektivně analyzovali celkem 93 pacientů nevhodných k chirurgické resekci léčených SRT v letech 2007 až 2009. Pacienti byli ozařováni dávkami 30-60 Gy po 10-20 Gy ve 3 až 4 po sobě následujících dnech. Medián velikosti nádoru byl 2 cm. Celkové přežití ve 3 letech dosáhlo 53,8 %. Míra celkového přežití bez lokální recidivy

ve 3 letech se ustálila na hodnotě 92,1 %. Toxicita grade 3 a vyšší se vyskytla u 6,5 % pacientů [119].

Stejně jako u plicních karcinomů není frakcionační schéma ošetřeno žádným doporučením odborné společnosti. V další studii, kterou provedli Kwon a kol., bylo hodnoceno 42 pacientů s hepatocelulárním karcinomem o velikosti do 100 ml, který nebyl považován za vhodný k ošetření lokálními ablativními technikami nebo chirurgicky. Míra celkového přežití ve 3 letech bez lokální progresy v ozařovaném poli dosáhla 67,5 %. Autoři pozorovali signifikantní toxicitu pouze u jednoho pacienta, avšak v tomto případě se jednalo u úmrtí v důsledku poradiačního hepatálního selhání u pacienta s extrahepatální metastázou [120].

Andolino a kol. dospěli také k závěru, že SRT je vhodnou modalitou k překlenutí období před transplantací jater nebo jako definitivní léčba u pacientů s HCC. Autoři při mediánu doby sledování po léčbě 27 měsíců reportují ve 2 letech 90% míru lokální kontroly, 48% přežití bez progresy a 67% celkové přežití. U celkového počtu 60 pacientů nebyla pozorována toxicita grade 3 a vyšší.

Stereotaktická radioterapie se tak v indikaci léčby HCC zdá být vhodnou alternativou k lokálním ablačním technikám u pacientů, kde není indikována chirurgická resekce. Definitivní odpověď na tuto otázku však mohou přinést až prospektivní randomizované studie, zejména je potřeba zhodnotit vliv SRT na celkové přežití.

Neméně důležitou je indikace v radioterapii jaterních metastáz. Jednu z hlavních diagnóz, se kterými jsou asociovány solitární metastázy a oligometastázy jater, představuje metastatický kolorektální karcinom. Pacienti s mCRC s postižením jater jsou primárně indikováni k chirurgické resekcii jako metodě k ošetření jaterní metastázy/jaterních metastáz.

Stereotaktická radioterapie představuje jednu z ablativních nechirurgických metod. Její efektivita u subpopulace pacientů s jaterními metastázami byla studována v klinické studii fáze 2 v letech 1999 až 2003. Selektovaní pacienti splňovali následující kritéria: histologicky verifikovaný kolorektální karcinom, radikální resekce primárního ložiska nádoru, inoperabilní status dle posouzení zkušeného hepatobiliárního chirurga, nepřístupnost pro jinou lokální léčbu, velikost největší metastázy maximálně 6 cm s podmínkou viditelnosti na CT snímcích. Obecně byli akceptováni pacienti s 1 až 4 metastázami, nicméně v několika

případech to byli pacienti s větším počtem metastáz. Předpokladem byl dobrý výkonnostní stav pacientů 0-2 dle ECOG/WHO, absence podání chemoterapie do měsíce před zahájením radioterapie a absence symptomů spojených s metastatickým postižením kostí a mozku. Při samotném ozařování byl v protokolu studie povolen maximální pohyb jater v souvislosti s respiračními pohyby 10 mm. Klinický cílový objem zahrnoval objem tumoru spolu s hypervaskulárním lemem, na PTV byl lem potom zvětšen o 5 mm v předozadní rovině a o 10 mm v kraniokaudálním směru. Objem CTV byl zahrnut v 95% izodóze, objem PTV potom v izodóze o hodnotě 67 %. Dávka byla předepsána na hodnotu 45 Gy, rozdělených do 3 frakcí. Celkem bylo takto léčeno 64 pacientů s celkovým počtem 141 jaterních metastáz. Autoři reportují míru lokální kontroly ve 2 letech o hodnotě 86%, ve stejném období sledování bylo 19% pacientů bez známek lokální či vzdálené progresse. Celkové přežití po 2 letech dosáhlo 38%, po 5 letech potom 13%. Z celého souboru jeden pacient zemřel na jaterní selhání, jeden byl operován pro perforaci tlustého střeva a dva pacienti byli léčeni konzervativně pro duodenální vředy. Ostatní pozorované formy toxicity byly pouze mírného charakteru. SRT tedy i v této indikaci prokázala svou schopnost s vysokou pravděpodobností dosáhnout slibné míry lokální kontroly za cenu nízkého rizika těžších poradiačních reakcí [121]. Další dvě klinické studie fáze 2 v subpopulaci pacientů s mCRC a jaterními metastázami prokázaly efektivitu stereotaktické radioterapie s obdobnými hodnotami lokální kontroly (74 %, 91 %) a míry toxicity [122, 123].

1.7.5. Nádory jícnu

Nádory jícnu představují diagnózu s obecně špatnou prognózou, kde jsou možnosti v případě recidivy nádoru po trimodalitní léčbě (chemoradioterapie s chirurgickou resekci) značně omezené. Jednou z možností jak přistoupit k managementu lokální recidivy nádoru jícnu představuje právě stereotaktické ozáření, které díky prudkému spádu dávky záření mimo cílový objem umožňuje šetřit již ozářené OAR. V současné době se vědecké důkazy o efektivitě stereotaktické radioterapie pohybují na úrovni jednotlivých kazuistik. Jednu z takových prací prezentují autoři Russo a Rosen, ve které uvádějí pacienta věku 58 let s adenokarcinomem distálního jícnu, který podstoupil právě trimodalitní léčbu. O 4 roky

později u něj došlo k rozvoji symptomatické izolované lokální recidivy, která byla verifikována biopticky. Metastatické onemocnění vyloučilo indikované vyšetření PET-CT. Poté v dobrém výkonnostním stavu absolvoval stereotaktickou radioterapii v celkové ložiskové dávce 35 Gy rozdělené do 7 frakcí. Po 11 měsících se objevilo metastatické onemocnění, stále však bez známek lokální recidivy. Po reiradiaci nezaznamenali autoři u pacienta žádnou toxicitu grade I a výše. Dále je autory zmiňován fakt, že již po ukončení neoadjuvantní chemoradioterapie byly dosaženy limity OAR u jícnu a míchy. U prezentovaného pacienta byl tumor lokalizován distálně, autoři tak mohli při radioterapii ušetřit bronchiální strom, navíc jícen, který byl ozářen před operací byl již odstraněn. Tato práce je jedna z prvních, které analyzují stereotaktickou radioterapii v této indikaci. Vzhledem k dobrému paliativnímu efektu se zachováním kvality života s minimální toxicitou se jeví její využití jako velmi vhodné [124].

Další práci na úrovni souboru kazuistik je publikace, která zahrnuje dva pacienty s recidivou karcinomu jícnu v oblasti krčních lymfatických uzlin. Jedná se o pacienty s adenokarcinomem v jednom případě a spinocelulárním karcinomem v případě druhém. První pacient se spinocelulárním karcinomem absolvoval trimodalitní léčbu, přičemž u druhého pacienta s adenokarcinomem bylo od chirurgického výkonu upuštěno pro kompletní klinickou odpověď na PET-CT po neoadjuvantní chemoradioterapii a komorbiditě. U obou pacientů došlo k recidivě v oblasti krčních lymfatických uzlin, po primárním PET-CT s FDG bylo doplněno PET-CT s použitím fluorothymidinu, FLT-PET, vyšetření, které potvrdilo vysokou pravděpodobnost nádorového postižení příslušných lymfatických uzlin. Dva pacienti, muž a žena věku 62 a 57 let, absolvovali stereotaktickou radioterapii recidivy v 5 frakcích do celkové ložiskové dávky 30 Gy v případě pacienta po trimodalitní léčbě a 40 Gy u pacienta bez proběhlého chirurgického výkonu. V obou případech jsou pacienti v kompletní remisi a současně v průběhu sledování po léčbě nebyla zaznamenána signifikantní toxicita [125].

Obě zmiňované studie tak potvrzují velmi dobrou toleranci stereotaktické radioterapie u pacientů s recidivou karcinomu jícnu s minimálním rizikem poradiačních komplikací

při dodržení limitů na orgány v riziku. Současně potvrzují vysokou pravděpodobnost lokální kontroly.

Otázku dávkové tolerance jícnu při utilizaci stereotaktické radioterapie se zabývali autoři Nuytenns a kol., kteří analyzovali soubor 56 pacientů léčených stereotaktickou radioterapií v CLD 45-60 Gy ve 3-7 frakcích. Celkově se vyskytlo 5 jícnových poradiačních komplikací grade II, z čehož 4 byly časně, 1 pozdní. Analýza byla provedena v numerickém ekvivalentu 5 frakcí. Toxicita grade 3 a vyšší nebyla zaznamenána. Výsledkem analýzy jsou hodnoty maximálních dávek na oblast jícnu s 50% pravděpodobností rozvoje jícnové toxicity grade II a více, a sice jde o hodnoty dávky v 1cm³ 32,9 Gy a maximální bodové dávky 43,4 Gy [126].

Stereotaktická radioterapie se tak v této indikaci jeví jako ideální modalita s ohledem na kvalitu života pacientů, jelikož poskytuje lepší profil toxicity než chirurgická resekce či paliativní chemoterapie. Definitivní odpověď s ohledem na účinnost a profil toxicity nám ovšem přinesou až první výsledky prospektivních klinických studií.

1.7.6. Nádory hlavy a krku

Tyto nádory představují skupinu s velmi závažnou prognózou, kde radioterapie hraje v léčbě nezastupitelnou roli. Do skupiny pacientů, které můžeme považovat za potenciálně vhodné ke stereotaktické radioterapii patří pacienti s recidivou nádorů hlavy a krku v již ozářeném terénu u nichž operační výkon není indikován a v neposlední řadě pacienti s metastázou jiného primárního nádoru do oblasti hlavy a krku [125, 127].

Autoři Kress a kol. hodnotili celkem 85 pacientů s recidivou nádoru hlavy a krku s celkovým počtem 94 lézí, ozařovaných v období 2002 až 2011. Asi třetina absolvovala chirurgickou léčbu, 70% pacientů bylo v průběhu choroby léčeno systémovou léčbou. Medián období od původní radioterapie do zahájení SRT byl 32 měsíců, medián sledování po léčbě 17,3 měsíce. Medián celkového přežití dosáhl 8,6 měsíce, u subpopulace, která byla léčena s kurativním záměrem se jednalo až o 12,2 měsíce. Pozorovaná míra dvouletého celkového přežití byla 24 %, míra lokoregionální kontroly potom 28 %. Jako statisticky signifikantní

ukazatel, který byl asociovaný s lepším celkovým přežitím, se projevil interval mezi původní RT a SRT větší než 2 roky ($p=0,019$). Pouze u 3 pacientů byla zaznamenána akutní toxicita grade 3 a vyšší, 5 pacientů potom rozvinulo pozdní toxicitu grade 3 a vyšší. Populace byla ozařována dávkou, jejímž mediánem byla hodnota 30 Gy rozdělených do 5 frakcí. Autoři poukazují na nižší míru lokální kontroly oproti ostatním publikovaným studiím na toto téma a tento fakt zdůvodňují menší celkovou ložiskovou dávkou [128]. Stejně tak u pacientů ozařovaných dávkou 44 Gy je možno sledovat velmi dobrou toleranci léčby, bez výskytu toxicity grade 3 až 4 [129].

Otázku optimální dávky pro SRT rekurentních nádorů hlavy a krku zpracovali autoři Rwigema a kol. kteří retrospektivně hodnotili 96 pacientů s rekurentním spinocelulárním nádorem hlavy a krku po předchozí radioterapii. Sledované pacienty rozdělili do 4 skupin dle celkové předepsané dávky záření: první skupina 15-28 Gy, druhá 30-36 Gy, třetí 40 Gy a čtvrtá 44-50 Gy. Přičemž medián velikosti nádoru dosáhl hodnoty 24,3 cm³. Míra lokoregionální kontroly u hodnot 40-50 Gy dosáhla 41,1 % ve třech letech, zatímco u dávek v rozsahu 15 až 36 Gy se jednalo o 15,9 % ($p=0,02$). Autoři prokázali, že celková dávka a velikost tumoru jsou hlavní prediktory míry lokoregionální kontroly, jako hodnotu cut-off vyhodnotili objem 25 cm³. U objemu GTV \leq 25 cm³ dosáhla míra lokoregionální kontroly 32 měsíců oproti 12 měsícům u nádorů s GTV >25 cm³ [130].

Dalším signifikantním faktorem predikujícím toxicitu je lokalita recidivy nádoru hlavy a krku, nejvyšší riziko toxicity představuje lokalita laryngu a hypofaryngu, kde je vhodné využití tvorby konformnějších plánů, naopak nejnižší riziko představuje recidiva v lymfatických uzlinách [131].

Otázku kombinace stereotaktické radioterapie spolu s cílenou léčbou cetuximabem u pacientů s recidivou nádoru hlavy a krku posuzovali Lartigau a kol., kteří hodnotili efekt reiradiace stereotaktickou radioterapií u 56 pacientů. Průměrná doba od předchozí radioterapie k stereotaktické radioterapii byla 38 měsíců. U 41 pacientů pozorovali kožní formu toxicity radioterapie. Ve 3 měsících byla míra léčebné odpovědi 58,4 % (95% CI, 43,2–72,4 %), míra celkového přežití v jednom roce potom dosáhla 47,5 % (95% CI, 30,8–62,4 %).

Na základě doposud publikovaných dat lze říci, že stereotaktická radioterapie představuje vhodnou a bezpečnou léčebnou modalitu u pacientů s rekurentním nádorem hlavy a krku [132].

1.7.7. Nádory kostí

Dominující formu nádorů kostí představují sekundární nádory, nejčastěji se jedná o karcinom prostaty, karcinomy plic a prsu [133]. Léčba kostních metastáz zahrnuje řadu modalit, které musíme mnohdy kombinovat k dosažení optimálního výsledku. Většinou volíme adekvátní analgoterapii s pomocí medikamentů, ze systémové léčby můžeme využít chemoterapie, cílené léčby, hormonální léčby a inhibitorů osteoklastů. Adekvátního analgetického efektu docílíme také využitím analgetické radioterapie, v jedné nebo několika, většinou jedné až deseti frakcích. U pacientů s míšní kompresí nebo nestabilitou páteře v důsledku metastatického postižení páteře kombinujeme metody chirurgie a radioterapie.

Stereotaktická radioterapie nachází uplatnění nejčastěji u symptomatických kostních metastáz, kde je doposud standardem konvenční radioterapie. Doposud nebyla publikována data, která by přímo srovnávala účinnost stereotaktické radioterapie s konvenční zevní radioterapií.

Dle současných doporučených postupů představuje SRT modalitu, která je vhodná u pacientů, kteří mají perzistující nebo rekurentní symptomatické kostní metastázy [134].

Zdá se, že SRT by mohla být zejména preferována u malignit, které jsou považovány za relativně radiorezistentní (melanom, renální karcinom). U této skupiny je možné dosáhnout vysoké míry lokální kontroly s adekvátním dlouhodobým analgetickým efektem, navíc i u pacientů, kteří již konvenční analgetickou radioterapii absolvovali [135].

Specifickou skupinu představují pacienti se syndromem míšní komprese, kde u tumorů radiosenzitivních je možné využít konvenční zevní radioterapii, ta je v dlouhodobém horizontu spojena se suboptimálními výsledky, ovšem u nádorů radiorezistentních je lepší provést chirurgickou dekompresi a s následným stereotaktickým ozářením. Vzhledem ke zlepšujícím se možnostem systémové léčby je žádoucí dosažení vyšší biologické ekvivalentní dávky v ozařovaném tumoru. Právě kombinace chirurgie se SRT přináší dlouhodobý efekt v lokální kontrole se snížením rizika recidivy míšní komprese v daném místě [136]. Jednou z obav rutinního zavedení stereotaktické radioterapie jako primární léčebné metody symptomatických kostních metastáz představuje riziko rozvoje poradiační kompresivní fraktury ozařované části páteře. Autoři Sahgal a kol. zkoumali tuto otázku v retrospektivní analýze, která zahrnovala celkem 252 pacientů s celkovým počtem 410 míšních segmentů, kteří absolvovali stereotaktickou radioterapii. Primárním cílovým ukazatelem byl rozvoj kompresivní fraktury obratle (nová nebo progresse již preexistující). Z prediktivních faktorů byl sledován tzv. skórovací systém neoplastické míšní instability (SINS). U 14 % ozařovaných segmentů došlo k rozvoji nové fraktury nebo progresi preexistující. Medián doby do události byl 2,46 měsíce, přičemž k 65 % událostí došlo do 4 měsíců. Z této analýzy vyplývají 4 signifikantní prediktory rizika rozvoje kompresivní fraktury - 20 a více Gy na frakci, již preexistující kompresivní fraktura obratle, osteolytická povaha tumoru a páteřní deformita [137]. Optimální jednotlivá dávka pro stereotaktickou radioterapii, která je spojena s nízkým rizikem rozvoje kompresivní zlomeniny, se pohybuje v rozmezí 16-18 Gy [138].

1.7.8. Nádory retroperitonea

Do této skupiny náleží mimo jiné nádory pankreatu, které patří mezi malignity s nejhorší prognózou. Základním kamenem terapie tohoto onemocnění je chirurgická resekce. U nádorů inoperabilních je snahou docílit down-stagingu tumoru do té míry, aby se tumor stal resekabilním. Jednu z možností představuje kromě chemoterapie využití stereotaktické radioterapie. Doposud však nebyla publikována data z prospektivních studií, která by stereotaktickou radioterapii srovnávala s konvenční normofracionovanou zevní radioterapií [139]. Stereotaktická radioterapie umožňuje docílit vysoké míry lokální kontroly u inoperabilních či hraničně operabilních nádorů slinivky břišní, zároveň tak dává prostor pro potenciální R0 resekci. V retrospektivní analýze 73 pacientů autorů Chuonga a kol. absolvovali pacienti po indukční chemoterapii SRT pro lokálně pokročilý nebo hraničně operabilní karcinom pankreatu. Medián dávky byl 35 Gy na oblast vaskulární invaze a 25 Gy na zbývající porci tumoru. Po 4 týdnech byli pacienti přešetřeni, u resekabilních byl proveden chirurgický výkon. Celkově 56 % pacientů ze skupiny hraničně resekabilních podstoupili chirurgický výkon s dosažením R0 resekce u 97 %. Pacienti, kteří resekční výkon podstoupili měli signifikantně delší přežití, než skupina bez resekce (19,3 vs 12,3 měsíce; $P=0,03$). Ovšem i u neresekované skupiny byla míra lokální kontroly v 1 roce 81 %. Celková míra akutní a pozdní toxicity grade 3 a vyšší byla nízká, 5,3 %. Stereotaktická radioterapie tak může umožnit bezpečného dosažení vyššího počtu operabilních nádorů [140].

Oblast retroperitonea představuje lokalitu, kde je nezbytné zohlednit vliv dechových pohybů na přesnost ozáření. Riziko představuje zejména akutní a pozdní gastrointestinální toxicita, která nebyla v řadě studií pozorována na úrovni grade 2 a vyšší, v jiných se však jednalo o toxicitu grade 4 [141, 142].

Mnoho studií se však značně liší v pozorovaném efektu stereotaktické radioterapie u této skupiny pacientů. Autoři Hoyer a kol. ve studii fáze 2 pozorovali u celkově 22 analyzovaných pacientů s lokálně pokročilým a neresekovatelným karcinomem pankreatu poměrně nepříznivý efekt SRT. Pouze u dvou pacientů zaznamenali parciální odpověď, u zbytku nedošlo ke změně nebo dokonce až k progresi nádoru. Aplikovaná dávka byla v tomto případě 45 Gy ve 3 frakcích. Stejně tak zaznamenali autoři smíšené výsledky stran toxicity,

kdy se u 4 pacientů rozvinula těžká mukozitida nebo vřed žaludku a duodena. Autoři tak považují výsledek za neakceptovatelný stran toxicity a pochybného paliativního efektu, a tak nepovažují SRT za vhodnou v indikaci lokálně pokročilého karcinomu pankreatu [143].

Výsledky dalších prací se různí, společným jmenovatelem je však u části pacientů se vyskytující signifikantní gastrointestinální morbidita jako nežádoucí účinek SRT. Pokud zohledníme tento fakt, tak SRT umožňuje dosáhnout vysoké míry lokální kontroly i u karcinomu pankreatu. Hlavním podkladem mortality v naprosté většině případů na karcinom pankreatu ale zůstávají vzdálené metastázy [144].

Oblast retroperitonea bývá dále místem výskytu oligometastatického nádorového onemocnění, nejčastěji v podobě uzlinového postižení. Možnosti k ošetření této oblasti byly dříve značně omezené, využití chemoterapie či konvenční zevní radioterapie cílilo na paliativní efekt. Stereotaktická radioterapie umožňuje cílené ozáření uzlinového metastatického postižení peritonea s vysokou mírou lokální kontroly napříč histologiemi s minimálním rizikem výskytu signifikantní toxicity, jak s paliativním cílem, tak i s cílem kurativním [145].

2. Cíle práce

Záměrem dizertační práce je retrospektivní analýza souboru pacientů léčených technikou stereotaktické radioterapie ve FN Olomouc od zavedení této techniky do klinické praxe na tomto pracovišti.

Hlavní cíl práce představuje vyhodnocení efektivity ve smyslu dosažení lokální kontroly ozařovaného nádorového onemocnění u jednotlivých ozařovaných oblastí, posouzení přežití bez progresu nádorového onemocnění a v neposlední řadě zhodnocení celkového přežití pacientů. Dalším cílem je zhodnocení míry akutní a pozdní toxicity po absolvované SRT, a s tím související zhodnocení bezpečnosti této techniky. V případě výskytu závažné toxicity je snahou analyzovat možnou příčinu a zhodnotit faktory, které se na jejím rozvoji podílely.

Součástí práce je dále analýza intrafrakčních pohybů pacientů na podkladě provedeného cone-beam CT po každé dílčí frakci. Cílem této části práce je vyhodnotit účinnost imobilizace vzhledem k pozorovaným pohybům pacientů a posoudit, zda je dostatečná jak v případě neinvazivní imobilizace pacientů s mozkovými nádory, tak u extrakraniální stereotaktické radioterapie (SBRT). Tato data by měly vést k tvorbě institucionálních standardů pro bezpečnost lemy.

3. Metodika

Do analyzovaného souboru bylo zařazeno celkem 110 pacientů, kteří byli od počátku roku 2014 léčeni technikou stereotaktické radioterapie na Onkologické klinice FNOL. V analýze jsou zahrnuti všichni pacienti, u nichž došlo k ukončení radioterapie do konce roku 2017. Všechny časově závislé analyzované epidemiologické údaje byly vyhodnoceny k datu 1.1.2018.

Z hlediska využitých epidemiologických ukazatelů je soubor rozdělen do několika částí dle ozařovaných oblastí. První skupinu představují mozkové metastázy, u nichž byli využity odlišné analyzované parametry. Z primárních časových epidemiologických ukazatelů to jsou celkové přežití (OS) v měsících a dále doba přežití bez progresu (PFS) také v měsících. Specifické ukazatele v této skupině představují počet mozkových metastáz v době zahájení radioterapie, celkový objem ozařovaných metastáz a maximální dávka v PTV v Gy, přičemž tyto hodnoty byly získány z plánovacího softwaru. Hodnota celkového objemu ozařovaných metastáz byla počítána jako objem konturovaného GTV. Dosažené výsledky celkového přežití byly porovnány s očekávaným mediánem celkového přežití, jehož výpočet je dostupný s pomocí webového kalkulátoru využívající data z prognostické analýzy DS-GPA, <http://brainmetgpa.com> [49]. U každého pacienta byla také určena prognostická skupina dle RPA analýzy [47].

U ostatních skupin oblastí pacientů léčených SRT byl kromě PFS a OS sledován ukazatel lokálního PFS, čas přežití bez lokální progresu. Tento ukazatel byl zvolen pro demonstraci rozdílu mezi lokální kontrolou a kontrolou nádorového onemocnění mimo ozařovaný objem. Pro krátký follow-up u části pacientů bylo problematické využití parametru lokální kontroly (LC) v 1 roce od zahájení léčby.

Skupiny, u kterých byly posuzovány oblasti metastatického postižení, zahrnují údaj o histologii primárního nádoru.

Napříč ozařovanými oblastmi byl analyzován údaj věku, pohlaví, počtu frakcí, celkové ložiskové dávky, dávky na frakci. Dále byla u pacientů sledována a vyhodnocena přítomnost a míra toxicity radioterapie, jak akutní, tak chronické.

Všichni pacienti po proběhlé SRT byli kontrolováni stran akutní toxicity radioterapie po 1 měsíci a po 3 měsících po ukončení radioterapie, stran chronické toxicity bez specificky časově určeného sledování v rámci následných kontrol.

Míra toxicity byla hodnocena dle škály CTCAE ve verzi 4,03 (https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf).

Doba celkového přežití, doba přežití bez progresu nádoru i doba přežití bez lokální progresu je znázorněna formou Kaplan-Meierovy křivky.

V analýze intrafrakčních pohybů byla vyhodnocena z uložených měření odchylka posunu a rotace dle CBCT, které bylo provedeno po každé dílčí frakci. Celkově bylo v rámci jedné frakce analyzováno 6 údajů charakterizujících intrafrakční pohyb. Tyto údaje zahrnují odchylku posunu a rotace v osách x, y i z. Pro každou osu posunu i rotace všech frakcí stereotaktické radioterapie byl zpracován medián odchylky z dostupných analyzovaných údajů. Pro přesnější reprezentaci rozsahu intrafrakčních pohybů jsou intervaly spolehlivosti kalkulovány na hodnotu 99 %. Z technických důvodů se nepodařilo u části pacientů ozařovaných na počátku roku 2014 získat uložené korekce CBCT po dílčích frakcích stereotaktické radioterapie.

Statistická analýza byla vypracována s pomocí volně dostupného softwaru R z Projektu R (www.r-project.org).

4. Výsledky

V celém analyzovaném souboru je většinově zastoupena mužská populace (60 %), ženské části připadá 40 %. Z hlediska věkového rozložení spadá největší část pacientů do rozmezí 61-70 let, ovšem nemalou část tvoří i pacienti nad 80 let (22 pacientů), z nichž převážná část z podskupiny primárních nádorů plic. Co se týče ozařovaných oblastí obsahuje soubor největší počet pacientů s mozkovými metastázami, dále jsou to primární a sekundární nádory plic. V menší míře jsou potom zastoupeny jaterní metastázy, recidivy mozkových nádorů, nádory pankreatu, retroperitonea a další vybrané oblasti.

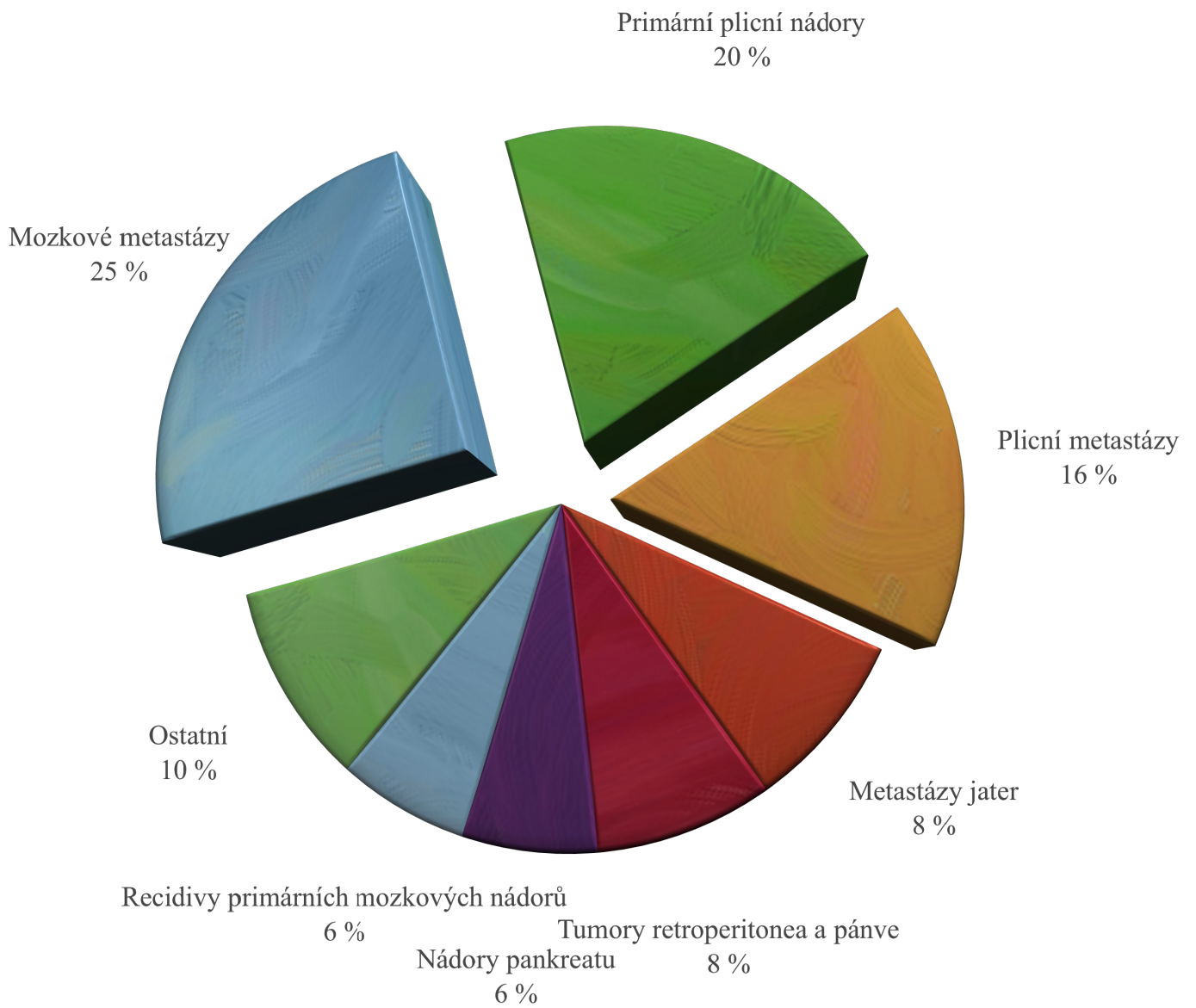
Stereotaktická radioterapie pacientů v souboru probíhala na lineárním urychlovači Elekta Synergy (Elekta Instrument AB Stockholm, Švédsko) s využitím techniky VMAT, s použitím plánovacího systému Monaco (Elekta Instrument AB Stockholm, Švédsko) s výpočetním algoritmem Monte Carlo. U všech pacientů bylo použito záření o energii 6 MV.

Tabulka číslo 7 obsahuje základní charakteristiku analyzovaného souboru z hlediska rozložení stran pohlaví, věku, ozařovaných oblastí i údaje o dávkách a frakcionačním režimu napříč souborem. Poměrné zastoupení jednotlivých ozařovaných skupin je dále znázorněno v koláčovém grafu č. 1.

Výsledné hodnoty intrafrakčních pohybů jsou zpracovány pro celý soubor pacientů a dále dle dílčích ozařovaných oblastí. Na základě výsledků je snahou určit zda zvolené způsoby imobilizačních technik odpovídají předpokládané přesnosti a zda jsou dostatečné pro zohlednění intrafrakčních pohybů. Optimálně lze na základě zpracovaných dat stanovit institucionální doporučení pro lemy na PTV s ohledem na intrafrakční pohyby.

Charakteristika souboru	Počet (%)
Věk	medián 68 let (rozmezí 26-92)
Pohlaví	
Muž	67 (60 %)
Žena	44 (40 %)
Věkové rozmezí	
<50 let	11 (9,9 %)
51-60 let	18 (16,2 %)
61-70 let	39 (35,1 %)
71-79 let	21 (18,9 %)
>80 let	22 (19,8 %)
Ozařovaná oblast	
Mozkové metastázy	28 (25,2 %)
Primární plicní nádory	21 (18,9 %)
Plicní metastázy	18 (16,2 %)
Nádory retroperitonea a pánve	10 (9 %)
Jaterní metastázy	9 (8,1 %)
Recidivy primárních mozkových nádorů	7 (6,3 %)
Nádory pankreatu	7 (6,3 %)
Kostní metastázy	3 (2,7%)
Nádory jícnu	2 (1,8 %)
Nádory hypofýzy	2 (1,8 %)
Nádory štítné žlázy	1 (0,9 %)
Nádory prostaty	1 (0,9 %)
Nádory ledvinné pánvičky a močovodu	1 (0,9 %)
Celková ložisková dávka (Gy)	medián 35 (rozmezí 16-60)
Dávka na frakci (Gy)	medián 8 (rozmezí 6-20)
Počet frakcí	medián 5 (rozmezí 1-6)

Tabulka č. 7 - Základní charakteristika souboru pacientů léčených SRT



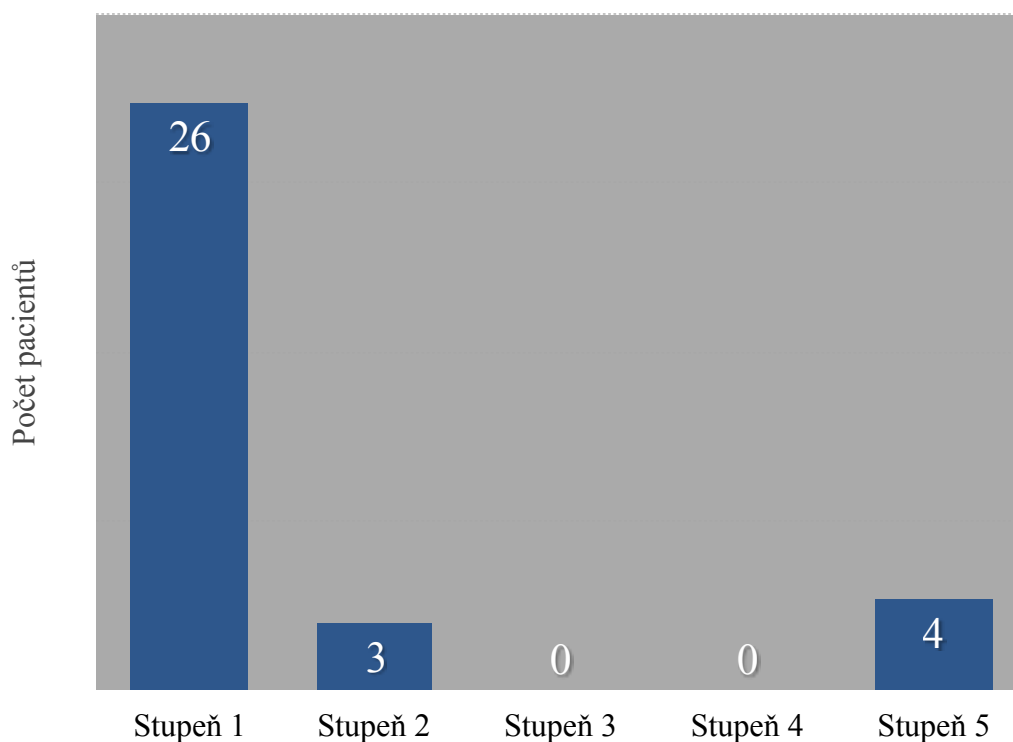
Graf č. 1 - zastoupení jednotlivých skupin pacientů ozařovaných SRT

Důležitou součástí analýzy představuje vyhodnocení toxicity stereotaktické radioterapie.

U většiny pacientů nedošlo k rozvoji žádné akutní či chronické toxicity stereotaktické radioterapie. Převážná část pozorované toxicity byla mírná (grade 1 a 2 dle CTCAE). Případy těžké toxicity ve formě úmrtí se vyskytly pouze ve skupině pacientů s mozkovými metastázami.

Individuální případy výskytu toxicity jsou rozebrány v příslušných kapitolách dle ozařované oblasti a dále v diskuzi.

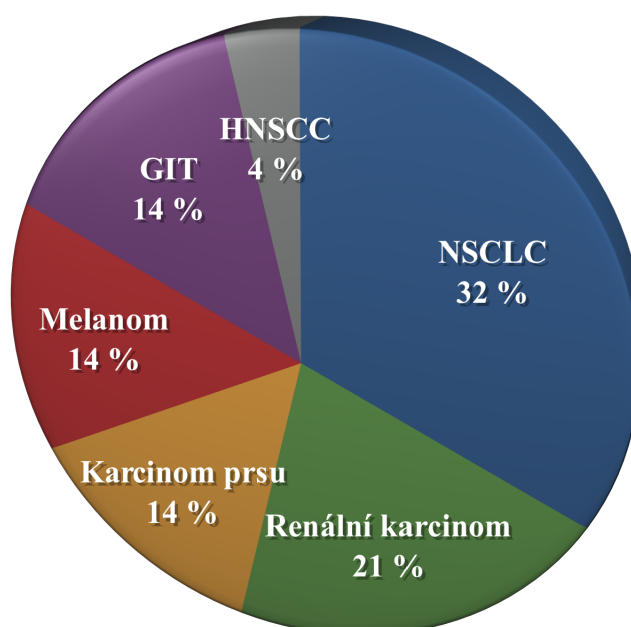
Početné zastoupení pacientů dle stupně závažnosti pozorované toxicity je znázorněno sloupcovým grafem č. 2. Konkrétní typy toxicity jsou uvedeny v kapitolách dle ozařovaných oblastí.



Graf č. 2 - Stupeň toxicity dle CTCAE

4.1. Mozkové metastázy

Skupina pacientů s mozkovými metastázami představuje značně heterogenní část souboru, jak z hlediska počtu, histologie a umístění metastáz, tak s ohledem na využitý režim frakcionace a celkovou ložiskovou dávku. Poměrné zastoupení dle histologie jednotlivých primárních nádorů z celkového počtu 28 analyzovaných pacientů s mozkovými metastázami je znázorněno na grafu č. 3. Nejčastější diagnózy představují nemalobuněčné karcinomy plic, renální karcinom, karcinom prsu a melanom. Shodně jsou dále zastoupeny malignity gastrointestinálního traktu.



Graf č. 3 - poměrné zastoupení mozkových metastáz dle histologie

Z hlediska počtu ozařovaných metastáz se v naprosté většině jedná o oligometastatické postižení, s číselným rozmezím 1-4 lézí.

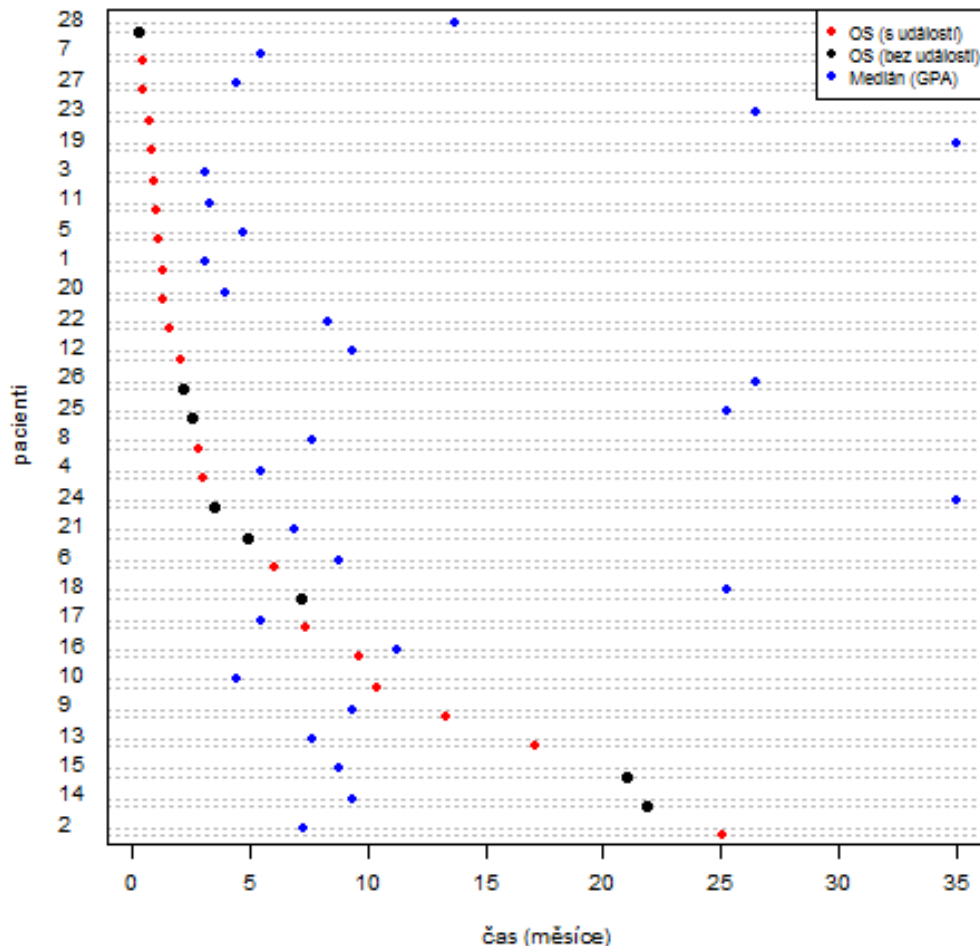
Přehled charakteristiky části pacientů s mozkovými metastázami poskytuje tabulka č. 8.

Pacienti s mozgovými metastázami (n=28), p=0,05	Počet (%)
Věk	medián 65 let (rozmezí 27-78)
Pohlaví	
Muž	17 (60,7 %)
Žena	11 (39,3 %)
Počet mozkových metastáz	medián 2 (rozmezí 1-11)
Objem ozařovaných metastáz (cm ³)	medián 4,4 (95% CI, 2-6,615), (rozmezí 0,1-26,77)
GPA index skóre	medián 3 (rozmezí 0-4)
Očekávaný mOS dle GPA (měsíce)	medián 8 (rozmezí 3,1-35)
Maximální dávka (Gy)	medián 33,2 (rozmezí 26,4-64,8)
Celková ložisková dávka (Gy)	medián 24 (rozmezí 16-36)
Dávka na frakci (Gy)	medián 8 (rozmezí 6-20)
Počet frakcí	medián 3 (rozmezí 1-5)
Toxicita dle CTCAE	
Grade 1	2 (7,1 %)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 5	4 (14,3 %)
Celkové přežití, OS (měsíce)	medián 6 (95% CI, 1,6-17,1)
Přežití bez progresu, PFS (měsíce)	medián 2,8 (95% CI, 1,3-9,6)

Tabulka č. 8 - Charakteristika pacientů s mozgovými metastázami ozařovaných SRT

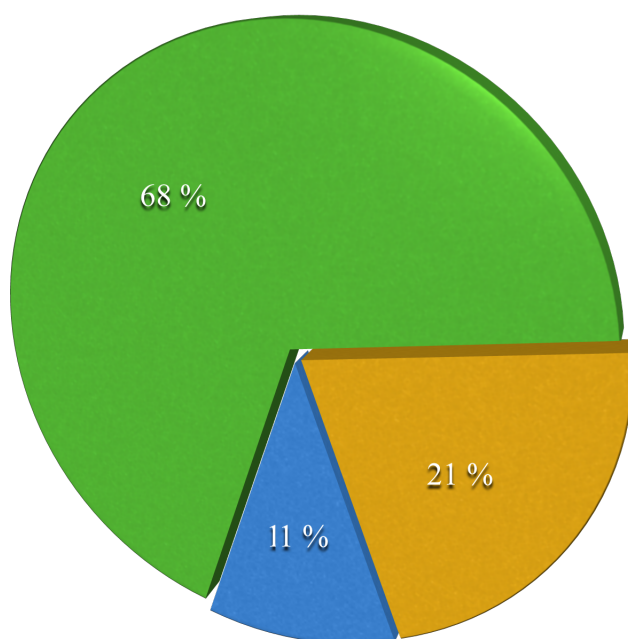
Každému pacientovi ozařovanému SRT s mozkovými metastázami byl retrospektivně na základě určených signifikantních prognostických faktorů vypočítán index GPA analýzy. Z této hodnoty potom vyplývající údaj o předpokládaném přežití pacienta dle mediánu celkového přežití z analýzy. Pozorované přežití jsme srovnali s očekávaným údajem, srovnání pro každého pacienta je znázorněno plavečným grafem č. 4. Odlišnou barvou jsou znázorněni pacienti, u kterých ještě nedošlo v době uzavření sledování souboru ke sledované události, t.j. úmrtí.

Kromě GPA indexu jsme u pacientů stanovili starší index RPA, který ovšem nezohledňuje odlišnosti v histologii mozkových metastáz, viz graf č. 5.



Graf č. 4 - Srovnání pozorovaného přežití s předpokládaným dle GPA skóre

● 1 ● 2 ● 3

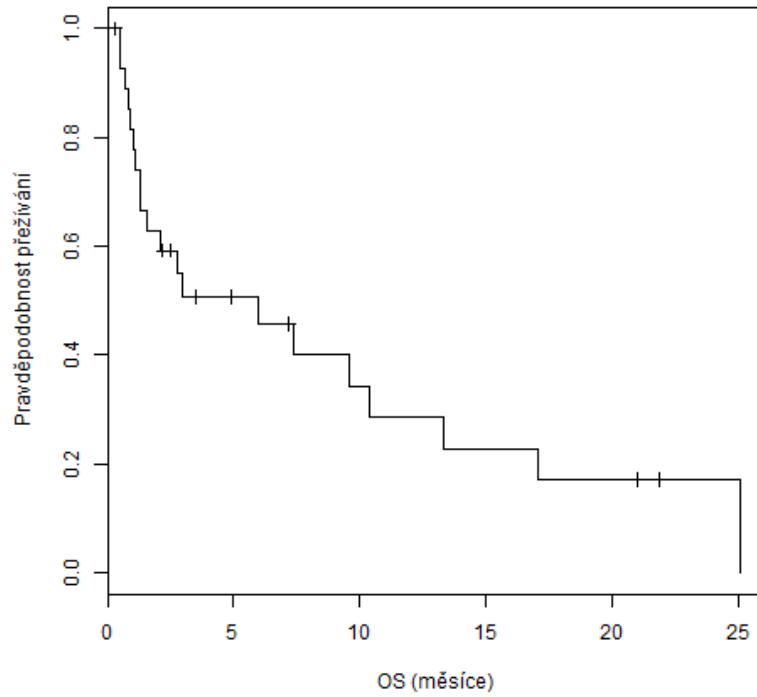


Graf č. 5 - Rozložení dle hodnoty RPA indexu

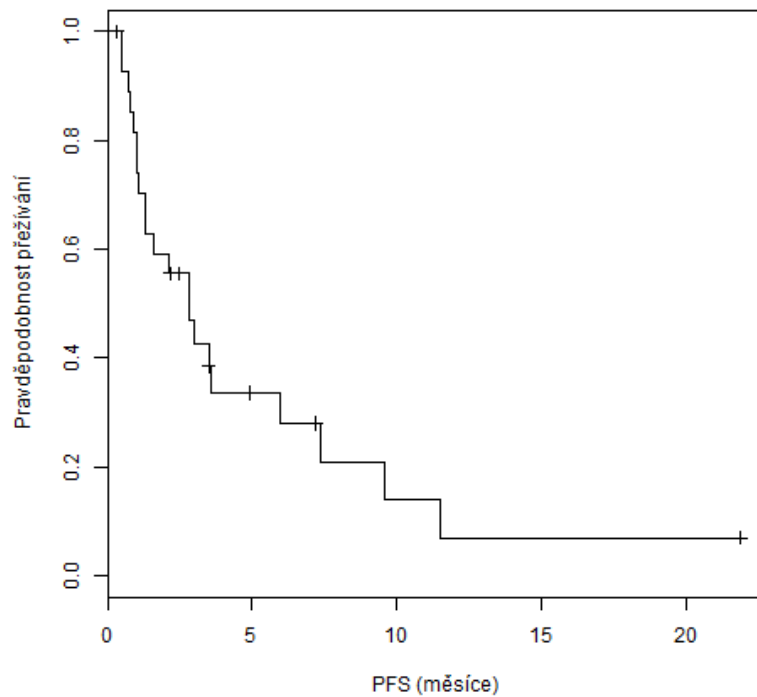
Stereotaktická radioterapie mozkových metastáz probíhala frakcionovaně ve třech frakcích s mediánem CLD 24 Gy o dávce na frakci 8 Gy.

Z hlediska toxicity došlo v této skupině ke 4 událostem, které byly v celkové analýze hodnoceny jako akutní toxicita grade 5 dle skórovacího systému CTCAE ve verzi 4,03. Ve skupině pacientů, u kterých došlo k toxicitě hodnocené jako grade 5, nejsou zahrnuti pacienti, u kterých došlo k úmrtí z prokazatelné příčiny progresu jiných než ozařovaných metastáz nebo v důsledku progresu extrakraniálního nádorového onemocnění.

Grafy č. 6 a 7 znázorňují celkové přežití a přežití bez progresu pacientů s mozkovými metastázami po SRT.



Graf č. 6 - Kaplan-Meierova křivka celkového přežití pacientů s mozgovými metastázami po SRT



Graf č. 7 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu pacientů s mozgovými metastázami po SRT

4.2. Primární plicní karcinomy

V tomto případě se jedná o poměrně homogenní skupinu pacientů s primárními malignitami plic. Souhrnná charakteristika této části souboru je uvedena v tabulce č. 9.

Pacienti s plicními karcinomy (n=21), p=0,05	Počet (%)
Věk	medián 77 let (rozmezí 26-87)
Pohlaví	
Muž	18 (85,7 %)
Žena	3 (14,3 %)
Celková ložisková dávka (Gy)	medián 50 (rozmezí 40-60)
Dávka na frakci (Gy)	medián 10 (rozmezí 8-20)
Počet frakcí	medián 5 (rozmezí 3-5)
Toxicita dle CTCAE	
Grade 1	5 (23,8 %)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 5	0
Celkové přežití, OS (měsíce)	medián nebyl dosažen (95% CI, 16-NA)
Přežití bez progresu, PFS (měsíce)	medián 16 (95% CI, 11,5-NA)
Přežití bez lokální progresu, lokální PFS (měsíce)	medián nebyl dosažen (95% CI, 14,6-NA)
Míra lokální kontroly	90,5 %

Tabulka č. 9 - Charakteristika pacientů s primárními karcinomy plic

Charakteristickým rysem této skupiny je vysoká hodnota mediánu věku pacientů (77 let), kdy 9 pacientů z celkového počtu 21 pacientů bylo starších 80 let.

Klíčovým sledovaným výsledným ukazatelem je v tomto případě čas přežití bez lokální progresy a míra lokální kontroly, jelikož převážná většina pacientů byla léčena pro primární plicní karcinom stádia I nebo II.

Stupeň pozorované toxicity odpovídá maximálně hodnotě grade I dle CTCAE. Toxicita jako taková se vyskytla u 5 pacientů (23,8 %). Poměrné zastoupení jednotlivých typů toxicity znázorňuje koláčový graf č. 8.

● Nechutenství ● Kašel ● Pneumonitida ● Bolesti zad ● Dušnost

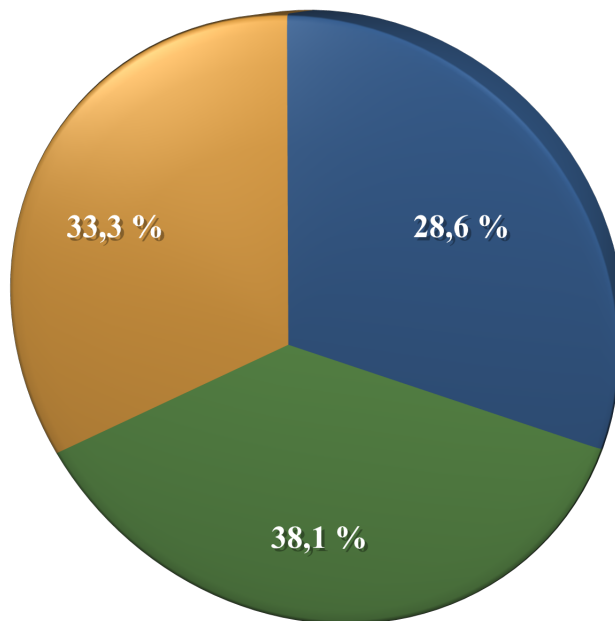


Graf č. 8 - Počet pacientů a typy toxicity grade I dle CTCAE u primárních karcinomů plic

Lokální progresy byla zaznamenána pouze u dvou pacientů. V jednom případě šlo o pacienta, který absolvoval stereotaktickou radioterapii na oblast mediastinálních uzlin. Zbývající část pacientů byla ozařována na oblast primárního tumoru v části plicního parenchymu.

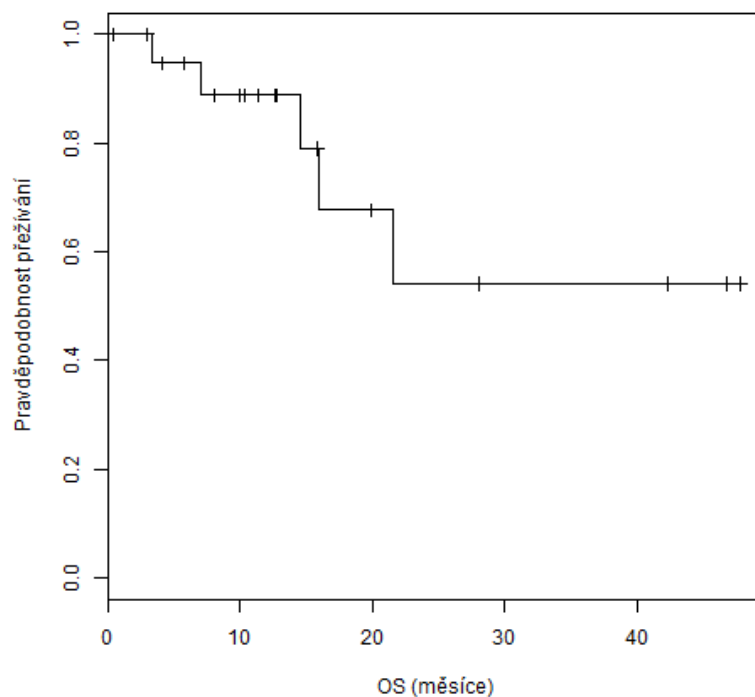
Koláčový graf č. 9 znázorňuje procentuální zastoupení histologie plicních karcinomů v analyzovaném souboru, v jednom případě byl ozařován adenokarcinom s lepidickým způsobem růstu.

● Histologicky neverifikovaný ● Spinocelulární karcinom
● Adenokarcinom

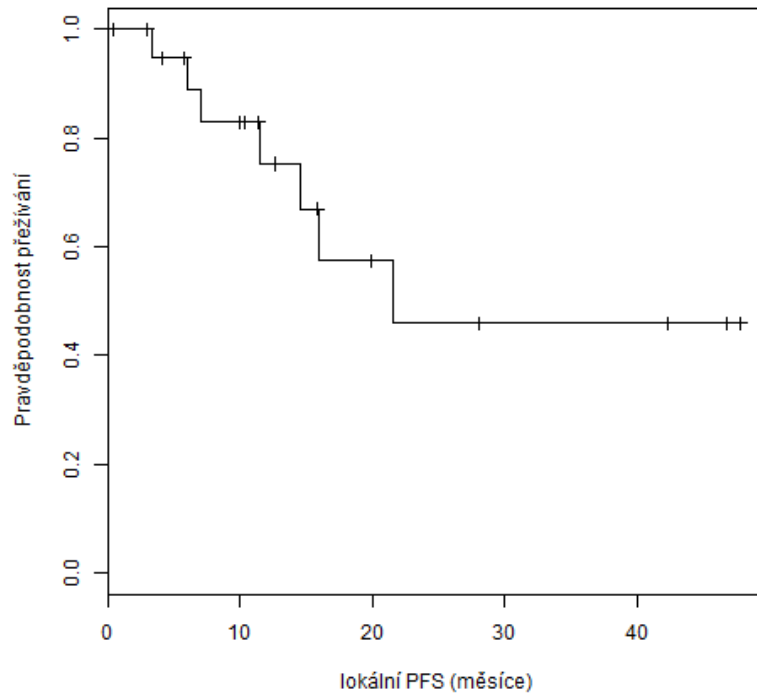


Graf č. 9 - Procentuální zastoupení histologií primárních karcinomů plic

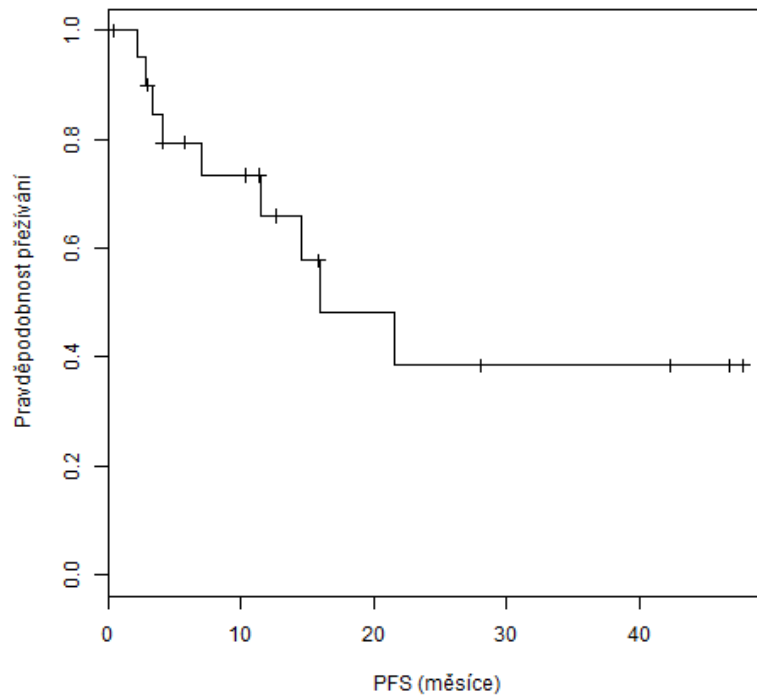
Grafy č. 10, 11 a 12 znázorňují celkové přežití (OS), přežití bez lokální progresy (lokální PFS) a přežití bez progresy (PFS).



Graf č. 10 - Kaplan-Meierova křivka celkového přežití pacientů s primárními plicními karcinomy



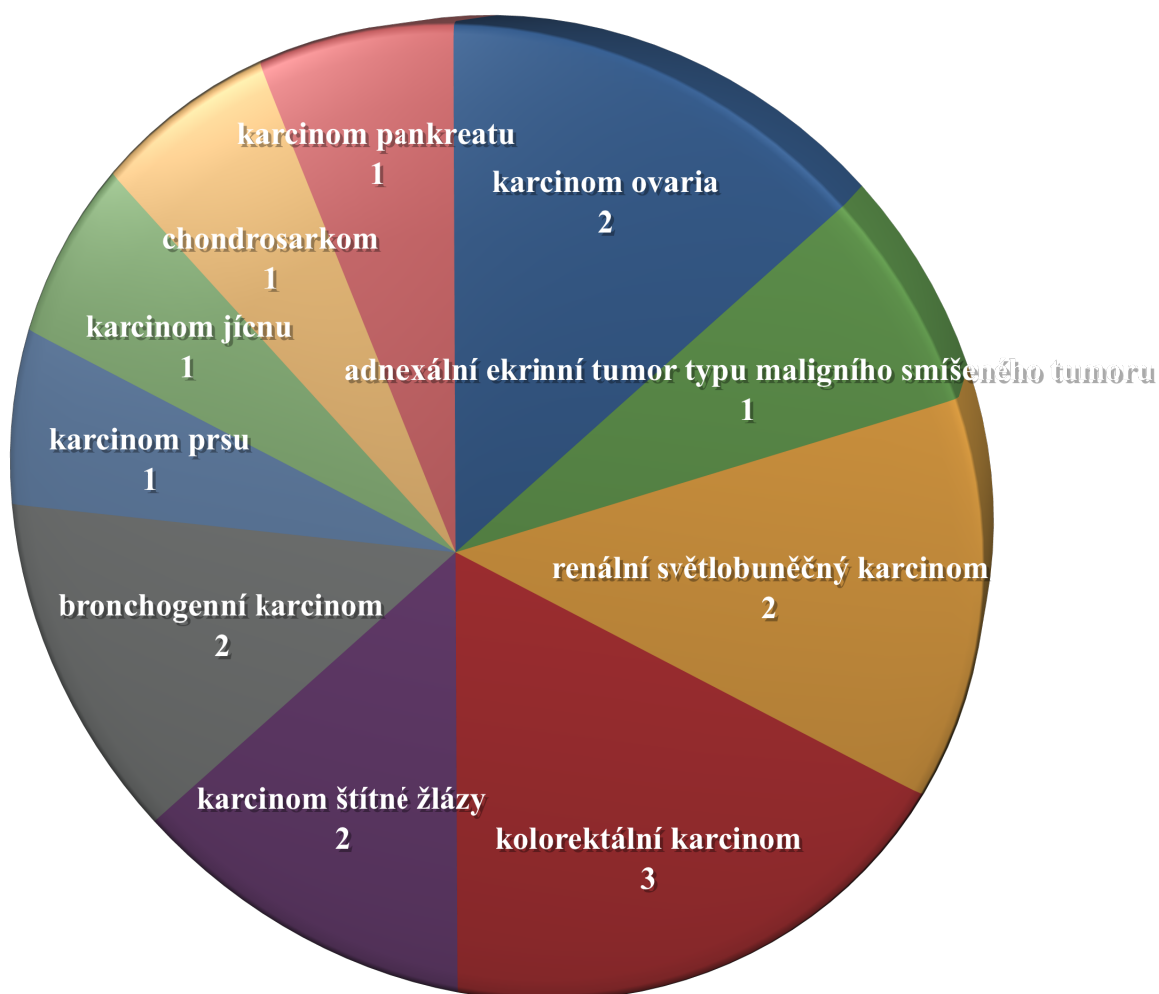
Graf č. 11 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez lokální progresy pacientů s primárními plicními karcinomy



Graf č. 12 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresy pacientů s primárními plicními karcinomy

4.3. Metastázy plic

Skupina sekundárních nádorů plic zahrnuje širokou škálu primárních malignit, které jsou znázorněny na koláčovém grafu č. 13. Ve zpracovaném souboru jsme nezaznamenali žádnou dominantní histologii primárních nádorů, které metastázovaly do plic. Nejčastější zastoupení představují 3 pacienti s metastatickým kolorektálním karcinomem.



Graf č. 13 - Zastoupení primárních malignit u pacientů s plicními metastázami

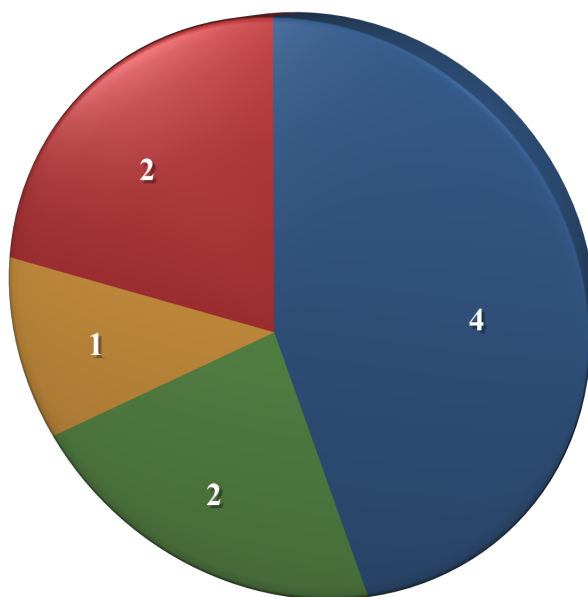
Tabulka č. 10 shrnuje základní charakteristiku pacientů s metastázami plic.

Pacienti s metastázami plic (n=18), p=0,05	Počet (%)
Věk	medián 69 let (rozmezí 51-83)
Pohlaví	
Muž	7 (38,9 %)
Žena	11 (61,1 %)
Celková ložisková dávka (Gy)	medián 50 (rozmezí 30-50)
Dávka na frakci (Gy)	medián 10 (rozmezí 6-16)
Počet frakcí	medián 5 (rozmezí 3-5)
Toxicita dle CTCAE	
Grade 1	6 (33,3 %)
Grade 2	0
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 5	0
Celkové přežití, OS (měsíce)	medián 30 (95% CI, 17,6-NA)
Přežití bez progresu, PFS (měsíce)	medián 6 (95% CI, 4,6-NA)
Přežití bez lokální progresu, lokální PFS (měsíce)	medián 17,4 (95% CI, 7,7-NA)
Lokální kontrola	66,6 %

Tabulka č. 10 - Charakteristika pacientů s plicními metastázami ozařovaných SRT

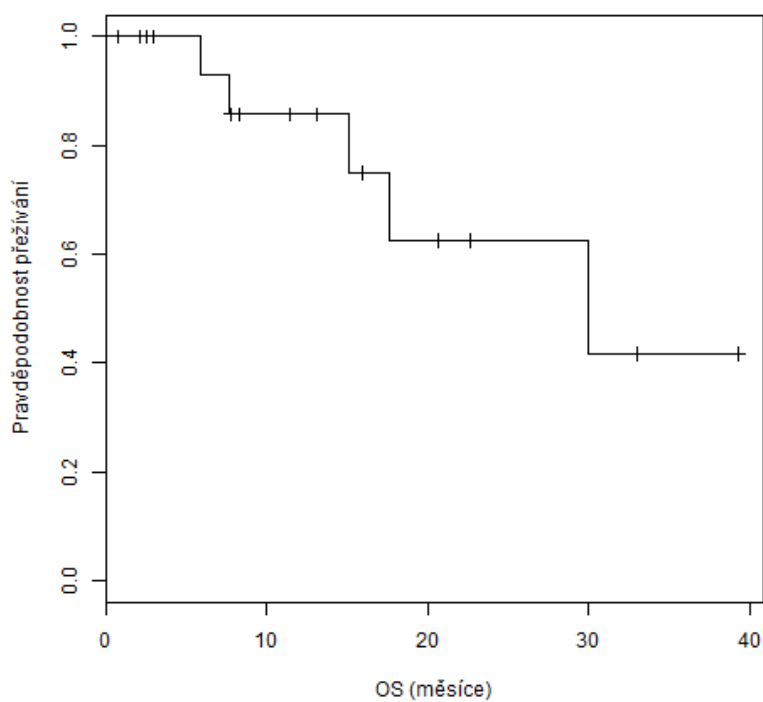
Pozorovaná toxicita u třetiny pacientů dosáhla maximálně 1. stupně závažnosti dle CTCAE. Zastoupení jednotlivých typů toxicity je znázorněno na grafu č. 14. U pacientů s metastázami plic byla nejčastěji pozorována toxicita v podobě dušnosti. Tato toxicita byla hodnocena jako poradiační pneumonitida grade 1 ve dvou případech, kde byl zaznamenán radiologický korelát klinických obtíží pacientů.

● dušnost ● kašel ● bolesti hrudníku ● pneumonitis

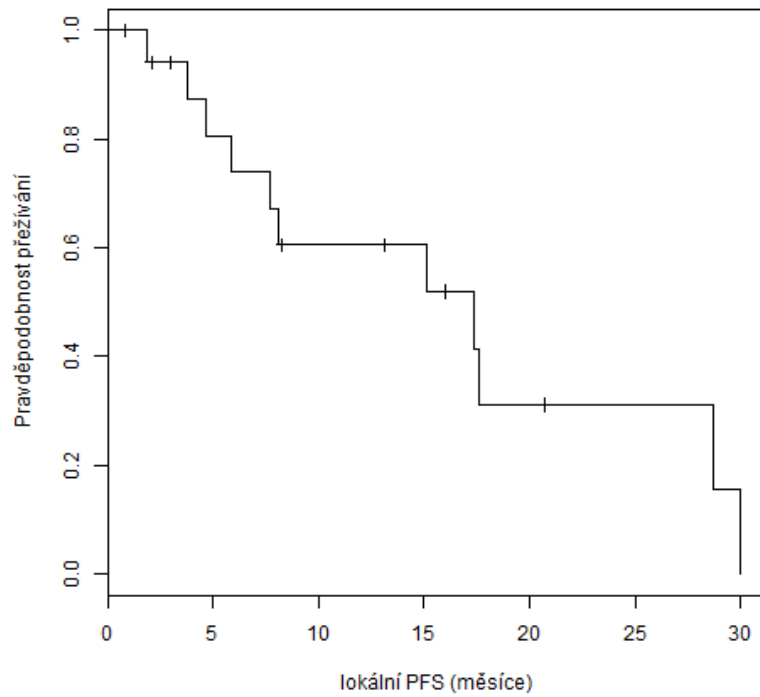


Graf č. 14 - Počet pacientů a typy toxicity grade I dle CTCAE u pacientů s metastázami plic

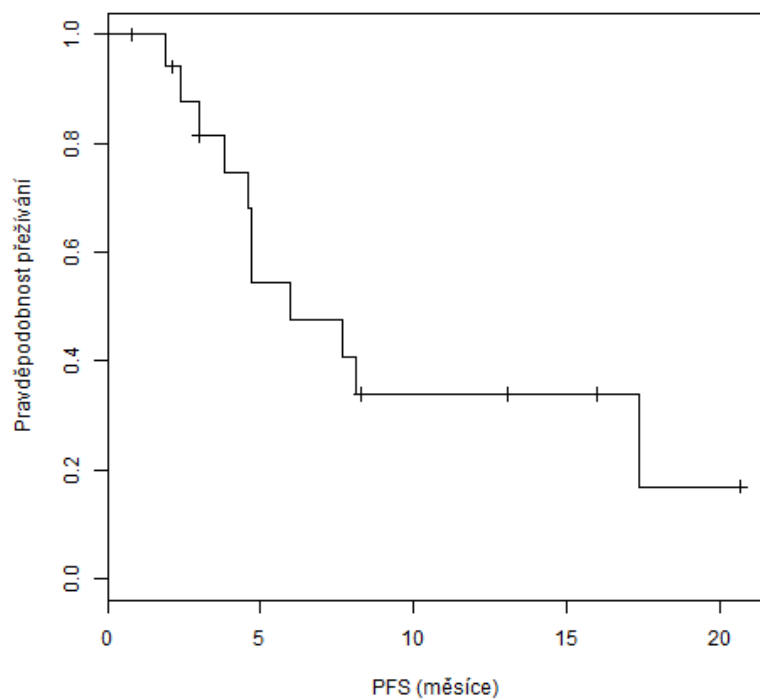
Grafy č. 15, 16 a 17 znázornují celkové přežití (OS), přežití bez lokální progresy (lokální PFS) a přežití bez progresy (PFS).



Graf č. 15 - Kaplan-Meierova křivka celkového přežití pacientů s plicními metastázami



Graf č. 16 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez lokální progresu u pacientů s plicními metastázami



Graf č. 17 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu u pacientů s plicními metastázami

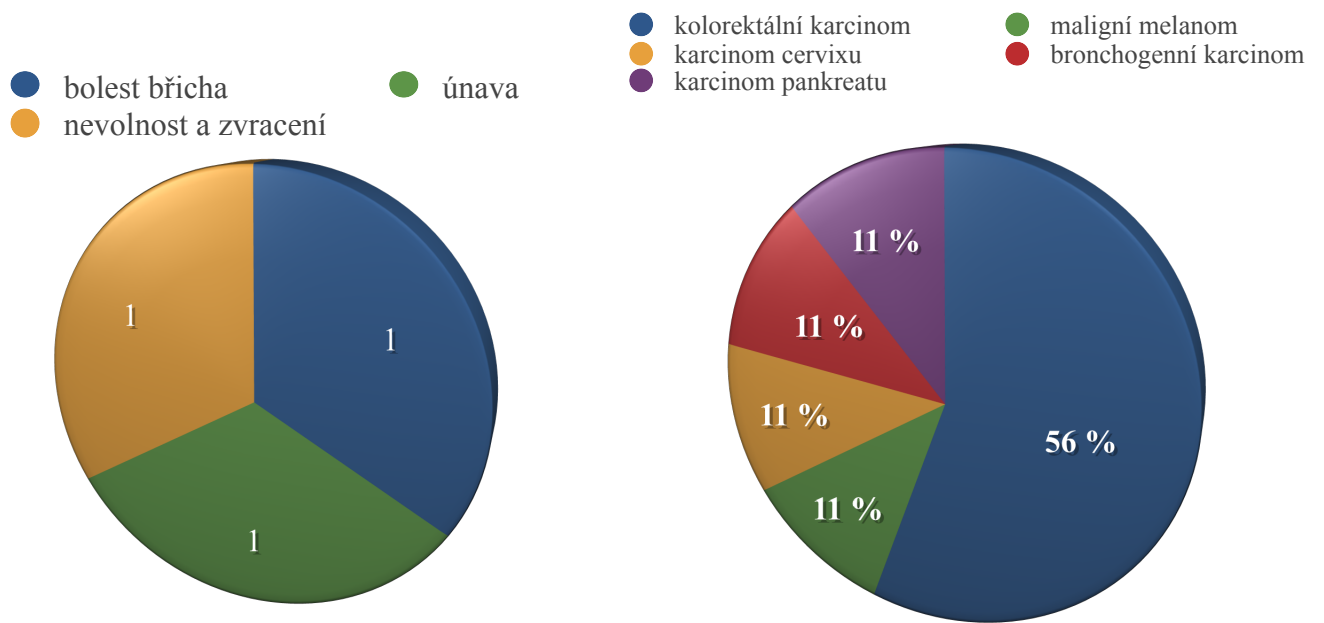
4.4. Metastázy jater

Z hlediska histologie jaterních metastáz je dominantně zastoupen kolorektální karcinom (5 pacientů, 55 %), zbylou část tvoří jednotliví pacienti s maligním melanomem, karcinomem cervixu, bronchogenním karcinomem a karcinomem pankreatu. Základní charakteristika pacientů je uvedena v tabulce č. 11.

Pacienti s metastázami jater (n=9), p=0,05	Počet (%)
Věk	medián 66 let (rozmezí 46-82)
Pohlaví	
Muž	5 (55,5 %)
Žena	4 (44,5 %)
Celková ložisková dávka (Gy)	medián 35 (rozmezí 30-50)
Dávka na frakci (Gy)	medián 8 (rozmezí 6-12)
Počet frakcí	medián 5 (rozmezí 3-5)
Toxicita dle CTCAE	
Grade 1	3 (33,3 %)
Grade 2	0
Grade 3	1
Grade 4	0
Grade 5	0
Celkové přežití, OS (měsíce)	medián 27,4 (95% CI, 25-NA)
Přežití bez progresu, PFS (měsíce)	medián 6,9 (95% CI, 4,1-NA)
Přežití bez lokální progresu, lokální PFS (měsíce)	medián 11 (95% CI, 7-NA)

Tabulka č. 11 - Charakteristika pacientů s metastázami jater ozařovaných SRT

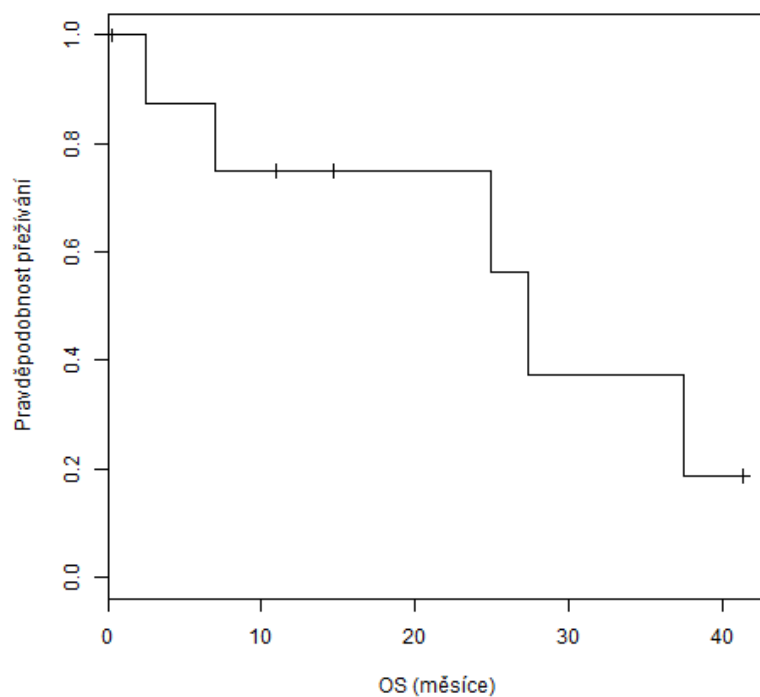
Toxicita se u skupiny pacientů s jaterními metastázami vyskytla u čtyř pacientů. Stupeň závažnosti dosáhl maximálně hodnoty stupně 3 dle CTCAE u jednoho pacienta v podobě poradiační stenózy ductus hepaticus communis. Poměrné zastoupení jednotlivých druhů nežádoucích účinků SRT je znázorněno v grafu č. 18.



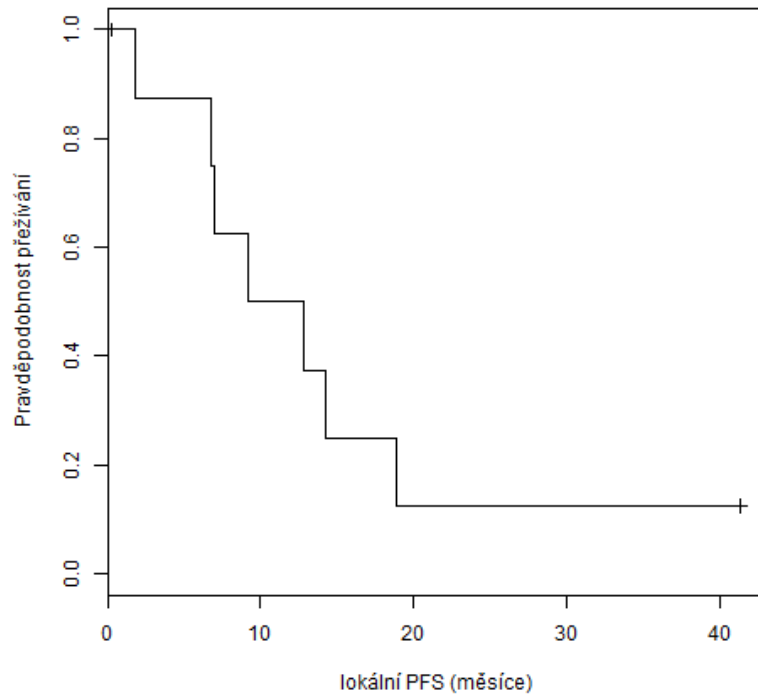
Graf č. 18 - Počet pacientů a typy toxicity grade I dle CTCAE u pacientů s metastázami jater

Graf č. 19 - Rozložení dle primární histologie

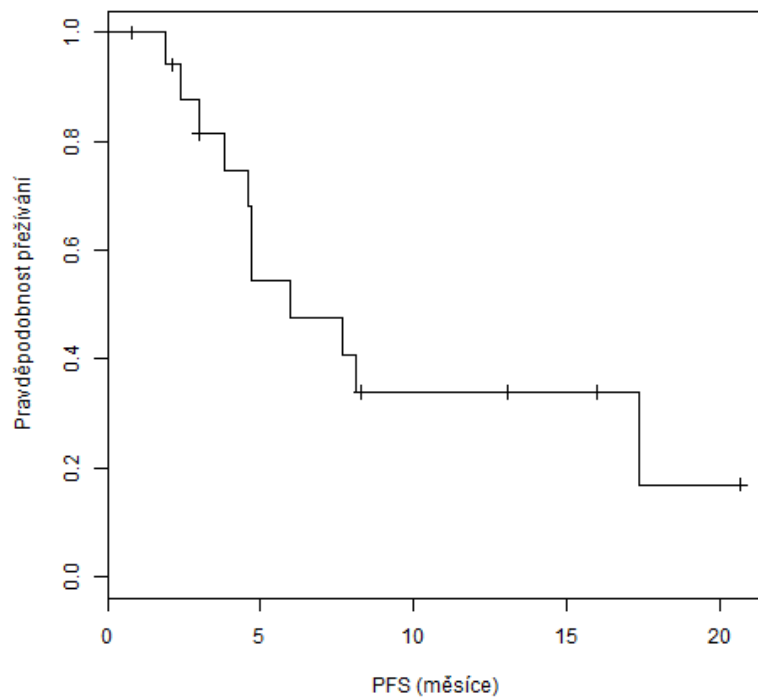
Grafy č. 20, 21 a 22 znázorňují celkové přežití (OS), přežití bez lokální progresy (lokální PFS) a přežití bez progresy (PFS).



Graf č. 20 - Kaplan-Meierova křivka celkového přežití pacientů s jaterními metastázami



Graf č. 21 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez lokální progrese pacientů s jaterními metastázami



Graf č. 22 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez progrese pacientů s jaterními metastázami

4.5. Recidivy primárních nádorů mozku

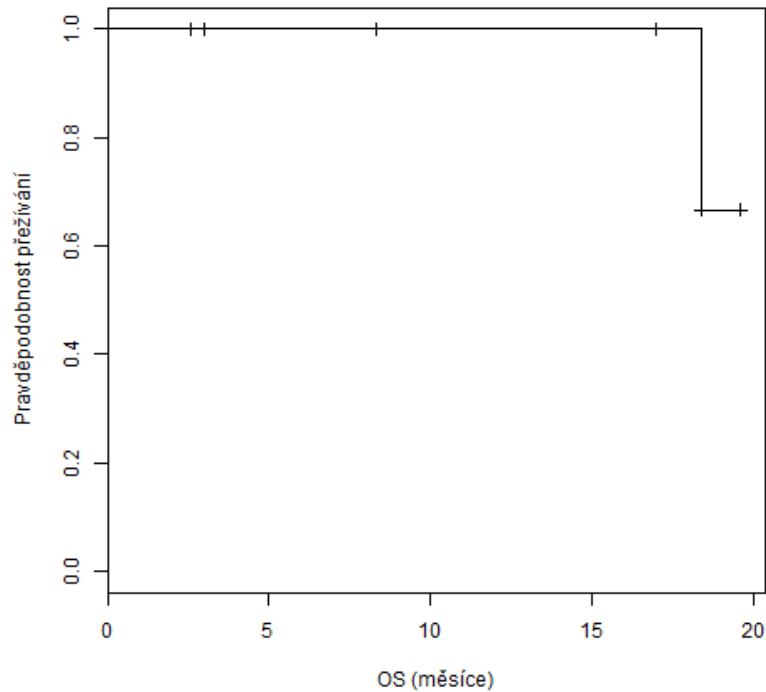
Většinu recidiv primárního mozkového nádoru představují high-grade gliomy, konkrétně se v hodnoceném souboru jedná o 3 pacienty s multifornním glioblastomem, 2 pacienty s recidivou anaplastického oligodendrogliomu, 1 pacienta s anaplastickým oligoastrocytomem a dále 1 pacienta s difuzním astrocytomem. Souhrnná charakteristika pacientů je uvedena v tabulce č. 12.

Pacienti s recidivou primárního mozkového nádoru (n=7), p=0,05	Počet (%)
Věk	medián 57 let (rozmezí 49-68)
Pohlaví	
Muž	3 (42,8 %)
Žena	4 (57,2 %)
Celková ložisková dávka (Gy)	medián 24 (rozmezí 21-35)
Dávka na frakci (Gy)	medián 8 (rozmezí 7-10)
Počet frakcí	medián 3 (rozmezí 3-5)
Toxicita dle CTCAE	
Grade 1	1 (14,3 %)
Grade 2	1 (14,3 %)
Grade 3-5	0
Celkové přežití, OS (měsíce)	medián nebyl dosažen (95% CI, 18,4-NA)
Přežití bez progresu, PFS (měsíce)	medián 4,9 (95% CI, 4,8-NA)
Přežití bez lokální progresu, lokální PFS (měsíce)	medián 4,8 (95% CI, 2,1-NA)

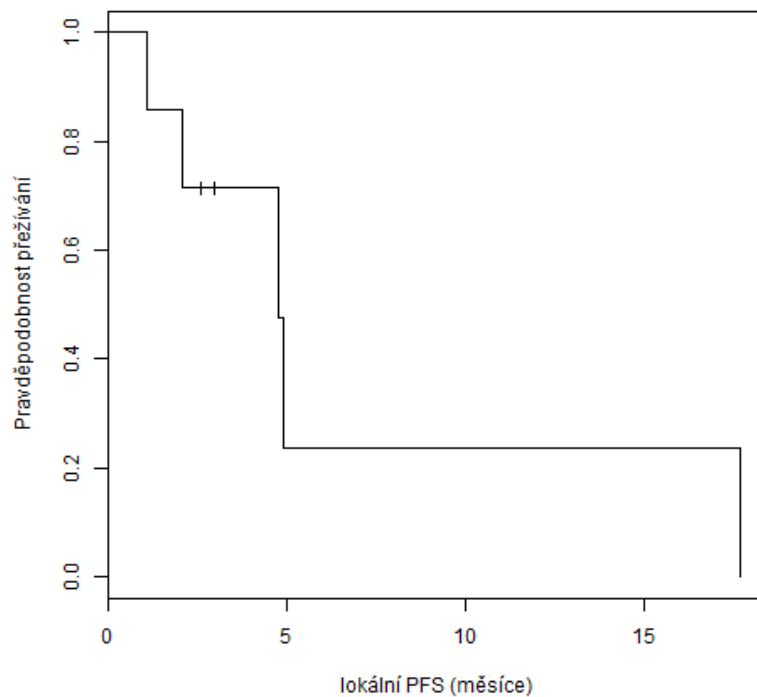
Tabulka č. 12 - Charakteristika pacientů s recidivou mozkového nádoru

Toxicita u pacientů s recidivou mozkových nádorů se vyskytla u dvou pacientů. V jednom případě se jednalo o areolární alopecii, ve druhém případě došlo k epizodě epiparoxysmu 3 měsíce po ukončení radioterapie, tento záchvat byl hodnocen jako toxicita grade 2 dle CTCAE.

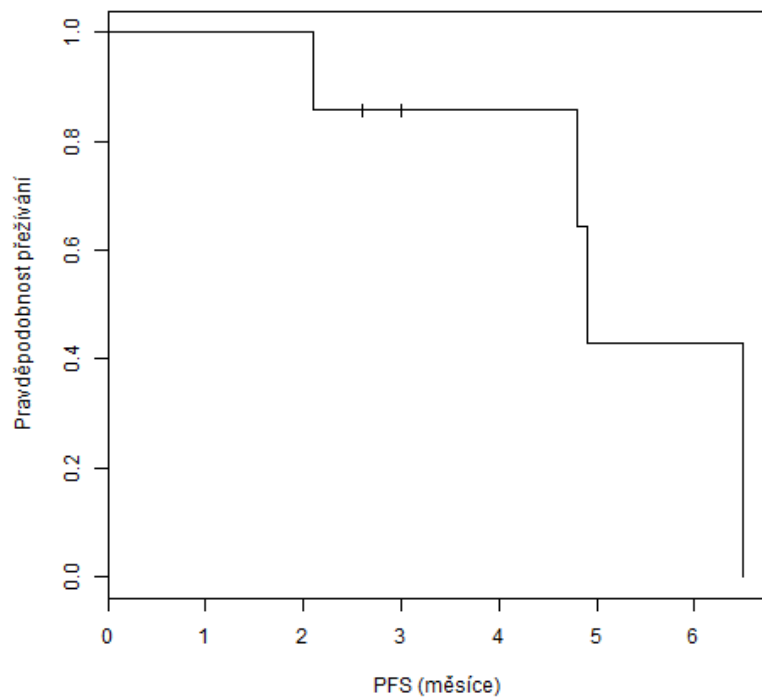
Grafy č. 23, 24 a 25 znázorňují celkové přežití (OS), přežití bez lokální progresse (lokální PFS) a přežití bez progresse (PFS).



Graf č. 23 - Kaplan-Meierova křivka celkového přežití pacientů s recidivou primárního mozkového nádoru



Graf č. 24 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez lokální progresse pacientů s recidivou primárního mozkového nádoru



Graf č. 25 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu pacientů s recidivou primárního mozkového nádoru

4.6. Tumory retroperitonea a pánve

Z hlediska histologického zastoupení primárních nádorů se jedná o značně heterogenní část souboru. Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce č. 13. Rozložení tumorů retroperitonea a pánve dle histologie je znázorněné na grafu č. 26. Ozařovaná nádorová ložiska se nacházela v rozličných oblastech retroperitonea a pánve. V 7 případech se jednalo o postižení retroperitoneálních lymfatických uzlin, v 1 případě se nacházel tumor v levém m. psoas, v dalším případě byla ozařovaná recidiva karcinomu močového měchýře v pánvi a u 1 pacienta šlo o metastázu v pravé nadledvině.

Pacienti s nádorem retroperitonea a pánve (n=10), p=0,05		Počet (%)
Věk	medián 74 let (rozmezí 43-89)	
Pohlaví		
Muž	3 (30 %)	
Žena	7 (70 %)	
Celková ložisková dávka (Gy)	medián 40 (rozmezí 30-48)	
Dávka na frakci (Gy)	medián 7,5 (rozmezí 6-10)	
Počet frakcí	medián 5 (rozmezí 4-6)	
Toxicita dle CTCAE		
Grade 1	2 (20 %)	
Grade 2	1 (10 %)	
Grade 3-5	0	
Celkové přežití, OS (měsíce)	medián 35 (95% CI, 28,7-NA)	
Přežití bez progrese, PFS (měsíce)	medián 18,9 (95% CI, 6,1-NA)	
Přežití bez lokální progrese, lokální PFS (měsíce)	medián 24,9 (95% CI, 12,8-NA)	

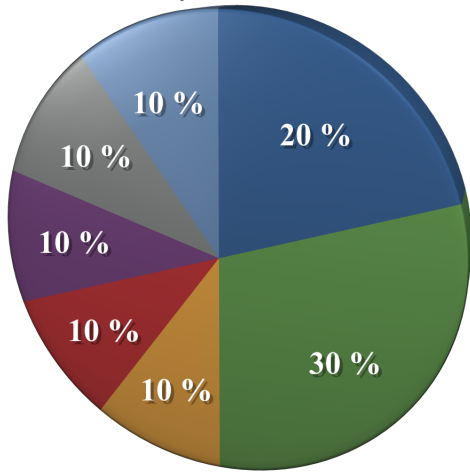
Tabulka č. 13 - Charakteristika pacientů s tumorem retroperitonea a pánve

Akutní toxicita radioterapie byla pozorována u třech pacientů, z toho u dvou toxicita grade 1 a u jednoho pacienta akutní toxicita grade 2 v podobě průjmu. Typy pozorované toxicity jsou znázorněny v koláčovém grafu č. 27.

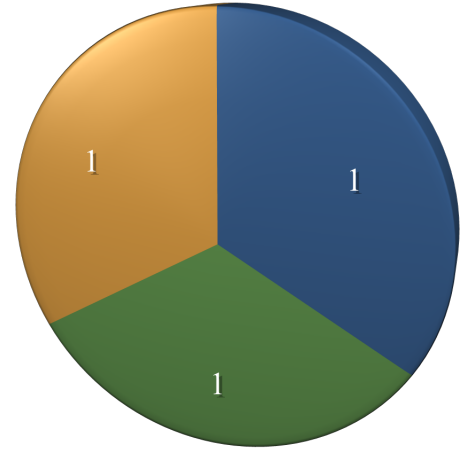
- karcinom ledviny a pánvičky
- NET pankreatu
- adenokarcinom pankreatu
- adenokarcinom těla dělohy

- karcinom cervixu
- karcinom močového měchýře
- bronchogenní karcinom

- bolest břicha
- bolesti zad
- průjem

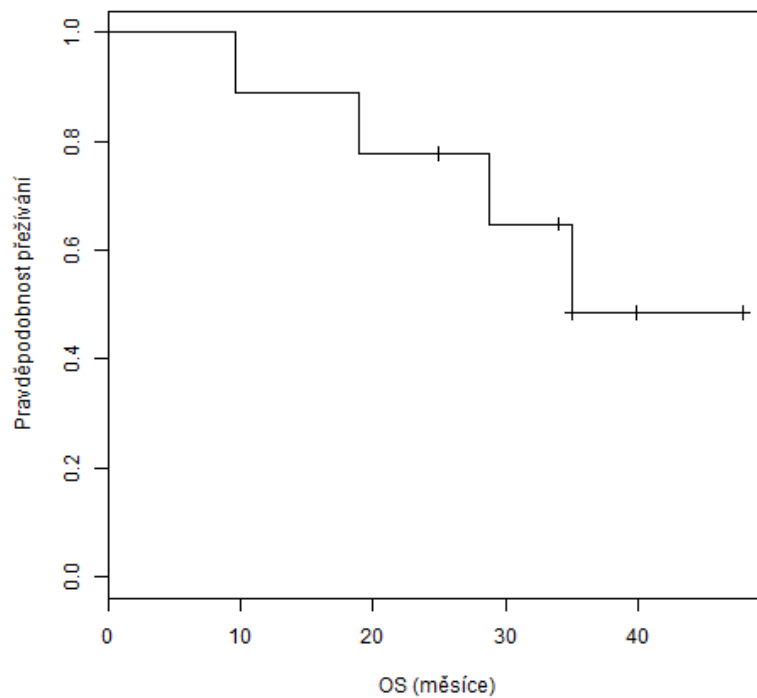


Graf č. 26 - Rozložení dle primární histologie

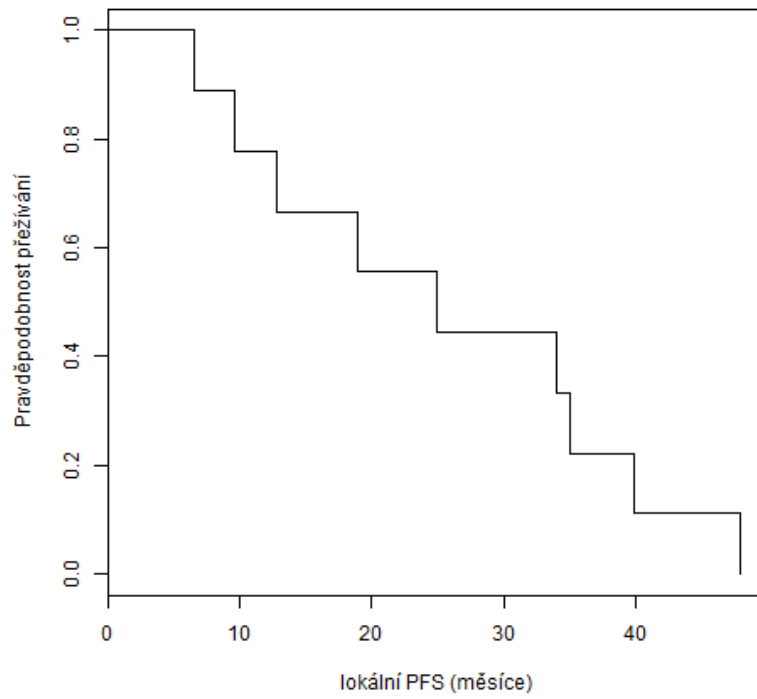


Graf č. 27 - Počet pacientů a typy toxicity grade 1 a 2 dle CTCAE u pacientů tumory retroperitonea a pánve

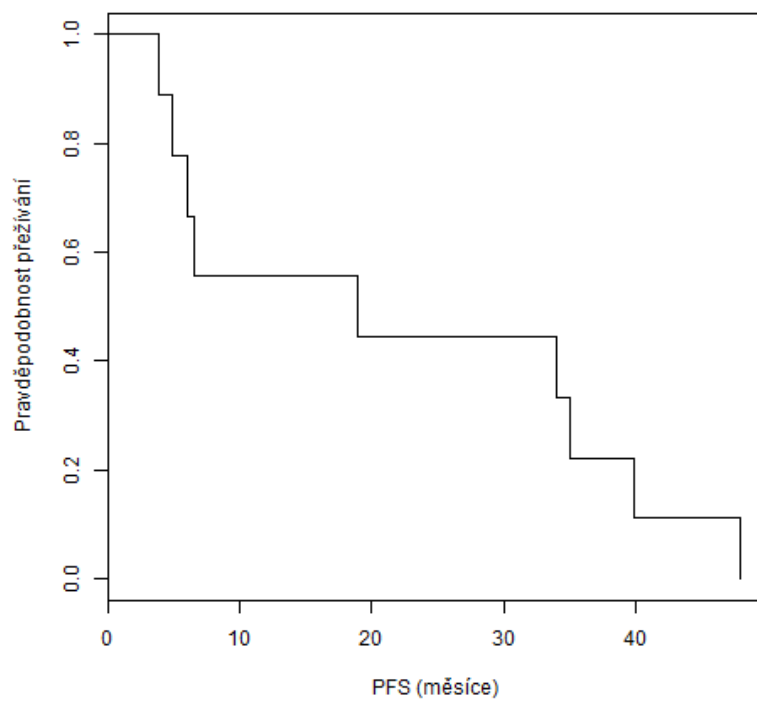
Grafy č. 28, 29 a 30 znázorňují celkové přežití (OS), přežití bez lokální progresy (lokální PFS) a přežití bez progresy (PFS).



Graf č. 28 - Kaplan-Meierova křivka celkového přežití pacientů s tumorem retroperitonea a pánve



Graf č. 29 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez lokální progresy pacientů s tumorem retroperitonea a pánve



Graf č. 30 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresy pacientů s tumorem retroperitonea a pánve

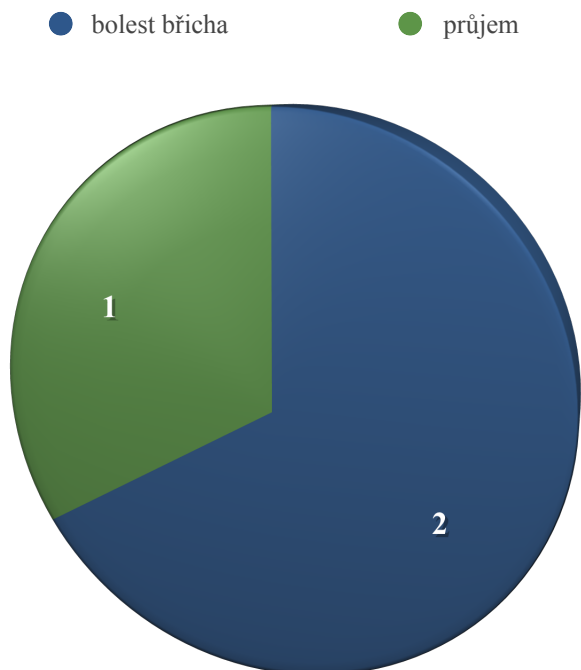
4.7. Tumory pankreatu

Souhrnná charakteristika je uvedena v tabulce č. 14. Většinou se jedná o skupinu pacientů s primárním nádorem pankreatu, ve dvou případech se jedná o metastázu, a sice renálního karcinomu a maligního melanomu.

Pacienti s nádorem pankreatu (n=7), p=0,05	Počet (%)
Věk	medián 66 let (rozmezí 44-83)
Pohlaví	
Muž	6 (85,7 %)
Žena	1 (14,3 %)
Celková ložisková dávka (Gy)	medián 30 (rozmezí 24-35)
Dávka na frakci (Gy)	medián 6,6 (rozmezí 6-8)
Počet frakcí	medián 5 (rozmezí 3-5)
Toxicita dle CTCAE	
Grade 1	3 (42,9 %)
Grade 2-5	0
Celkové přežití, OS (měsíce)	medián 12 (95% CI, 4,6-NA)
Přežití bez progresu, PFS (měsíce)	medián 4,2 (95% CI, 2-NA)
Přežití bez lokální progresu, lokální PFS (měsíce)	medián 12 (95% CI, 3,7-NA)

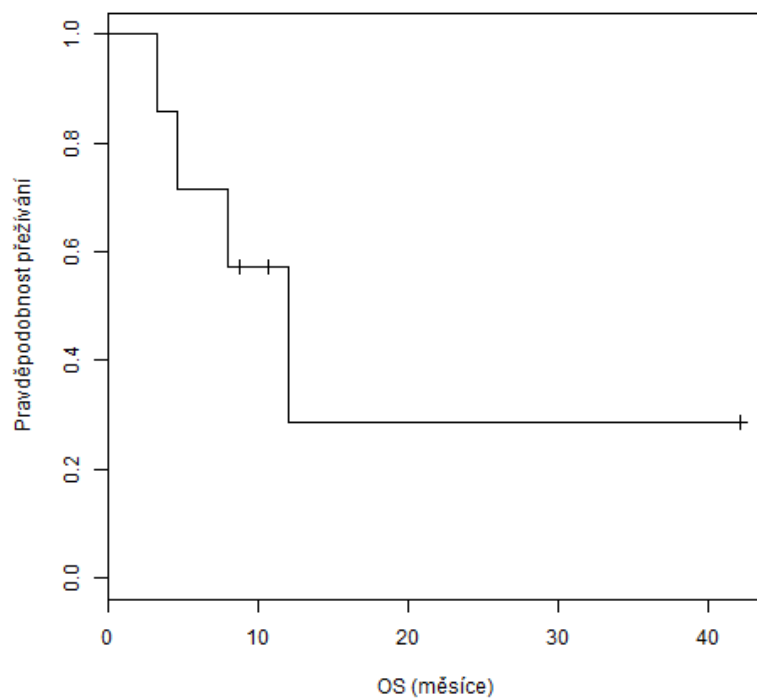
Tabulka č. 14 - Charakteristika pacientů s tumorem pankreatu

Akutní toxicita byla pozorována u třech pacientů, v maximální míře grade 1 dle CTCAE. Celkově byla SRT nádorů pankreatu v našem souboru dobře tolerována. Typy a procentuální zastoupení toxicity jsou znázorněny v koláčovém grafu č. 31.

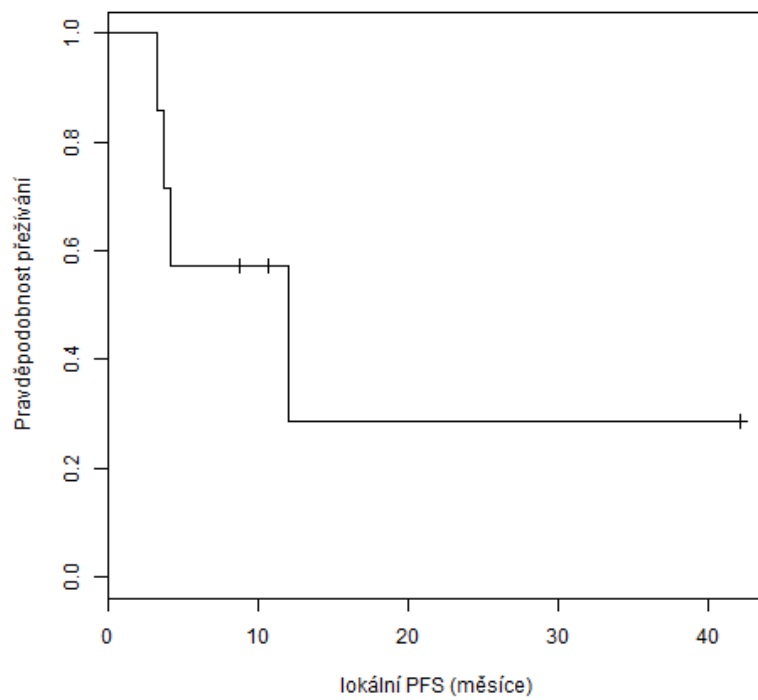


Graf č. 31 - Počet pacientů a typy toxicity u pacientů s karcinomem pankreatu

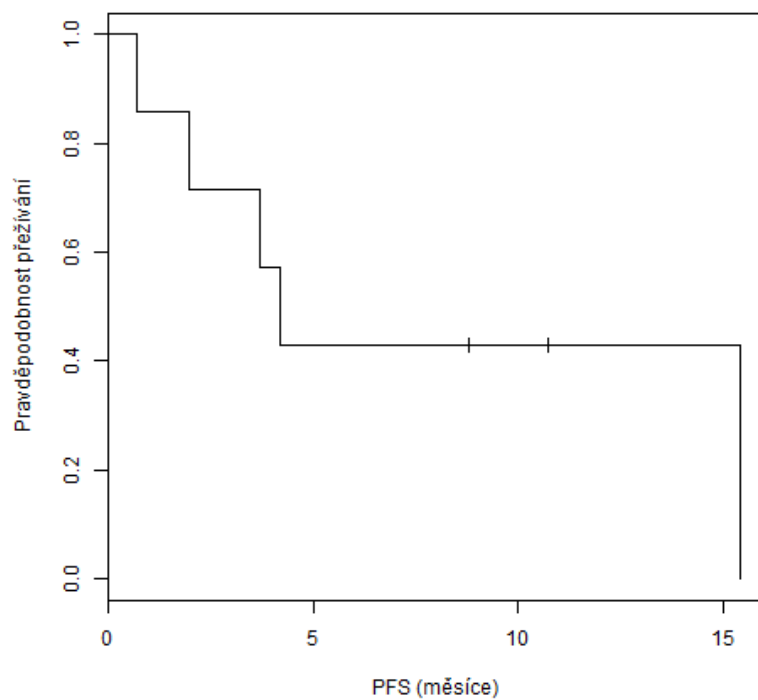
Grafy č. 32, 33 a 34 znázorňují celkové přežití (OS), přežití bez lokální progresy (lokální PFS) a přežití bez progresy (PFS).



Graf č. 32 - Kaplan-Meierova křivka celkového přežití pacientů s tumorem pankreatu



Graf č. 33 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez lokální progresse pacientů s tumorem pankreatu



Graf č. 34 - Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresse pacientů s tumorem pankreatu

4.8. Nádory jícnu

Celkově byli stereotakticky ozáření 2 pacienti s recidivou karcinomu jícnu v oblasti krčních uzlin. Oba pacienti měli za sebou neoadjuvantní chemoradioterapii. U prvního pacienta následoval operační výkon, ve druhém případě byl chirurgický zákrok pro zhoršení stavu a komorbidity zrušen, následovala pouze observace. V obou případech se jednalo o izolované metastatické postižení, které bylo verifikováno za pomoci PET-CT s využitím FDG a FLT. Stereotaktická radioterapie byla u obou pacientů velmi dobře tolerována. Toxicita byla pozorována pouze v prvním případě ve formě akutních obtíží 1 měsíc po léčbě charakteru dysfagií. Tíže obtíží dosáhla 1. stupně závažnosti dle kritérií CTCAE. U pacientky došlo k odeznění nežádoucích účinků spontánně ad integrum. Ve druhém případě nebyla pozorována toxicita po léčbě. U obou pacientů bylo dosaženo vynikající míry lokální kontroly, u první pacientky však došlo k progresi po 8,6 měsících mimo ozařovanou oblast. Základní charakteristika této podskupiny souboru je znázorněna v tabulce č. 15. V době uzavření sledování souboru pacientů jsou oba pacienti žijící s celkovým přežitím přesahujícím 20 měsíců.

Číslo pacienta	Věk	Pohlaví	Primární diagnóza	Dávka na frakci (Gy)	Celková dávka (Gy)	Počet frakcí	Lokální PFS (měsíce)	PFS (měsíce)	Celkové přežití (měsíce)
1	61	žena	spinocelulární karcinom jícnu	6	30	5	20,9	8,6	20,9
2	67	muž	adenokarcinom jícnu	8	40	5	20,5	20,5	20,5

Tabulka č. 15 - Charakteristika pacientů s recidivou nádoru jícnu

4.9. Nádory štítné žlázy

Pacient s nádorem štítné žlázy absolvoval stereotaktickou radioterapii na oblast krčních lymfatických uzlin. Základní charakteristika je uvedena v tabulce č.16. Jedná se o pacienta s metastatickým papilárním karcinomem štítné žlázy s postižením lymfatických uzlin a postižením kosterní svaloviny. Před SRT byl léčen celkem třikrát s pomocí radiojódů. Ozařovaný objem zahrnoval postižené lymfatické uzliny v jugulu. Ozáření pacient absolvoval s projevy suchosti v ústech odpovídající 1. stupni dle CTCAE zhruba měsíc po dokončené radioterapii. Akutní obtíže zcela spontánně odezněly do 1 měsíce. Po 9 měsících byla u pacienta pro progresi vícečetných lymfatických uzlin krční oblasti bilaterálně indikována oboustranná exstirpace těchto uzlin. Tato událost byla pro progresi i v oblasti ozáření hodnocena jako lokální selhání. Pacient je v době ukončení sledování souboru bez signifikantních klinických obtíží, stále žijící.

Číslo pacienta	Věk	Pohlaví	Primární diagnóza	Dávka na frakci (Gy)	Celková dávka (Gy)	Počet frakcí	Lokální PFS (měsíce)	PFS (měsíce)	Celkové přežití (měsíce)
1	81	muž	papilární karcinom štítné žlázy	8	32	4	6,2	7,6	33,5

Tabulka č. 16 - Charakteristika pacienta s nádorem štítné žlázy

4.10. Tumory hypofýzy

Celkově se jedná o 2 ozařované pacienty s adenomem hypofýzy, kteří absolvovali frakcionovanou stereotaktickou radioterapii po předchozí transsfenoidální exstirpaci adenomu hypofýzy. První pacient byl indikován ke stereotaktické radioterapii pro recidivu adenomu hypofýzy po chirurgické exstirpaci, kterou absolvoval v roce 2000. U pacienta byla kontraindikována stereotaktická radiochirurgie Leksellovým gamma nožem. Po 14 letech od primárního transnazálního výkonu tak absolvoval SRT na oblast recidivy. U pacienta nebyly pozorovány projevy akutní toxicity radioterapie. Po 6 měsících po ukončení radioterapie došlo k rozvoji poruchy vizu v podobě rozmazaného vidění jako velmi pravděpodobného chronického nežádoucího účinku SRT. Míra závažnosti byla hodnocena jako 1. stupeň dle CTCAE. Během dalšího sledování byly pozorované obtíže stran poruchy vizu stacionární bez progrese stavu, na kontrolním MR mozku po 2 letech od zahájení SRT byl zaznamenán okrsek zvýšeného signálu na T2 vážených sekvencích, který odpovídá velmi pravděpodobně poradiačním demyelinizačním změnám.

U druhého pacienta byla indikována stereotaktická radioterapie pro pooperační reziduum, které se zobrazovalo jako oblast hyperintenzivního signálu na MR mozku. Tento pacient absolvoval ozáření bez projevů akutní či chronické toxicity během následného sledování po léčbě. Na kontrolní MR mozku zůstává i s odstupem stacionárně velká oblast s hyperintenzitou signálu jako velmi pravděpodobný projev rezidua tkáně hypofýzy.

Číslo pacienta	Věk	Pohlaví	Primární diagnóza	Dávka na frakci (Gy)	Celková dávka (Gy)	Počet frakcí	Lokální PFS (měsíce)	PFS (měsíce)
1	63	muž	adenom hypofýzy	8	24	3	33,7	33,7
2	74	muž	adenom hypofýzy	8	32	4	37,3	37,3

Tabulka č. 17 - Charakteristika pacientů s adenomy hypofýzy

4.11. Primární nádory prostaty

Pacient, který byl ozařovaný SRT na našem pracovišti, měl onemocnění hodnocené jako lokalizovaný adenokarcinom prostaty s nízkým rizikem T1c, Gleason skóre 6 a sérovou koncentrací PSA 8,1 ng/ml. Radioterapii absolvoval v celkové ložiskové dávce 37,5 Gy rozdělené do 5 frakcí. Jedná se o muže věku 64 let v době zahájení radioterapie. U pacienta došlo po léčbě ke kompletní odpovědi s poklesem sérové koncentrace PSA k nule. Pacient je v době ukončení sledování souboru žijící s dosaženými hodnotami celkového přežití, lokálního PFS a PFS shodně o hodnotě 27 měsíců. U pacienta byl během sledování po léčbě zaznamenán rozvoj erektilní dysfunkce, která svou pokročilostí odpovídá toxicitě stupně 2 dle kritérií CTCAE. Bohužel i po dvou letech po ukončené radioterapii nedošlo ke zlepšení těchto obtíží i přes medikamentózní terapii.

4.12. Kostní metastázy

V analyzovaném souboru jsou zastoupeni 3 pacienti, kteří absolvovali stereotaktickou radioterapii na oblasti kostního metastatického postižení. Charakteristika podskupiny pacientů s kostními metastázami je uvedena v tabulce č. 18.

U všech třech pacientů byla SRT na oblasti kostí velmi dobře tolerována, v průběhu období sledování po léčbě nebyla zaznamenána žádná akutní či chronická toxicita. Byl prokázán velmi dobrý analgetický efekt v těchto indikovaných případech s výbornou lokální kontrolou nádorového onemocnění. U prvních dvou pacientek došlo k progresi nádoru mimo ozařovanou oblast. U první pacientky potom v důsledku progresse generalizovaného onemocnění došlo k úmrtí po 7 měsících od radioterapie. U druhé pacientky bylo zaznamenáno úmrtí po 20,4 měsících po proběhlé SRT v důsledku bakteriální sepse. Poslední pacient s metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem je v době ukončení sledování souboru s velmi dobrou odpovědí stran analgetického efektu včetně lokální kontroly. Jedná se o pacienta, který po stereotaktické radioterapii kostní metastázy absolvoval SRT plicní metastázy.

Číslo pacienta	Věk	Pohlaví	Primární diagnóza	Ozářená oblast	Dávka na frakci	Celková dávka	Počet frakcí	Lokální PFS (měsíce)	PFS (měsíce)	Celkové přežití (měsíce)
1	53	žena	medulární karcinom ledviny l. sin.	metastáza L5	10	30	3	7 měsíců	4,9 měsíců	7 měsíců
2	50	žena	karcinom prsu	metastáza sedací kosti vpravo	8	24	3	20,4 měsíců	13 měsíců	20,4 měsíců
3	68	muž	světlobuněčný renální karcinom	metastáza v lopatce l. dx.	7	42	6	2,1 měsíce	2,1 měsíce	2,1 měsíce+

Tabulka č. 18 - Charakteristika pacientů s kostními metastázami

4.13. Nádory ledvinné pánvičky a močovodu

Stereotaktická radioterapie byla indikována u pacienta s odléčeným karcinomem močového měchýře po radikální operaci. V pooperačním období byl diagnostikován uroteliální karcinom stejnostranné ledvinné pánvičky, pacient odmítl operační řešení, souhlasil však s radioterapií. Absolvoval tak SRT o celkové ložiskové dávce 32 Gy rozdělené do 4 frakcí. Následně 1 týden po léčbě byla pozorována toxicita radioterapie v podobě hematurie, která byla dle kritérií CTCAE hodnocena jako 1. stupeň závažnosti. Potíže spontánně odezněly do 1 týdne. U pacienta však již 3,3 měsíce po léčbě došlo k progresi, masivní generalizaci nádoru do plic, jater a kostí. Následně tak absolvoval několik cyklů systémové léčby, po 13,5 měsících došlo k úmrtí. S pomocí zobrazovacích vyšetření nebyla po dobu sledování zaznamenána lokální recidiva v ozařované oblasti. Celkové přežití a přežití bez lokální progresy tak dosahují shodně 13,5 měsíce.

4.14. Analýza intrafrakčních pohybů

Intrafrakční pohyby představují chyby v pozici cílového objemu a rizikových orgánů během jednotlivých frakcí radioterapie. V radioterapii je snahou tyto náhodné chyby co nejvíce omezit. U stereotaktické radioterapie je kladen ještě větší důraz na eliminaci náhodných i systémových chyb v průběhu ozařování. V této části práce prezentujeme analýzu náhodných chyb v průběhu stereotaktické radioterapie v podobě intrafrakčních pohybů. Vzhledem k využití 6D systému HexaPOD™ evo od firmy Elekta (Elekta Instrument AB Stockholm, Švédsko) obsahuje soubor intrafrakční odchylky v 6 rozměrech pro každou dílčí frakci radioterapie. Jedná se o tři odchylky posunu v osách x, y a z, dále potom o tři odchylky rotace v osách x, y a z. Všech 6 rozměrů odchylky je vyhodnoceno s pomocí CBCT po každé realizované frakci. Kontrolu odchylky, její korekce a zanesení do systému před i po každé frakci SRT provádí lékař přítomný i při nastavení pacienta. Provedená analýza zahrnuje celkem **2157** odchylek pro celý soubor. Dále je analýza rozdělena dle příslušných ozařovaných oblastí, které se liší i druhem imobilizační techniky. V oblasti CNS, tzn. u pacientů s mozkovými metastázami a recidivou primárního mozkového nádoru, byla k imobilizaci využita termoplastická maska v kombinaci s imobilizačními pomůckami řady STEP™ (Elekta Instrument AB Stockholm, Švédsko). Ve zbytku analýzy se jedná o intrafrakční pohyby při stereotaktické radioterapii extrakraniálních malignit (SBRT), kde byly využity imobilizační pomůcky výše uvedené řady STEP™.

Tabulky č. 19 až 26 obsahují medián intrafrakční odchylky spolu s 99% konfidenčními intervaly pro každou osu posunu a rotace. Intervaly spolehlivosti o hodnotě 99 % byly zvoleny pro lepší znázornění maximálních a minimálních naměřených hodnot. Odchylnka posunu je uvedena v centimetrech, odchylka rotace je uvedena ve stupních.

n	celý soubor	medián	CI 99%	
362	posun x	0,05	0,04	0,06
362	posun y	0,045	0,04	0,05
362	posun z	0,03	0,03	0,04
357	rotace x	0,3	0,2	0,3
357	rotace y	0,4	0,3	0,4
357	rotace z	0,2	0,2	0,2

Tabulka č. 19 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro celý soubor

n	metastázy mozku	medián	CI 99%	
77	posun x	0,02	0,02	0,04
77	posun y	0,04	0,03	0,05
77	posun z	0,02	0,01	0,03
75	rotace x	0,3	0,2	0,4
75	rotace y	0,3	0,2	0,4
75	rotace z	0,2	0,1	0,3

Tabulka č. 20 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro metastázy mozku

n	primární tumory plic	medián	CI 99%	
69	posun x	0,07	0,05	0,1
69	posun y	0,04	0,03	0,09
69	posun z	0,03	0,02	0,05
69	rotace x	0,2	0,1	0,3
69	rotace y	0,4	0,3	0,5
69	rotace z	0,2	0,1	0,3

Tabulka č. 21 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro primární plicní karcinomy

n	metastázy plic	medián	CI 99%	
72	posun x	0,06	0,05	0,1
72	posun y	0,06	0,03	0,08
72	posun z	0,05	0,03	0,06
70	rotace x	0,25	0,1	0,5
70	rotace y	0,4	0,3	0,7
70	rotace z	0,3	0,2	0,4

Tabulka č. 22 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro plicní metastázy

n	recidivy nádorů mozku	medián	CI 99%	
23	posun x	0,05	0,02	0,08
23	posun y	0,02	0,01	0,06
23	posun z	0,03	0,01	0,06
23	rotace x	0,4	0,1	0,6
23	rotace y	0,4	0,1	0,6
23	rotace z	0,5	0,2	1,3

Tabulka č. 23 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro recidivy mozkových nádorů

n	metastázy jater	medián	CI 99%	
28	posun x	0,05	0,02	0,09
28	posun y	0,04	0	0,08
28	posun z	0,02	0,01	0,04
27	rotace x	0,3	0,1	0,5
27	rotace y	0,4	0,2	0,5
27	rotace z	0,2	0	0,4

Tabulka č. 24 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro metastázy jater

n	tumory retroperitonea	medián	CI 99%	
29	posun x	0,08	0,04	0,11
29	posun y	0,06	0,03	0,09
29	posun z	0,04	0,02	0,11
29	rotace x	0,2	0,1	0,5
29	rotace y	0,4	0,2	0,5
29	rotace z	0,1	0	0,3

Tabulka č. 25 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro tumory retroperitonea

n	tumory pankreatu	medián	CI 99%	
28	posun x	0,105	0,03	0,13
28	posun y	0,05	0,02	0,07
28	posun z	0,05	0,03	0,08
28	rotace x	0,1	0	0,5
28	rotace y	0,2	0,1	0,4
28	rotace z	0	0	0,1

Tabulka č. 26 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro tumory pankreatu

5. Diskuze

Zpracovaný soubor je z hlediska primárních histologických nálezů a ozařované lokality značně nesourodý. Soubor je rozdělený do podjednotek, které odpovídají ozařovaným oblastem a proto tak v některých částech zpětně hodnotíme pouze jednotky pacientů. Početné zastoupení pacientů v dílčích skupinách dle ozařované oblasti respektuje skutečnost, že stereotaktická radioterapie má největší počet publikovaných prací a míru důkazu v oblasti radioterapie mozkových metastáz a primárních nádorů plic. Nejlépe je tedy možné vhodnost indikací, provedení, účinnost a toxicitu SRT vyhodnotit právě na těchto podskupinách, které zahrnují v našem případě více než 15 ozařovaných pacientů.

Toxicita radioterapie se z celkového počtu 110 pacientů vyskytla u 33 pacientů, z čehož u 29 pacientů se jednalo o mírnou toxicitu odpovídající stupni 1 a 2 dle stupnice CTCAE. Celkově u 4 pacientů ve skupině mozkových metastáz byla pozorována toxicita odpovídající stupni 5, tedy úmrtí, dle CTCAE. U 77 pacientů tak nebyla zaznamenána žádná toxicita stereotaktické radioterapie což poukazuje na vysokou bezpečnost SRT. I přes pětinný podíl pacientů ve věku nad 80 let byla stereotaktická radioterapie velmi dobře tolerována. Případy lehké toxicity vyžadovaly v naprosté většině minimální nebo žádnou intervenci.

Mozkové metastázy

Při indikaci stereotaktické radioterapie pacientů s mozkovými metastázami nebyl vstupně zohledněn GPA index, který umožňuje predikovat vhodnost pacientů ke stereotaktické radioterapii mozkových metastáz a vyselektovat tak podskupinu pacientů, kde je z hlediska paliativního efektu lépe zvolit ozáření celého mozku nebo pouze symptomatickou terapii [49].

Ze srovnání dat jednotlivých pacientů s mozkovými metastázami s predikovaným přežitím právě z GPA analýzy vyplývá, že pozorované přežití u pacientů v našem souboru s dosaženou událostí (15 z 28 pacientů), t.j. úmrtím, nedosahuje očekávaného mediánu celkového přežití dle GPA analýzy. Výpovědní hodnota našeho souboru je však omezená vzhledem k počtu

zařazených pacientů. I přes naše pozorování je však možné GPA prognostický index doporučit pro využití v klinické praxi.

Při detailním pohledu na 4 pacienty, u kterých ve skupině s mozkovými metastázami došlo k časnému úmrtí, je v některých případech patrná hraniční indikace SRT. Současně je třeba podotknout, že ve všech případech šlo o pacienty s infaustní prognózou. V případě prvního pacienta, je třeba zmínit hraniční velikost mozečkové metastázy 33x30x22mm, která však není absolutní kontraindikací provedení stereotaktické radioterapie. V takovém případě je možné zvážit ozáření celého mozku a teprve v případě regrese metastázy a uspokojivém celkovém stavu pacienta pokračovat ve stereotaktické radioterapii eventuálně volit chirurgickou resekci [55]. Optimální postup v tuto chvíli není znám. V druhém případě šlo o pacientku se špatně kontrolovaným extrakraniálním onemocněním s vyčerpanou onkologickou léčbou, u které se očekávalo velmi krátké přežití. S tím souvisí otázka indikace stereotaktické radioterapie u pacientů v horším výkonostním stavu, u kterých předpokládáme příčinu v neurologickém deficitu vyvolaném intrakraniálním metastatickým onemocněním. Řada autorů se snažila potvrdit hypotézu rozdílného přežití při horším PS z příčin samotných mozkových metastáz oproti zhoršenému stavu při progresi extrakraniální nádorové nemoci. Chernov a kol. potvrdili signifikantně delší přežití u těchto pacientů oproti skupině s horším stavem pro nekontrolované generalizované nádorové onemocnění, kdy pozorovali benefit v celkovém přežití 5 měsíců. Námi pozorovaný nedostatečný terapeutický efekt SRT lze přisoudit celkovému rozsahu nádoru hlavy a krku mimo kranium, s tím souvisejícím horším výkonostním stavem. V průběhu radioterapie byla patrná další progresse neurologického deficitu i přes antiedematózní léčbu. Lze předpokládat horší kontrolu poradiačního edému u mozečkových metastáz s již vyjádřenou neurologickou symptomatologií a prokázaným perifokálním edémem. Nicméně tento předpoklad nebyl potvrzen v analýze autorů Emeryho a kol., kteří na souboru 300 pacientů neprokázali horší celkové přežití při lokalizaci mozkových metastáz v oblasti mozečku oproti supratentoriální lokalizaci tumoru. Vyvrací tedy i výše uvedené tvrzení o vhodnosti chirurgické resekce metastáz v této lokalitě. Místem, které je opakovaně asociováno se signifikantně horším předpokladem celkového přežití po stereotaktické radioterapii mozkových metastáz představuje mozkový kmen, zejména vzhledem ke specifickým anatomicko-morfologickým

vztahům v této oblasti [146, 147]. V analyzovaném souboru pacientů indikovaných ke SRT nebyly přítomny mozkové metastázy v mozkovém kmeni.

Při srovnání dosažených hodnot celkového přežití v souboru s recentně publikovanou prací autorů Emery a kol. zaostává námi dosažený medián celkového přežití (6 měsíců) za pozorovaným celkovým přežitím 12 měsíců u 300 pacientů ozařovaných stereotaktickou radiochirurgií. Při bližším pohledu na charakteristiky souboru je však patrný zásadní rozdíl v objemu ozařovaných metastáz. Objem námi ozařovaných metastáz odpovídá mediánu 4,4 cm³, což je o 4 cm³ více než prezentují autoři zmíněné práce. V našem případě se jedná o frakcionovanou radioterapii. I přes tento fakt je v autory publikovaném souboru srovnatelná udávaná hodnota mediánu maximální dávky 33,8 Gy v ozařovaném objemu [147].

Při srovnání s původní analýzou autorů Sperduto a kol., kteří uvádí medián celkového přežití 7,16 měsíce jsou námi pozorovaná data srovnatelná. Pokud porovnáme výskyt toxicity stereotaktické radioterapie s využitím lineárního urychlovače bez použití stereotaktického fixačního rámu, tak autoři Fiorentino a kol. ve své analýze nepozorovali výskyt toxicity grade 3 a těžší. Ve své analýze ovšem zahrnovali pouze pacienty s očekávaným přežitím 3 měsíce a více, s počtem mozkových metastáz 5 a méně, maximálního rozměru do 3 cm a kontrolovaným nebo stereotakticky již ozářeným primárním nádorovým ložiskem [148].

Z uvedeného tak vyplývá nutnost rezervované indikace stereotaktické radioterapie mozkových metastáz u pacientů se špatně kontrolovaným extrakraniálním metastatickým nádorovým onemocněním.

Primární nádory plic

U diagnózy primárních nádorů plic je klíčovým ukazatelem a hlavním cílem stereotaktické radioterapie dosažení maximální míry lokální kontroly. Hlavní indikaci představují primární plicní karcinomy stádia I a II, u kterých nebyl indikován resekcční výkon. I přes vysoký medián věku pacientů v době zahájení radioterapie byla radioterapie v této podskupině velmi dobře tolerována. Toxicita nepřesáhla grade 1 dle CTCAE. U 28,6 % pacientů byla stereotaktická radioterapie indikována bez histologické verifikace primárního ložiska, pouze s cytologickou verifikací u části z nich. Histologická verifikace nebyla indikována pro rizikovost invazivního diagnostického výkonu. U pacientů nebylo vzhledem k převaze lokalizované formy nádorového onemocnění dosaženo mediánu celkového přežití. Sledované

klíčové sledované ukazatele času přežití bez lokální progresy a míry lokální kontroly dosahují při porovnání s publikovanou literaturou srovnatelných hodnot. Vzhledem ke krátkému období sledování nebyl medián celkového přežití a přežití bez lokální progresy dosažen. Autoři Chang a kol. v prospektivní randomizované studii publikovaly údaje s celkovým přežitím 95 % ve třech letech a míru lokální kontroly ve 3 letech 96 %. Co se týče toxicity, tak autoři pozorovali u 3 pacientů (10 %) toxicitu grade 3 a vyšší v podobě dušnosti, kašle, bolesti na hrudi, únavy a fraktury žebra. V našem analyzovaném souboru nebyla zaznamenána toxicita grade 2 a vyšší. Analýzy se liší z hlediska mediánu věku pacientů, kteří absolvovali SRT. Ve studii autorů Changa a kol. byl medián věku pacientů 67,3 let oproti 77 letům v naší analýze [111]. Pozorovaná data ukazují na excelentní výsledky stereotaktické radioterapie u primárních nádorů plic.

S opatrností je třeba indikovat stereotaktickou radioterapii v kombinaci s cílenou léčbou, u níž nejsou jednoznačná data podporující bezpečnost této kombinace, i když dostupná data tuto kombinaci jednoznačně nevylučují [149].

V našem souboru byly zaznamenány pouze jeden případ pacienta, u kterého byly pozorovány klinické i radiologické projevy poradiační pneumonitidy. Jednalo se o toxicitu hodnocenou jako stupeň 1 dle CTCAE, protože obtíže pacienta byly pouze mírného charakteru a stav nevyžadoval intervenci, spontánně ustoupil. Autoři Zimmermann a kol. pozorovali ve studii fáze I nemalobuněčných plicních karcinomů stádia I poradiační pneumonitidu stupně 1 nebo 2 u 14 ze 30 ozařovaných pacientů [150]. V našem souboru dále nebyl zaznamenán pacient s poradiační frakturou žebra. Medián celkové dávky 50 Gy se liší od publikovaných hodnot, kdy 50 Gy rozdělených do 5 frakcí je doporučeno v indikaci centrálně uložených plicních tumorů, v původní analýze autorů Timmermana byl využit režim 60 Gy ve 3 frakcích [103, 110].

Plicní metastázy

Skupina pacientů s plicními metastázami představuje značně heterogenní část souboru s rozličnou histologií primárních nádorových ložisek. Stereotaktická radioterapie pacientů s plicními metastázami byla velmi dobře tolerována s minimálním počtem zaznamenané toxicity dosahující pouze 1. stupně závažnosti dle CTCAE. U dvou pacientů byla zaznamenána po ukončení radioterapie pneumonitida. V jednom případě po měsíci

od ukončení radioterapie, ve druhém případě po 3 měsících. U obou se jednalo o mírné projevy bez nutnosti farmakologické intervence. Autoři Aoki a kol. reportují lepší dosaženou lokální kontrolu dosahující 90,6 % ve 3 letech s minimální pozorovanou toxicitou v podobě grade 2 poradiační pneumonitidy u 3 pacientů z celkového počtu 66. Autoři práce považovali lokální kontrolu za adekvátní v případě absence signifikantního zvětšení ložiska na kontrolních CT vyšetřeních, pojem signifikantní nebyl definován. Doba přežití bez lokální progresy dosahuje v našem souboru trojnásobku přežití bez progresy, což dokazuje omezenou systémovou kontrolu onemocnění u námi analyzovaných pacientů. Medián zvolené předepsané dávky s počtem frakcí odpovídá těmto hodnotám ve skupině pacientů s primárními plicními karcinomy. Analýza autorů Rusthovea a kol. publikovaná v roce 2009 zahrnuje 38 pacientů. V tomto sledování autoři reportují symptomatickou pneumonitidu u jednoho pacienta a výskyt toxicity grade 3 u třech pacientů. Obdobně jako předchozí analýza zaznamenali lokální kontrolu dosahující 100 % v prvním roce a 96 % v roce druhém. K lokální progresi tak došlo pouze u jednoho pacienta ze sledovaného souboru [113]. Důvodem pro odlišné hodnoty námi sledovaných pacientů s plicními metastázami může být užití menší expanze z objemu ITV na PTV, která dosahovala 3-5 mm. V analýze Rusthovea a kol. byla použita expanze 5 mm radiálně a 10 mm kraniokaudálně i při zohlednění dechových pohybů nádorového ložiska. Dosažený medián 30 měsíců lze kromě stereotaktického ozáření metastatických ložisek přisoudit pokrokům v systémové léčbě solidních malignit.

Jaterní metastázy

V indikaci stereotaktické radioterapie jaterních metastáz má dominantní postavení metastatický kolorektální karcinom, v našem souboru pacientů s jaterními metastázami zastoupený 56 %. Kromě jednoho pacienta se jednalo o radioterapii solitární jaterní metastázy. Radioterapie byla velmi dobře tolerována s mírnou akutní poradiační gastrointestinální toxicitou grade 1. V jednom případě došlo u pacienta 5 měsíců po léčbě k chronickému projevu ve formě stenózy ductus hepaticus communis v oblasti 4. jaterního segmentu, kde se nacházela ozařovaná jaterní metastáza. Při srovnání času přežití bez lokální progresy a přežití bez progresy je patrný značný rozdíl v důsledku systémového onemocnění, které představuje limitující faktor přežití pacientů. I tak byl dosažen medián celkového přežití

27,4 měsíců. V analýze publikované van der Poolem a kol. bylo dosaženo mediánu celkového přežití 34 měsíců, v souboru zaznamenali jaterní poradiační toxicitu grade 3 u 2 pacientů. Analýze zahrnovala ovšem pouze pacienty s extrahepatálními metastázami, které byly považované za vhodné ke kurativní léčbě. Medián námi předepisované dávky se zásadně neliší od autory udávaných hodnot, kteří předepisovali celkovou ložiskovou dávku 37,5 Gy ve 3 frakcích. Stereotaktickou radioterapii lze považovat za bezpečnou, nicméně chirurgická resekce představuje stále zlatý standard léčby resekovatelných jaterních metastáz [122]. Důležitým pozorovaným faktem je značně horší prognóza pacientů s jaterními metastázami s primárním plicním karcinomem, karcinomem ovaria a gastrointestinálními nádory kromě kolorektálního karcinomu [113].

Primární mozkové nádory

Stereotaktická radioterapie představuje mnohdy jedinou možnou léčebnou možnost u pacientů s rekurentními primárními mozkovými nádory v podobě high-grade gliomů. Řada chemoterapeutických režimů přináší pacientům riziko signifikantní toxicity, která může značně zhoršit kvalitu života. Recidivy u pacientů s high-grade gliomy jsou diagnostikovány s pomocí T1 sekvencí na magnetické rezonanci. U části pacientů se však jedná o na MR obdobný obraz pseudoprogrese po pooperačním ozařování s konkomitantní chemoterapií. Je prokázán rozdíl v dosažené hodnotě celkového přežití v závislosti na době do záchytu recidivy mozkového nádoru. Pacienti, u kterých dochází k diagnostice recidivy do 6 měsíců po iniciální léčbě mají znatelně lepší předpoklady pro delší celkové přežití než ti, kteří jsou diagnostikováni za touto časovou hranicí. Pouze mizivá část pacientů s recidivou absolvuje histologickou verifikaci radiologicky prokázaného ložiska [97]. Medián celkového přežití v našem vzorku pacientů nebyl dosažen. Stereotaktická radioterapie provedená v této indikaci byla zatížena toxicitou nepřesahující při sledování stupeň 2 dle CTCAE. SRT tak představuje v indikaci recidiv primárních mozkových nádorů vhodnou léčebnou modalitu s velmi dobrým profilem toxicity. U této diagnózy nebylo publikováno doporučení, které by stanovilo optimální předpis ložiskové dávky na oblast recidivy.

Nádory retroperitonea

Nádory retroperitonea jsou v našem souboru reprezentovány majoritně oligometastatickým postižením lymfatických uzlin. Tyto představují oblasti, kde stereotaktická dosahuje optimální lokální kontroly jak s cílem kurativním, tak paliativním. Námi pozorované hodnoty přežití bez lokální progresy a přežití bez lokální progresy potvrzují vynikající lokální kontrolu, lokální selhání bylo zaznamenáno pouze u 1 pacientky. Toxicita dosahující maximálně grade 2 dle CTCAE a jen potvrzuje obdobné publikované údaje. Medián celkové ložiskové dávky se shoduje s hodnotou reportovanou autory Rwigemou a kol. [145].

U diagnózy karcinomu pankreatu jsou poměrně rozporuplná data. V některých analýzách došlo u pacientů s karcinomem pankreatu po SRT ke zhoršení celkového stavu s vyjádřenou akutní gastrointestinální toxicitou a zhoršením nádorové bolesti [143]. Jiné reportují data se znatelně lepším přežitím a minimální poradiační toxicitou [141]. V naší části souboru pozorujeme medián celkového přežití u pacientů s lokálně pokročilým neresekabilním karcinomem pankreatu dosahující 12 měsíců. Tento údaj je reportován v analýzách, které hodnotí přínos SRT pozitivně [140, 141]. Stejně tak pozorovaná toxicita dosáhla maximálně stupně 1 dle CTCAE. V této indikaci tak lze SRT považovat za vhodnou léčebnou modalitu k dosažení prodloužení celkového přežití bez zhoršení kvality života pacientů.

Ostatní ozařované oblasti

Soubor zahrnuje i ozařované oblasti s počtem 1-3 pacientů. U pacientů s recidivou karcinomu jícnu bylo publikováno minimální množství klinických dat na téma SRT. U dvou pacientů obsažených v souboru byla velmi dobře tolerována spolu s dosažením 100% lokální kontroly. Tyto kazuistiky jsou jedny z prvních podporující další výzkum SRT v indikaci recidivujících karcinomů jícnu.

U pacienta s karcinomem štítné žlázy došlo k lokálnímu selhání po 6,2 měsíci od ukončené SRT, následně u něj byla provedena oboustranná exstirpace LU. V oblasti rekurentních karcinomů štítné žlázy bylo publikováno malé množství prací. Ty dostupné podporují indikaci SRT u karcinomů štítné žlázy s relapsem v lymfatických uzlinách. Skupina Kim a kol. realizovali SRT u nodálních recidiv karcinomů štítné žlázy v případě 9 pacientů bez zaznamenané lokální progresy [151].

U jednoho z celkového počtu dvou pacientů ozařovaných SRT pro adenom hypofýzy došlo po 6 měsících od radioterapie k rozvoji poradiačních změn oblasti optických traktů, což se u pacienta projevilo rozmazaným viděním nelimitujícím ADL. Na kontrolních MR vyšetřeních byl patrný korelát odpovídajícím klinickým obtížím v podobě demyelinizace v oblasti optické dráhy. Lokální kontrola v této podskupině dosáhla 100 %. Stereotaktická frakcionovaná radioterapie je doporučována u adenomů hypofýzy velikosti 3 cm a více [152].

Stereotaktická radioterapie může být užita s výhodou u pacientů s karcinomem prostaty, kteří nechtějí podstoupit konvenční normofrakcionovanou radioterapii. Některé retrospektivní analýzy udávají vyšší riziko rozvoje genitourinárních komplikací po radioterapii. U jednoho námi ozařovaného pacienta došlo k rozvoji erektilní dysfunkce hodnocené jako grade 2 dle CTCAE bez dlouhodobého zlepšení po farmakologické intervenci [153].

U pacientů s oligometastatickým postižením kostí bylo u 3 pacientů dosaženo optimální lokální kontroly i s analgetickým efektem. Radioterapie kostních metastáz byla velmi dobře tolerována bez pozorované toxicity. V současné době chybí studie, které by srovnávaly efekt konvenční radioterapie u kostních metastáz oproti SRT. Měla by být vyhrazena pro pacienty s předpokládaným přežitím 6 měsíců a více [134].

Velmi dobrá lokální kontrola byla prokázána i u pacienta s recidivou karcinomu ledvinné pánvičky s přechodnou toxicitou v podobě hematurie grade 1, která spontánně odezněla. Lokální kontrola u tohoto pacienta byla sice dostatečná, nicméně po 3,3 měsících došlo ke generalizaci nádoru. Jedná se o oblast s minimem publikovaných dat na téma SRT.

Intrafrakční pohyby

Výsledky analýzy intrafrakčních pohybů pacientů ze zpracovaného souboru nám poskytují zpětnou vazbu o kvalitě imobilizace v průběhu radioterapie. Z naměřených hodnot je patrné, že způsob imobilizace v průběhu radioterapie dosahuje u mediánu odchylky posunu na úroveň sub-milimetrových hodnot, v oblasti rotace se potom jedná o desetiny stupně. Jedná se o hodnoty naměřené při současném posouzení všech šesti os pohybu.

U stereotaktické radioterapie mozkových metastáz a primárních mozkových nádorů se využívá řada imobilizačních technik, termoplastická maska je považována za přesný a rigidní způsob imobilizace u radioterapie mozkových nádorů [154]. Naměřené hodnoty intrafrakčních pohybů potvrzují adekvátní imobilizaci termoplastickou maskou v průběhu SRT mozkových nádorů. Na základě získaných informací za předpokladu stanovení systematické chyby na našem pracovišti je možné upravit expanzi na plánovací cílový objem napříč ozařovanými oblastmi a získat tak podklad pro stanovení institucionálních lemuů pro stereotaktickou radioterapii.

6. Závěr

Stereotaktickou radioterapii považujeme v současné době za modalitu moderní radiační onkologie, která je nezbytná pro poskytnutí komplexní onkologické péče. V léčbě mozkových metastáz a primárních plicních karcinomů představuje její využití léčbu, která je podložena řadou klinických dat i empirických zkušeností a stala se běžným standardem. Spektrum indikací SRT se neustále rozšiřuje, v řadě z nich však stále chybí přesvědčivý důkaz o její účinnosti a bezpečnosti.

Prezentovaná data dokládají bezpečnost a efektivitu stereotaktické radioterapie s využitím konvenčního lineárního urychlovače a představují tak nutnou zpětnou vazbu v zajištění kvality péče, kterou dizertační práce splnila svůj zadaný cíl.

7. Citovaná literatura

1. Glasser O. W.C. Röntgen and the discovery of the Röntgen rays. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1033-40.
2. Thomas AMK, ed. *The Röntgen centenary: the invisible light: 100 years of medical radiology*. Oxford: Blackwell Science, 1995.
3. X-Rays and Radium in the Treatment of Diseases of the Skin. *Arch Derm Syphilol*. 1928;17(4):577.
4. News of Science. *Science* 1957; 125: 18-22.
5. Belot J. Radiotherapy in skin disease. Rebman,1905.
6. Association AD. *Journal of Cutaneous Diseases Including Syphilis*. William and Wood,1900.
7. Institute R. *The Radium Quarterly*. Radium Institute.,1917.
8. Society AC. *The Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. American Chemical Society,1910.
9. Chamberlain WE, Young BR. Should the Method of Coutard be Applied in All Cases of Cancer Treated by Roentgen Rays? *Radiology* 1937; 29: 186-189.
10. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins,2008.
11. Leksell L. The Stereotaxic Method and Radiosurgery of the Brain. *Acta Chir Scand* 1951; 102: 316-319.
12. Leksell L. Cerebral Radiosurgery .I. Gammathalamotomy in 2 Cases of Intractable Pain. *Acta Chir Scand* 1968; 134: 585-&.
13. Betti O, Derechinsky V. Multilayer Stereotaxic Irradiation. *Neurochirurgie* 1982; 28: 55-56.
14. Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V et al. Cerebral Radiation Surgery Using Moving Field Irradiation at a Linear-Accelerator Facility. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1185-1192.
15. Houdek PV, Fayos JV, Vanburen JM, Ginsberg MS. Stereotaxic Radiotherapy Technique for Small Intracranial Lesions. *Med Phys* 1985; 12: 469-472.

16. Gill SS, Thomas DGT, Warrington AP, Brada M. Relocatable Frame for Stereotaxic External Beam Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 599-603.
17. Solberg TD, Boedeker KL, Fogg R et al. Dynamic arc radiosurgery field shaping: A comparison with static field conformal and noncoplanar circular arcs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1481-1491.
18. Guthrie BL, Adler JR, Jr. Computer-assisted preoperative planning, interactive surgery, and frameless stereotaxy. *Clin Neurosurg* 1992; 38: 112-131.
19. Adler JR, Jr., Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery* 1999; 44: 1299-1306; discussion 1306-1297.
20. Report 91. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* 2014; 14: 1-160.
21. Podgorsak EB, Olivier A, Pla M et al. Physical aspects of dynamic stereotactic radiosurgery. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 263-268.
22. Ritter MA, Forman JD, Kupelian PA et al. A Phase I/II Trial of Increasingly Hypofractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: S80-S81.
23. Khoo VS, Oldham M, Adams EJ et al. Comparison of intensity-modulated tomotherapy with stereotactically guided conformal radiotherapy for brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 415-425.
24. Murphy MJ, Chang S, Gibbs I et al. Image-guided radiosurgery in the treatment of spinal metastases. *Neurosurg Focus* 2001; 11: e6.
25. Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. Technical note. *J Neurosurg* 2000; 93 Suppl 3: 219-222.
26. Song CW, Kim MS, Cho LC et al. Radiobiological basis of SBRT and SRS. *Int J Clin Oncol* 2014; 19: 570-578.
27. Brown JM, Carlson DJ, Brenner DJ. The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More Than the 5 Rs Involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 254-262.
28. Orton MD, Weiss E, Chang MG et al. Contour Variability During Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Treatment Planning and the Effect of Physician Training. *Int J Radiat Oncol* 2012; 84: S816-S817.

29. Mitchell CR, Folkard M, Joiner MC. Effects of exposure to low-dose-rate Co-60 gamma rays on human tumor cells in vitro. *Radiat Res* 2002; 158: 311-318.
30. Park HJ, Griffin RJ, Hui S et al. Radiation-Induced Vascular Damage in Tumors: Implications of Vascular Damage in Ablative Hypofractionated Radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res* 2012; 177: 311-327.
31. Lee YJ, Auh SL, Wang YG et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8(+) T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114: 589-595.
32. Brown JM, Brenner DJ, Carlson DJ. Dose Escalation, Not "New Biology," Can Account for the Efficacy of Stereotactic Body Radiation Therapy With Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2013; 85: 1159-1160.
33. Guerrero M, Li XA. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy. *Phys Med Biol* 2004; 49: 4825-4835.
34. Park C, Papiez L, Zhang S et al. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 847-852.
35. Guerrero M, Carlone M. Mechanistic formulation of a lineal-quadratic-linear (LQL) model: split-dose experiments and exponentially decaying sources. *Med Phys* 2010; 37: 4173-4181.
36. Wang JZ, Huang ZB, Lo SS et al. A Generalized Linear-Quadratic Model for Radiosurgery, Stereotactic Body Radiation Therapy, and High-Dose Rate Brachytherapy. *Sci Transl Med* 2010; 2.
37. Issam El Naqa RL, Martin J. Murphy. *Machine Learning in Radiation Oncology: Theory and Applications*. 2015.
38. Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011; 15: 555-559.
39. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122.

40. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S3-9.
41. Grimm J, LaCouture T, Croce R et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2011; 12: 267-292.
42. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4833-4839.
43. Timmerman RD, Kavanagh BD, Cho LC et al. Stereotactic body radiation therapy in multiple organ sites. *J Clin Oncol* 2007; 25: 947-952.
44. Murphy JD, Dieterich S, Chang DT, Koong AC. Duodenal Toxicity in Single-fraction Stereotactic Body Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: S29-S30.
45. http://aapm.org/org/structure/default.asp?committee_code=WGSBRT.
46. Benedict SH, Yenice KM, Followill D et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys* 2010; 37: 4078-4101.
47. 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: 745-751.
48. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: A multiinstitutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 426-434.
49. 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: 655-661.
50. Alberti E, Hartmann A, Schutz HJ, Schreckenberger F. The effect of large doses of dexamethasone on the cerebrospinal fluid pressure in patients with supratentorial tumors. *J Neurol* 1978; 217: 173-181.
51. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB et al. 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* 1994; 44: 675-680.

52. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 103-114.
53. Chernov MF, Nakaya K, Izawa M et al. Outcome after radiosurgery for brain metastases in patients with low Karnofsky performance scale (KPS) scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1492-1498.
54. Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC. Diagnosis of Cerebral Metastases - Double-Dose Delayed Ct Vs Contrast-Enhanced Mr Imaging. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 1039-1046.
55. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1289-1294.
56. Mut M. Surgical treatment of brain metastasis: A review. *Clin Neurol Neurosur* 2012; 114: 1-8.
57. Levitt MR, Levitt R, Silbergeld DL. Controversies in the management of brain metastases. *Surg Neurol Int* 2013; 4: S231-235.
58. Patel AJ, Suki D, Hatiboglu MA et al. Impact of surgical methodology on the complication rate and functional outcome of patients with a single brain metastasis. *Journal of Neurosurgery* 2015; 122: 1132-1143.
59. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A Randomized Trial of Surgery in the Treatment of Single Metastases to the Brain. *New England Journal of Medicine* 1990; 322: 494-500.
60. Vecht CJ, Haaxmareiche H, Noordijk EM et al. Treatment of Single Brain Metastasis - Radiotherapy Alone or Combined with Neurosurgery. *Ann Neurol* 1993; 33: 583-590.
61. Kocher M, Wittig A, Piroth MD et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases. A report of the DEGRO Working Group on Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 521-532.
62. Hussain A, Brown PD, Stafford SL, Pollock BE. Stereotactic radiosurgery for brainstem metastases: Survival, tumor control, and patient outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 521-524.
63. Halasz LM, Rockhill JK. Stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Surg Neurol Int* 2013; 4: S185-191.

64. Mehta M, Noyes W, Craig B et al. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs. resection for single-brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 445-454.
65. Garell PC, Hitchon PW, Wen BC, Mellenberg DE, Torner J. Stereotactic radiosurgery versus microsurgical resection for the initial treatment of metastatic cancer to the brain. *J Radiosurg.* 1999;2(1):1-5.
66. Bindal AK, Bindal RK, Hess KR et al. Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 1996; 84: 748-754.
67. Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1389-1393.
68. Schoggl A, Kitz K, Reddy M et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 621-626.
69. Wang LG, Guo Y, Zhang X et al. Brain metastasis: experience of the Xi-Jing hospital. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002; 78: 70-83.
70. O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1169-1176.
71. Rades D, Bohlen G, Pluemer A et al. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer* 2007; 109: 2515-2521.
72. Muacevic A, Wowra B, Siefert A et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. *J Neurooncol* 2008; 87: 299-307.
73. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 427-434.
74. 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: 1665-1672.

75. Fokas E, Henzel M, Hamm K et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlenther Onkol* 2010; 186: 210-217.
76. Elaimy AL, Mackay AR, Lamoreaux WT et al. Multimodality treatment of brain metastases: an institutional survival analysis of 275 patients. *World J Surg Oncol* 2011; 9: 69.
77. Jiang XB, Yang QY, Sai K et al. Brain metastases from colorectal carcinoma: a description of 60 cases in a single Chinese cancer center. *Tumour Biol* 2011; 32: 1249-1256.
78. El Gantery MM, Abd El Baky HM, El Hossieny HA et al. Management of brain metastases with stereotactic radiosurgery alone versus whole brain irradiation alone versus both. *Radiat Oncol* 2014; 9: 116.
79. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2483-2491.
80. 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: 1037-1044.
81. Hall MD, McGee JL, McGee MC et al. Cost-effectiveness of stereotactic radiosurgery with and without whole-brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed brain metastases. *J Neurosurg* 2014; 121 Suppl: 84-90.
82. Stokes TB, Niranjana A, Kano H et al. White matter changes in breast cancer brain metastases patients who undergo radiosurgery alone compared to whole brain radiation therapy plus radiosurgery. *J Neurooncol* 2015; 121: 583-590.
83. Chang SD, Lee E, Sakamoto GT et al. Stereotactic radiosurgery in patients with multiple brain metastases. *Neurosurg Focus* 2000; 9: e3.
84. Nieder C. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases: regarding Kondziolka et al. *IJROBP* 1999;45:427-434. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1081-1082.
85. Lam TC, Sahgal A, Chang EL, Lo SS. Stereotactic radiosurgery for multiple brain metastases. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 1153-1172.

86. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors. *J Neurosurg* 2014; 121 Suppl: 16-25.
87. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y et al. A Multi-institutional Prospective Observational Study of Stereotactic Radiosurgery for Patients With Multiple Brain Metastases (JLGK0901 Study Update): Irradiation-related Complications and Long-term Maintenance of Mini-Mental State Examination Scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99: 31-40.
88. Zindler JD, Bruynzeel AME, Eekers DBP et al. Whole brain radiotherapy versus stereotactic radiosurgery for 4-10 brain metastases: a phase III randomised multicentre trial. *BMC Cancer* 2017; 17: 500.
89. Arbit E, Wronski M, Burt M, Galicich JH. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 1995; 76: 765-773.
90. Kim DH, Schultheiss TE, Radany EH et al. Clinical outcomes of patients treated with a second course of stereotactic radiosurgery for locally or regionally recurrent brain metastases after prior stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2013; 115: 37-43.
91. Malouff T, Bennion NR, Verma V, Lin C. The Efficacy of a Second Course of Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Recurrent or Progressive Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: E82-E82.
92. Silva DA, Coelho TM, Ambrasio AVA et al. Clinical Outcomes of Patients Treated With Repeated Courses of Stereotactic Radiosurgery (SRS) Without Prior Whole-Brain Radiation Therapy (WBRT) for Recurrent Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: E104-E104.
93. Rana N, Pendyala P, Cleary RK et al. Long-Term Outcomes Following Repeat Linear Accelerator-Based Stereotactic Radiosurgery (SRS) for Locally Recurrent Brain Metastases Previously Treated With SRS. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: E124-E124.
94. Vrana D, Studentova H, Matzenauer M et al. Treatment of brain metastases of renal cell cancer with combined hypofractionated stereotactic radiotherapy and whole brain radiotherapy with hippocampal sparing. *Oncol Lett* 2016; 11: 3777-3781.

95. 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: 1049-1060.
96. Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiation Oncology* 2017; 12.
97. Fogh SE, Andrews DW, Glass J et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3048-3053.
98. Kong DS, Lee JI, Park K et al. Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. *Cancer* 2008; 112: 2046-2051.
99. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 853-860.
100. Arvold ND, Lessell S, Bussiere M et al. Visual outcome and tumor control after conformal radiotherapy for patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1166-1172.
101. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2009; 4: 42.
102. Chang JY, Li QQ, Xu QY et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Centrally Located Early Stage or Isolated Parenchymal Recurrences of Non-Small Cell Lung Cancer: How to Fly in a "No Fly Zone". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 1120-1128.
103. Timmerman R, Paulus R, Galvin J et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA* 2010; 303: 1070-1076.
104. Baumann P, Nyman J, Hoyer M et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3290-3296.
105. Senthil S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 802-809.

106. Nyman J, Hallqvist A, Lund JA et al. SPACE - A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol* 2016; 121: 1-8.
107. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G et al. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1149-1156.
108. Videtic GM, Hu C, Singh AK et al. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 757-764.
109. Olsen JR, Robinson CG, El Naqa I et al. Dose-response for stereotactic body radiotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e299-303.
110. Rowe BP, Boffa DJ, Wilson LD et al. Stereotactic body radiotherapy for central lung tumors. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1394-1399.
111. Chang JY, Senan S, Paul MA et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 630-637.
112. Milano MT, Katz AW, Schell MC et al. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1516-1522.
113. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH et al. Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1579-1584.
114. Kelly P, Balter PA, Rebuena N et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with lung cancer previously treated with thoracic radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1387-1393.
115. Kilburn JM, Kuremsky JG, Blackstock AW et al. Thoracic re-irradiation using stereotactic body radiotherapy (SBRT) techniques as first or second course of treatment. *Radiother Oncol* 2014; 110: 505-510.

116. Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000; 8: 741-756.
117. Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol* 2006; 23: 47-63.
118. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 452-459.
119. Yoon SM, Lim YS, Park MJ et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e79854.
120. Kwon JH, Bae SH, Kim JY et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer* 2010; 10: 475.
121. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45: 823-830.
122. van der Pool AE, Mendez Romero A, Wunderink W et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 377-382.
123. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 543-553.
124. Russo JK, Rosen L. TomoTherapy stereotactic body radiation therapy (SBRT) for the salvage treatment of locally recurrent esophageal adenocarcinoma following trimodality therapy: a case report. *Tumori* 2011; 97: 406-410.
125. Matzenauer M, Vrana D, Vlachova Z et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of local recurrences of esophageal cancer. *Oncol Lett* 2017; 13: 1807-1810.
126. Nuyttens JJ, Moiseenko V, McLaughlin M et al. Esophageal Dose Tolerance in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy. *Semin Radiat Oncol* 2016; 26: 120-128.
127. Al-Assaf H, Poon I, Lee JW et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Medically Unfit Head and Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2017; 99: E319-E319.

128. Kress MA, Sen N, Unger KR et al. Safety and efficacy of hypofractionated stereotactic body reirradiation in head and neck cancer: Long-term follow-up of a large series. *Head Neck* 2015; 37: 1403-1409.
129. Heron DE, Ferris RL, Karamouzis M et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase I dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1493-1500.
130. Rwigema JC, Heron DE, Ferris RL et al. The impact of tumor volume and radiotherapy dose on outcome in previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck treated with stereotactic body radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 372-379.
131. Ling DC, Vargo JA, Ferris RL et al. Risk of Severe Toxicity According to Site of Recurrence in Patients Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy for Recurrent Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 973-980.
132. Vargo JA, Ferris RL, Clump DA, Heron DE. Stereotactic body radiotherapy as primary treatment for elderly patients with medically inoperable head and neck cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 214.
133. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584-593.
134. Lutz S, Balboni T, Jones J et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 4-12.
135. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 193-199.
136. Laufer I, Iorgulescu JB, Chapman T et al. Local disease control for spinal metastases following "separation surgery" and adjuvant hypofractionated or high-dose single-fraction stereotactic radiosurgery: outcome analysis in 186 patients. *J Neurosurg Spine* 2013; 18: 207-214.
137. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: a multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3426-3431.

138. Boyce-Fappiano D, Elibe E, Schultz L et al. Analysis of the Factors Contributing to Vertebral Compression Fractures After Spine Stereotactic Radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 236-245.
139. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2654-2668.
140. Chuong MD, Springett GM, Freilich JM et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 516-522.
141. Polistina F, Costantin G, Casamassima F et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: a multimodal treatment using neoadjuvant chemoradiotherapy (gemcitabine plus stereotactic radiosurgery) and subsequent surgical exploration. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2092-2101.
142. Schellenberg D, Kim J, Christman-Skieller C et al. Single-fraction stereotactic body radiation therapy and sequential gemcitabine for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 181-188.
143. Hoyer M, Roed H, Sengelov L et al. Phase-II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2005; 76: 48-53.
144. Didolkar MS, Coleman CW, Brenner MJ et al. Image-guided stereotactic radiosurgery for locally advanced pancreatic adenocarcinoma results of first 85 patients. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1547-1559.
145. Rwigema J, King C, Steinberg M et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Abdominal and Retroperitoneal Oligometastases. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2013; 87: S343-S344.
146. Trifiletti DM, Lee CC, Shah N et al. How Does Brainstem Involvement Affect Prognosis in Patients with Limited Brain Metastases? Results of a Matched-Cohort Analysis. *World Neurosurg* 2016; 88: 563-568.
147. Emery A, Trifiletti DM, Romano KD et al. More than Just the Number of Brain Metastases: Evaluating the Impact of Brain Metastasis Location and Relative Volume on Overall Survival After Stereotactic Radiosurgery. *World Neurosurg* 2017; 99: 111-117.

148. Fiorentino A, Giaj-Levra N, Tebano U et al. Stereotactic ablative radiation therapy for brain metastases with volumetric modulated arc therapy and flattening filter free delivery: feasibility and early clinical results. *Radiol Med* 2017; 122: 676-682.
149. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncology* 2012; 13: 1011-1019.
150. Zimmermann FB, Geinitz H, Schill S et al. Stereotactic hypofractionated radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 48: 107-114.
151. Kim JH, Kim MS, Yoo SY et al. Stereotactic body radiotherapy for refractory cervical lymph node recurrence of nonanaplastic thyroid cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142: 338-343.
152. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E, 3rd et al. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 573-580.
153. Yu JB, Cramer LD, Herrin J et al. Stereotactic body radiosurgery versus intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: Comparison of toxicity. *J Clin Oncol* 2014; 32.
154. Gilbeau L, Octave-Prignot M, Loncol T et al. Comparison of setup accuracy of three different thermoplastic masks for the treatment of brain and head and neck tumors. *Radiother Oncol* 2001; 58: 155-162.
155. Garell PC, Hitchon PW, Wen BC, Mellenberg DE, Torner J. Stereotactic radiosurgery versus microsurgical resection for the initial treatment of metastatic cancer to the brain. *J Radiosurg.* 1999 Mar;2(1):1-5.

8. Seznam obrázků

Obrázek č. 1 - CyberKnife

Obrázek č. 2 - GammaKnife

Obrázek č. 3 - Tomoterapie

9. Seznam tabulek

- Tabulka č. 1 - Vybrané dávkové limity sériových orgánů při SRT u vybraných OAR
- Tabulka č. 2 - Vybrané dávkové limity paralelních orgánů při SRT u vybraných OAR
- Tabulka č. 3 - Signifikantní prognostické faktory pro jednotlivé diagnózy dle GPA analýzy
- Tabulka č. 4 - SRS (SRT) ± WBRT versus chirurgie ± WBRT
- Tabulka č. 5 - SRS plus WBRT versus samostatná WBRT
- Tabulka č. 6 - SRS plus WBRT versus samostatná SRS
- Tabulka č. 7 - Základní charakteristika souboru pacientů léčených SRT
- Tabulka č. 8 - Charakteristika pacientů s mozgovými metastázami ozařovaných SRT
- Tabulka č. 9 - Charakteristika pacientů s primárními karcinomy plic
- Tabulka č. 10 - Charakteristika pacientů s plicními metastázami ozařovaných SRT
- Tabulka č. 11 - Charakteristika pacientů s metastázami jater ozařovaných SRT
- Tabulka č. 12 - Charakteristika pacientů s recidivou mozkového nádoru
- Tabulka č. 13 - Charakteristika pacientů s tumorem retroperitonea a pánve
- Tabulka č. 14 - Charakteristika pacientů s tumorem pankreatu
- Tabulka č. 15 - Charakteristika pacientů s recidivou nádoru jícnu
- Tabulka č. 16 - Charakteristika pacienta s nádorem štítné žlázy
- Tabulka č. 17 - Charakteristika pacientů s adenomy hypofýzy
- Tabulka č. 18 - Charakteristika pacientů s kostními metastázami
- Tabulka č. 19 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro celý soubor
- Tabulka č. 20 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro metastázy mozku
- Tabulka č. 21 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro primární plicní karcinomy
- Tabulka č. 22 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro plicní metastázy
- Tabulka č. 23 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro recidivy mozkových nádorů
- Tabulka č. 24 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro metastázy jater
- Tabulka č. 25 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro tumory retroperitonea
- Tabulka č. 26 - naměřené odchylky po dílčích frakcích SRT pro tumory pankreatu

10. Seznam zkratek

MLC	vícelistový kolimátor (multileaf collimator)
Gy	gray
SRT	stereotaktická radioterapie
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
BED	biologická efektivní dávka (biologically effective dose)
SRS	stereotaktická radiochirurgie (stereotactic radiosurgery)
SBRT	stereotaktická extrakraniální radioterapie (stereotactic body radiotherapy)
CNS	centrální nervový systém
TCP	pravděpodobnost kontroly tumoru (tumor control probability)
ICRU	mezinárodní komise pro radiační jednotky a měření (International Commission on Radiation Units and Measurements)
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity-modulated radiotherapy)
PTV	plánovací cílový objem (planning target volume)
MR	magnetická rezonance
4D-CT	čtyř-dimenzionální výpočetní tomografie (four-dimensional computed tomography)
LQ	lineárně-kvadratický (linear-quadratic)
PRV	plánovací objem orgánů v riziku (planning organ at risk volume)
GTV	makroskopický nádorový objem (gross tumor volume)
CTV	klinický cílový objem (clinical target volume)
OAR	orgány v riziku (organs at risk)
QA	kontrola kvality (quality assurance)
QUANTEC	kvantitativní analýza efektu na normální tkáň v klinické praxi (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic)
AAPM	Americká asociace fyziků v medicíně (American Association of Physicists in Medicine)

WGSBRT	Pracovní skupina pro stereotaktickou extrakraniální radioterapii (Working Group on Stereotactic Body Radiation Therapy)
CI	index konformity (conformity index)
TV	cílový objem (Target Volume)
PIV	objem předepsané izodózy (Prescription Isodose Volume)
RPA	analýza rekurzivním dělením (Recursive Partitioning Analysis)
GPA	klasifikované prognostické posouzení (Graded Prognostic Assessment)
WBRT	ozáření celého mozku (Whole Brain Radiotherapy)
KPS	výkonnostní stav dle Karnofského (Karnofsky performance status)
CI	konfidenční interval (confidence interval)
GTR	totální resekce (gross total resection)
mOS	medián celkového přežití (median of overall survival)
RTOG	skupina RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)
BCNU	karmustin
QALY	rok života upravený v závislosti na kvalitě (quality-adjusted life-year)
RFA	radiofrekvenční ablace
HCC	hepatocelulární karcinom (hepatocellular carcinoma)
mCRC	metastatický kolorektální karcinom (metastatic colorectal carcinoma)
ECOG	skupina ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)
PET	pozitronová emisní tomografie
FDG	fludeoxyglukóza
FLT	fludeoxythymidin
CLD	celková ložisková dávka
SINS	skórovací systém neoplastické míšň instability
PFS	přežití bez progresu (progression free survival)
OS	celkové přežití (overall survival)
LC	lokální kontrola (local control)

FNOL	Fakultní nemocnice Olomouc
CTCAE	všeobecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (common terminology criteria for adverse events)
CBCT	výpočetní tomografie s kónickým svazkem (cone-beam computed tomography)
ITV	objem pokrývající trajektorii pohybu nádoru (internal target volume)
NSCLC	nemalobuněčné karcinomy plic (non-small cell lung cancer)
NA	nebyl dosažen (not achieved)
NET	neuroendokrinní nádor
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
ALK	anaplastická lymfomová kináza (Anaplastic lymphoma kinase)
ALT	alaninaminotransferáza
CRP	C-reaktivní protein
PTC	perkutánní transhepatální cholangiografie
LU	lymfatická uzlina
ADL	všední denní činnosti (Activities of Daily Living)

11. Seznam publikací autora dizertace

Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF

Matzenauer M, Vrána D, Vlachová Z, Aujesky R, Vrba R, Neoral C, Melichar B. Stereotactic radiotherapy in the treatment of local recurrences of esophageal cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(3):1807-1810. IF 1,39 (2016)

Matzenauer M, Vrana D, Vlachova Z, Cwiertka K, Kalita O, Melichar B. Radiotherapy management of brain metastases using conventional linear accelerator. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016 ;160(3):412-6. IF 0,894 (2016)

Lukesova L, Vrana D, Svach I, Zlamalova N, Gatek J, Vlachová Z, **Matzenauer M**, Koranda P, Hruzova K, Tichy T, Melichar B. Prognostic Influence of Internal Mammary Node Drainage in Patients with Early-stage Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(12):6641-6646. IF 1,937 (2016)

Vrána D, Študentová H, **Matzenauer M**, Vlachová Z, Cwiertka K, Gremlica D, Kalita O. Treatment of brain metastases of renal cell cancer with combined hypofractionated stereotactic radiotherapy and whole brain radiotherapy with hippocampal sparing. *Oncol Lett.* 2016;11(6):3777-3781. IF 1,39 (2016)

Přehledové/souborné publikace uveřejněné v časopisech s IF

Matzenauer M, Vrana D, Melichar B. Treatment of brain metastases. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016;160(4):484-490. IF 0,894 (2016)

Vrana D, **Matzenauer M**, Aujesky R, Vrba R, Neoral C, Melichar B, Souček P. Potential Predictive Role of MicroRNAs in the Neoadjuvant Treatment of Esophageal Cancer. Anticancer Res. 2017;37(2):403-412. IF 1,937 (2016)

Vrana D, Hlavac V, Brynychova V, Vaclavikova R, Neoral C, Vrba J, Aujesky R, **Matzenauer M**, Melichar B, Soucek P. ABC Transporters and Their Role in the Neoadjuvant Treatment of Esophageal Cancer. Int J Mol Sci. 2018;19(3). IF 3,226

Přehledové/souborné publikace uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech bez IF

Vrána D, Gatěk J, **Matzenauer M**. [Internal mammary lymph nodes in early stage breast cancer]. Rozhl Chir. 2017;96(8):324-327.

Vrána D, **Matzenauer M**, Melichar B. [Current Status of Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Esophageal and Gastric Tumors - Overview of Studies]. Klin Onkol. 2017;31(1):35-39.