

Paliatívna rádioterapia – mozgové metastázy

MUDr. Martin Chorváth¹, MUDr. Elena Bolješíková, CSc.²

¹Klinika Stereotaktickej rádiochirurgie Onkologického ústavu sv. Alžbety a Vysokej školy zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava

²Klinika Radiačnej onkológie Onkologického ústavu sv. Alžbety a Slovenskej Zdravotníckej Univerzity, Bratislava

Mozgové metastázy predstavujú závažný medicínsky problém postihujúci 20 – 40 % onkologických pacientov. Hlavným cieľom liečby mozgových metastáz je dosiahnutie lokálnej kontroly, optimálne so znížením frekvencie relapsov mimo primárnych ložísk – v mozgu. Hlavné liečebné modality sú neurochirurgická exstirpácia a rádioterapia. Radiačná liečba sa aplikuje ako ožiarenie celého mozgu (WBRT) alebo sa využíva pri cielenom ožiarení jednotlivých ložísk stereotaktickou rádiochirurgiou (SRCH) alebo pri parciálnom ožiarení mozgu pomocou intenzitou modulovanej rádioterapie (IMRT) alebo frakcionovanej stereotaktickej rádioterapie (fSRT). Vzhľadom na obmedzenú priestupnosť hematoencefalickej bariéry pre väčšinu cytostatík miesto chemoterapie nie je presne etablované. Tento článok predstavuje prehľad využitia jednotlivých liečebných modalít ako aj ich kombinácií.

Kľúčové slová: mozgové metastázy, neurochirurgická exstirpácia, ožiarenie celého mozgu, stereotaktická rádiochirurgia, frakcionovaná stereotaktická rádioterapia, chemoterapia.

Palliative radiotherapy – brain metastatic disease

Brain metastases are a serious medical problem affecting 20–40% of cancer patients. The goal of treatment of brain metastatic disease is to achieve local control with low risk of distant brain relapses. Main therapeutical approaches are neurosurgical extirpation and irradiation. Radiation therapy could be applied as whole brain radiotherapy (WBRT) or focal irradiation of metastatic lesions with stereotactic radiosurgery (SRS) or partial brain irradiation with intensity modulated radiotherapy (IMRT) or fractionated stereotactic radiotherapy (fSRT). Due to the limited permeability of brain blood barrier for cytostatics, the role of systemic therapy is not clearly established. This article is an overview of application of individual treatment modalities and their useful combinations.

Key words: brain metastases, neurosurgical extirpation, whole brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery, fractionated stereotactic radiotherapy, chemotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2013; roč. 8(5): 282–286

Úvod

Mozgové metastázy postihujú od 20 – 40 % pacientov s nádorovou chorobou. Najčastejšie nádory metastázujúce do CNS sú: nádory pľúc 50 %, prsníka 15 – 20 %, nádory neznámeho pôvodu 10 – 15 %, malígne melanómy 10 %, kolorektálne karcinómy 5 % a karcinómy obličiek. Pacienti s nádormi pľúc a malígnym melanómom majú častejšie mnohopočetné metastázy, solitárne metastázy sa viac vyskytujú u pacientov s kolorektálnym karcinómom a karcinómom obličky (1).

Mozgové metastázy sa vyvinú prevažne u pacientov so známym primárnym ochorením. V 5 – 10 % prípadov sa primárne ložisko nádoru nepodarí stanoviť. Pacienti s nádormi pľúc majú najkratší čas medzi stanovením iniciálnej diagnózy a vznikom mozgových metastáz (medián 6 – 9 mesiacov), sú najčastejšou príčinou vzniku mozgových metastáz u mužov.

Nádory prsníka sú najčastejšou príčinou metastázovania do CNS u žien.

Mozgové metastázy sa typicky vyskytujú medzi 5. a 7. dekadou života v mieste spojenia bielej a sivej hmoty.

Podľa anatomickej lokalizácie 80 % metastáz sa vyskytuje v hemisférach, 15 % v cerebelle a 5 %

v mozgovom kmeni. 80 % metastáz sa pozoruje supratentoriálne, 20 % infratentoriálne – častejšie u pacientov s kolorektálnym karcinómom.

Asi u 2/3 pacientov s mozgovými metastázami sa vyvinú klinické príznaky, ktoré zahŕňajú: bolesti hlavy (70 %), epileptické záchvaty (30 – 70 %), postihnutie kognitívnych funkcií (30 %), edém terča zrakového nervu (8 %), rôznorodé fokálne neurologické príznaky v závislosti od lokalizácie metastáz. U 5 – 10 % pacientov sa vyskytuje zakrvácanie do metastáz, typicky u pacientov s malígnym melanómom, choriokarcinómom alebo karcinómom obličky (2).

Možnosti liečby metastáz boli spočiatku obmedzené len na kortikoterapiu, ožiarenie celého mozgu (WBRT – whole brain radiotherapy) a neurochirurgickú exstirpáciu, ak to dovoľovala lokalizácia metastáz.

Pacienti liečení len kortikoterapiou väčšinou zomierajú do 1 mesiaca, najčastejšie pre progresiu postihnutia centrálného nervového systému.

Efektivita ionizačného žiarenia pri metastatickom postihnutí CNS bola prvýkrát opísaná v roku 1954, odvtedy sa vyskúšalo široké spektrum frakcionovaných schém a dávok. Najčastejšie používaným režimom je ožiarenie celého mozgu

v celkovej dávke (TD) 30,0 Gy pri jednotlivej dávke na frakciu 3,0 Gy.

Mediány prežívania pri ožiarení celého mozgu (WBRT) sa pohybuju od 3 – 6 mesiacov (3).

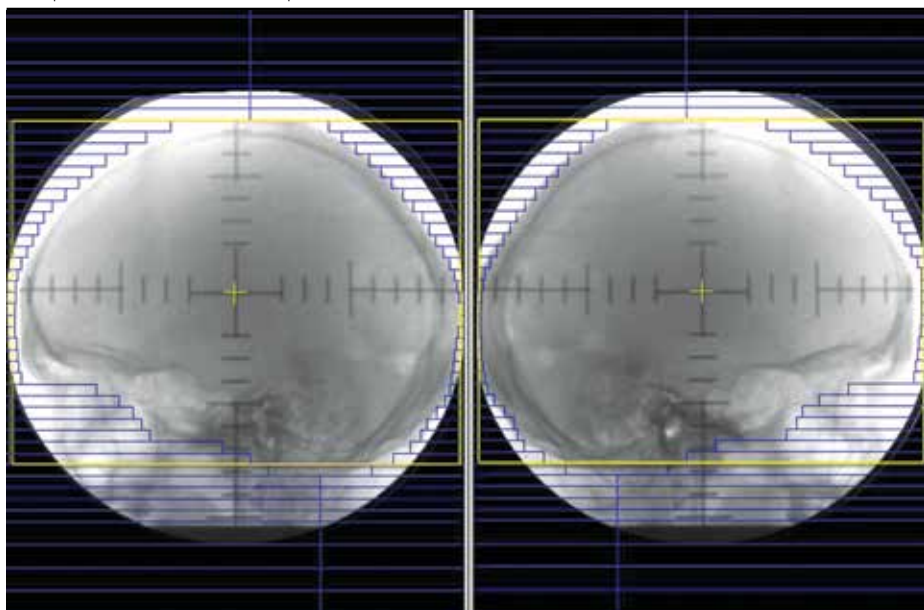
V roku 1976 sa zaviedla stereotaktická rádiochirurgia (SRCH) do klinickej praxe, od roku 1980 s využitím X lúčov lineárneho urýchľovača. Prvýkrát bola opísaná aplikácia pri mozgových metastázach Sturmom v roku 1987, následne Loefflerom v roku 1990, ktorý aplikoval stereotaktickú rádiochirurgiu pri liečbe rekurentných mozgových metastáz (4,5). Stereotaktická rádiochirurgia má oproti neurochirurgickej exstirpácii nižšie náklady na hospitalizáciu, nižšiu morbiditu a mortalitu, preto sa čoraz viac uplatňuje pri liečbe mozgových metastáz ako samostatná liečba alebo v kombinácii s ožiarení celého mozgu (6).

Možnosti liečby metastáz CNS ionizujúcim žiarením

Ožiarenie celého mozgu (WBRT)

Podľa výkonnostného stavu pacienta a rozsahu základného ochorenia možno aplikovať WBRT samostatne alebo v kombinácii s inými liečebnými modalitami (neurochirurgická exstirpácia, stereotaktická rádiochirurgia) (7, 8, 9).

Obrázok 1. Linac 6 MV X lúče, technika dvoch protiahlych polí pri mnohopočetnom metastatickom postihnutí CNS (WBRT), s použitím mnoholamelového kolimátora



Charakteristika a indikácie ožiarenia celého mozgu

Pri ožiarení WBRT sa ožaruje celé kráanium dvomi protiahlymi poľami najčastejšie 10 frakciami a 3,0 Gy na frakciu do celkovej dávky (TD) 30,0 Gy (obrázok 1). Alternatívne frakcionačné schémy sú tieto: 15 frakcií a 2,5 Gy do TD 37,5 Gy, 28 frakcií a 1,8 Gy do TD 50,4 Gy.

Pri zhoršenom výkonnostnom stave pacienta možno aplikovať frakcionáciu 5 krát 4,0 Gy na frakciu do TD 20,0 Gy, bez zníženia celkového prežitia a zvýšenia frekvencie nežiaducich účinkov.

Ako zdroj žiarenia možno použiť gama žiarenie Co^{60} so strednou energiou 1,25 MV alebo X lúče lineárneho urýchľovača s energiou 4 – 6 MV.

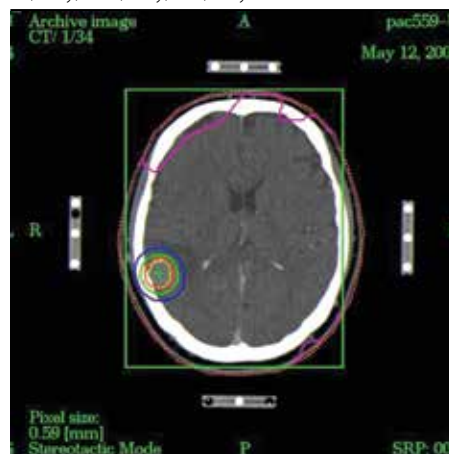
Ožiarenie celého mozgu je indikované u pacientov s nízkym výkonnostným stavom (KPS < 70), mnohopočetnými mozgovými metastázami (> 4) a progredujúcim extrakraniálnym postihnutím (10, 11).

Neurochirurgická exstirpácia a ožiarenie celého mozgu

Neurochirurgická exstirpácia a následné celomozgové ožiarenie u pacientov so solitárnou mozgovou metastázou boli skúmané v mnohých štúdiách. Patchell et al. (12) v multicentrickej randomizovanej prospektívnej štúdii na 95 pacientoch ukázali, že kombinácia chirurgickej resekcie a WBRT u pacientov so solitárnou metastázou CNS má za následok menší počet intrakraniálnych rekurencií v mieste pôvodnej metastázy 10 % vs. 46 %, vzdialených mozgových metastáz 14 % vs. 37 % a zníženie mortality zapríčinennej neurologickou progresiou 14 % vs. 44 % ako neurochirurgická intervencia samotná. Signifikantné zlepšenie celkového prežitia sa nepotvrdilo.

Agboola et al. (13) v retrospektívnej štúdii analyzovali celkové prežitia a rizikové faktory u 125 pacientov po neurochirurgickej exstirpácii s násled-

Obrázok 2. Izodózový plán SRCH solitárnej metastázy malígneho melanómu TD min. (dávka na okraj): 20,0 Gy, – 20,0 Gy (liečebná dávka), – 12,0 Gy, – 8,0 Gy, – 0,6 Gy



ným celomozgovým ožiarением. Pacienti boli stratifikovaní podľa Recursive Partitioning Analysis (RPA) tried. Medián prežitia pre všetkých pacientov bol 9,5 mesiaca, pre RPA I 14,8 mesiaca, RPA II 9,9 mesiaca a 6,0 mesiacov pre RPA III. Ako nezávislé prognostické faktory pre celkové prežitia sa ukázali: vek < 65 rokov, KPS > 70, kontrolované primárne ochorenie, absencia extrakraniálnych metastáz, kompletná chirurgická resekcia metastázy.

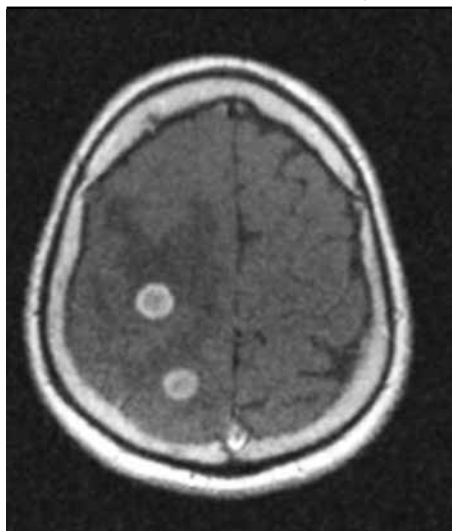
Stereotaktická rádiochirurgia (SRCH)

Charakteristika a indikácie stereotaktickej rádiochirurgie

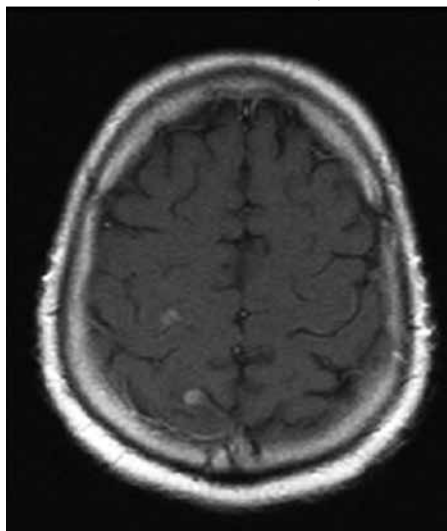
Stereotaktická rádiochirurgia znamená ožiarenie cieľového objemu jednou frakciou ožiarenia s vysokou dávkou na frakciu, pri presnosti nastavenia ≤ 1 mm, s prudkým spádom dávky na okolité tkanivo (14).

Stereotaktická rádiochirurgia sa používa na ožarovanie limitovaného počtu intrakraniálnych lézií (najčastejšie štyri a menej), do priemeru

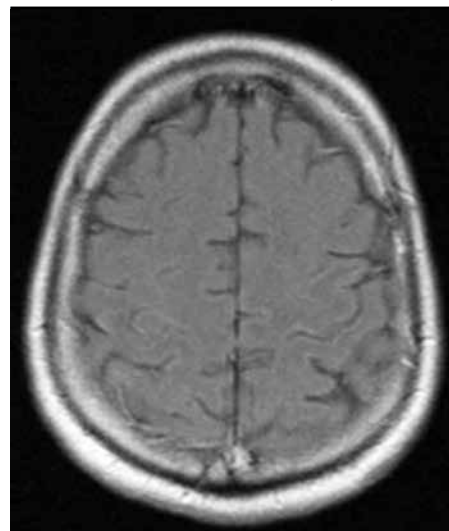
Obrázok 3a. Pacient s MTS renálneho ca pred SRCH



Obrázok 3b. Kontrola 3 mesiace po SRCH



Obrázok 3c. Kontrola 6 mesiacov po SRCH



Tabuľka 1. Odporúčané dávky podľa RTOG 90-05 štúdie pre metastázy

Priemer tumoru (cm)	Odporúčaná dávka (Gy)	1-ročná lokálna kontrola (95 % CI)
< 2	24	85 (78 – 92)
2 – 3	18	49 (30 – 68)
3 – 4	15	45 (23 – 67)

Tabuľka 2. Stanovenie triedy RPA na základe KPS, veku a rozsahu extrakraniálnej choroby

KPS	Vek (roky)	Stav primárnej choroby	RPA trieda	Prežívanie (mesiace)
70 – 100	< 65	kontrolovaná	1	7,1
70 – 100	≥ 65	nekontrolovaná	2	4,2
< 70	Nie je relevantný	nie je relevantný	3	2,3

Tabuľka 3. DS-GPA Prognostický index špecifický pre diagnózy

Dg.	Score	0	0.5	1		
No. Mts		3	2 – 3	1		
NSCLC/SCLC	Vek	> 60	50 – 60	< 50		
	KPS	< 70	70 – 80	90 – 100		
	Extrakran. choroba	Áno		Nie		
Melanóm/Renálny Ca	KPS	< 70	70 – 80	90 – 100		
	No.Mts	> 3	2 – 3	1		
Score		0	1	2		
GI	KPS	< 70	70	80	90	100
Score		0	1	2	3	4
Ca mammae	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	
KPS	50	60	70 – 80	90 – 100		
Gen. podtyp	Basal (triple negat)	-	Luminal A(ER+,PR+, HER2 negat)	HER2 pozit	Luminal B (triple pozit)	
Vek	> 70	≤ 70				

Vysvetlivky: NSCLC = nemalobunkový ca pulmonum; SCLC = malobunkový ca pulmonum;

GI ca = karcinóm gastrointestinálneho traktu

Pre všetky diagnózy GPA 4,0 znamená najlepšiu prognózu a 0,0 najhoršiu.

Tabuľka 3a. Prežívanie pacientov podľa GPA score (mediány prežívania v mesiacoch)

GPA Score	NSCLC	SCLC	Melanóm	Oblička	Prsník	GI
0 – 1	3,0	2,8	3,4	3,3	6,1	3,1
1,5 – 2,5	6,5	5,3	4,7	7,3	9,4	4,4
3,0	11,3	9,6	8,8	11,3	16,9	6,9
3,5 – 4,0	14,8	17,0	13,2	14,8	18,7	13,5
Prežívanie (m)	7,0	4,9	6,7	9,6	1,9	5,4

35 mm u pacientov s dobrým výkonnostným stavom. (Karnofsky performance status (KPS) > 70) (15). (Obrázok 2, 3, 3a).

Neurochirurgickú exstirpáciu je výhodné použiť pri solitárnej metastáze v mozgu, ak nie je známa histológia primárneho nádoru, ak nie je metastáza uložená v rizikových oblastiach, pri cerebellárnej lokalizácii s kolaterálnym edémom a veľkosti > 35 mm (16, 17).

Podmienky na aplikáciu stereotaktickej rádioterapie

Stereotaktickú rádioterapiu možno aplikovať na Lekselovom gama noži alebo lineárnom urýchľovači, v budúcnosti prichádza do úvahy

využitie nekonvenčných zväzkov (protóny, ťažké ióny) produkované v cyklotrónoch (18).

Lekselov gama nôž je zariadenie určené na ožarovanie lézií v oblasti CNS a nádorov hlavy a krku do výšky stavca C7. Najčastejšie je súčasťou neurochirurgických pracovísk. Ide o 192 Co⁶⁰ zdrojov s polčasom rozpadu 5,26 roka zacielených do jedného izocentra. Veľkosť kolimátorov používaných pri ožarovaní je: 4 mm, 8 mm, 12 mm, 16 mm.

Stereotaktická rádioterapia lézií v oblasti CNS na lineárnom urýchľovači pomocou X lúčov si vyžaduje špeciálne kolimátory, plánovací systém, softvér a imobilizačné pomôcky (titánový alebo keramický kruh na invazívnu fixáciu, termoplastické masky na neinvazívnu fixáciu).

Kritické štruktúry a ich maximálne tolerančné dávky

Limitujúcim faktorom pri aplikácii stereotaktickej rádioterapie sú kritické štruktúry a ich tolerančné dávky (maximálne prípustné dávky aplikované pri jednorazovom ožarení).

Za kritické štruktúry sa považujú: optické štruktúry (optické nervy a chizma), kde je tolerančná dávka 8,0 Gy, mozgový kmeň 12,0 Gy, šošovky 1,0 Gy, predný segment oka 10,0 Gy, hypofýza 15,0 Gy.

Pri frakcionovanom ožarení celého mozgu konvenčnou frakcionáciou sú tolerančné dávky na kritické štruktúry tieto: 50,0 Gy na optické štruktúry (optické nervy a chizma), 50,0 Gy na oblasť hypofýzy a 45,0 Gy na mozgový kmeň (19).

Stereotaktická rádioterapia – aplikované dávky

Podľa RTOG 90-05 štúdie boli odporúčané dávky: pri priemere metastáz < 2 cm 24,0 Gy na okraj, pri priemere od 20 mm do 30 mm 18,0 Gy na okraj, pri priemere > 30 mm 15,0 Gy na okraj (20) (tabuľka 1).

Novšie štúdie neodporúčajú aplikáciu viac ako 20,0 Gy na okraj, pretože sa nepotvrdila zvýšená lokálna kontrola, naopak, dochádza k zvýšeniu frekvencie nežiaducich vedľajších účinkov (21).

Frakcionovaná stereotaktická rádioterapia

Je charakterizovaná viacnásobnou aplikáciou žiarenia (najčastejšie 5 – 7 frakcií) s vyššou dávkou na frakciu ako pri konvenčnej a paliatívnej frakcionácii, najčastejšie 5,0 – 7,0 Gy za stereotaktických podmienok (22).

Frakcionovaná stereotaktická rádioterapia využíva neinvazívne imobilizačné systémy s možnosťou ožarovania väčších objemov viac ako 25 cm³.

Prognostické indexy u pacientov s mozgovými metastázami

Pacienti s mozgovými metastázami sú heterogénna skupina pacientov. Najčastejšie sú klasifikovaní podľa RTOG – Radiation Therapy Oncology Group RPA (Recursive Partitioning Analysis) analýzy do troch tried. Uvedená klasifikácia vznikla na základe vyhodnotenia prežívania 1 200 pacientov zaradených v RTOG štúdiách po ožarení celého mozgu (WBRT).

RPA trieda I: KPS ≥ 70, vek < 65 rokov, kontrolované primárne ochorenie, bez prítomnosti extrakraniálnych metastáz. **RPA trieda III:** KPS < 70, **RPA trieda II:** všetci ostatní. Medián pre-

žívania podľa jednotlivých skupín po WBRT je u pacientov v RPA I: 7,1 mesiaca, v RPA II: 4,2 mesiaca, v RPA III: 2,3 mesiaca (23) (tabuľka 2).

Posledne publikovaným prognostickým indexom je DS-GPA (Prognostický index špecifický pre diagnózu) (24) (tabuľka 3, 3a).

Rádiosenzibilizátory

Ako rádiosenzibilizátory sú označované chemické látky, ktoré zvyšujú efekt rádioterapie buď synergickým, alebo aditívnym cytotoxickým efektom.

Misonidazol, bromdeoxiuridín, lonidamín, nimustín, fluorouracil a iné neukázali benefit v randomizovaných štúdiách. Taktiež sa skúmali účinok motexafin gadolinia, efaproxiralu a memantínu.

Systémová terapia a liečba mozgových metastáz

Úloha systémovej terapie v liečbe mozgových metastáz je limitovaná. Je to dané integritou hematoencefalickej bariéry, cez ktorú je obmedzený prístup pre veľké a hydrofilné molekuly. Ďalším problémom je rezistencia u predliečených pacientov po mnohých líniiach chemoterapie. Zo všetkých histologických typov nádorov malobunkový tumor pľúc, germinatívne nádory a nádory lymfatického systému sú najsenzitívnejšie na chemoterapiu, za menej senzitívne sa považujú nemalobunkové nádory pľúc ako aj nádory prsníka.

V liečbe mozgových metastáz sa najčastejšie skúma prínos temozolomidu, gefitinibu, erlotinibu, pazopanibu a vemurafenibu.

Nežiaduce účinky liečby metastáz CNS ionizujúcim žiarením

Nežiaduce účinky po liečbe ionizujúcim žiarením rozdeľujeme na akútne a neskoré.

Akútne nežiaduce účinky sa prejavujú počas liečby ionizačným žiarením a krátko po jej ukončení. Patria sem: bolesť hlavy, nauzea, vracanie, závraty – ide o prechodné nežiaduce účinky, väčšinou ustupujúce pod symptomatickou terapiou ad integrum. Neskoré nežiaduce účinky nastupujú 6 – 24 mesiacov po aplikácii ionizačného žiarenia, typicky po jednom roku od jej ukončenia (25, 26). Medzi ne patria: alopecia v mieste ožarovania, poruchy kognitívnych funkcií, leukoencefalopatia, postradiačná nekroza.

Nové trendy v liečbe mozgových metastáz

Trendom je zachovanie neurokognitívnych funkcií po aplikácii ožarovania celého mozgu.

Skúma sa prínos vynechania z ožarovných polí oblastí hippocampu, limbického okruhu, subgranulárnej a subventrikulárnej zóny (27). Hippocampus je oblasť v mozgu zodpovedná za novopamäť, limbický okruh, orientáciu, emocionálnu a správanie, odpovede na vonkajšie podnety a jemnú motoriku. Subgranulárna zóna je oblasť v rámci hippocampu a subventrikulárna zóna je oblasť v rámci temporálneho rohu a okcipitálnych trigóna laterálnych komôr, ktoré obsahujú mitoticky aktívne bunky. Hippocampus býva vzácnou terčom metastatického postihnutia. Podľa Ghia et al. (28) v retrospektívnej analýze 272 metastáz 3,3 % lézií bolo v 5 mm okruhu hippocampu, 86,4 % bolo vzdialených viac ako 15 mm. Marsh et al. (29) v retrospektívnej analýze 697 mozgových metastáz udáva len 2,29 % metastáz priamo v hippocampe, 5,2 % metastáz v limbickom okruhu, u pacientov s 1 – 3 metastázami 4,8 % v limbickom okruhu a menej než 1 % priamo v hippocampe. Maximálne prípustná dávka na hippocampus pri takýchto technikách je 6,0 Gy. Benefit z uvedeného postupu by mohli mať najmä pacienti, u ktorých prichádza do úvahy profylaktické ožarovanie CNS. Stereotaktická rádiochirurgia by potom predstavovala záchrannú liečbu v prípade postihnutia limbického okruhu.

Indikácia stereotaktickej rádiochirurgie pri novozistených mozgových metastázach pri známom primárnom ochorení a dobrom výkonnostnom stave pacienta predstavuje liečbu prvej voľby, s ponechaním celomozgového ožarovania ako možnosť záchrannej liečby. Skúma sa možnosť kombinácie neurochirurgickej exstirpácie solitárnych mozgových metastáz s ožiarovaním pooperačnej kavity namiesto dosiaľ aplikovaného ožarovania celého mozgu. Uvedený postup má nasledovné úskalia: pooperačná kavitá sa dynamicky mení – dôležité je stanovenie času od operácie do aplikácie stereotaktickej rádiochirurgie, diskutovaný je čas aplikácie SRCH (najčastejšie do 2 týždňov od operácie), výška aplikovanej dávky na oblasť pooperačnej kavity v závislosti od veľkosti a histologického typu metastázy a šírka ochranného lemu (≥ 2 mm) (30, 31).

Zobrazovacie metodiky v liečbe metastáz CNS

Na indikáciu WBRT je výhodné mať k dispozícii MR vyšetrenie s kontrastom, vo výnimočných prípadoch možno indikovať WBRT aj na základe CT vyšetrenia (známe primárne ochorenie, kontraindikované MR vyšetrenie). Na indikáciu SRCH je nutné mať MR vyšetrenie

s kontrastom, ktoré poskytuje lepšiu informáciu o rozsahu intrakraniálneho postihnutia – počtu metastáz. Pozitronová emisná tomografia (PET) je prínosom v prípade podozrenia na postterapeutické zmeny v CNS, najmä v prípadoch opakovanej aplikácie SRCH alebo po predchádzajúcej aplikácii SRCH a WBRT. Na plánovanie sa najčastejšie využíva fúzia MR a CT vyšetrenia s kontrastom, v indikovaných prípadoch fúzia CT, MR, PET. Ak je indikovaná kombinácia WBRT a SRCH, je výhodné uskutočnenie kontrolného MR vyšetrenia o jeden mesiac s následným SRCH boostom na reziduálne intrakraniálne lézie. Počas sledovania po aplikácii SRCH sa štandardne uskutočňuje MR CNS každé tri mesiace. V prípade podozrenia na postterapeutické zmeny CNS je výhodné použiť rozšírené vyšetrenie MR, ktoré zahŕňa: vyšetrenie difúzie (DWI), perfúzie (pMRI) a magneticko-rezonančnej spektroskopie (MRS) optimálne v kombinácii s PET. DWI poskytuje obraz o celulárnej aktivite, pMRI o angiogenéze a MRS o metabolickej aktivite lézie. Najčastejšie používaným rádiofarmakom pre PET vyšetrenie je ^{18}F -fluorodeoxyglukóza (^{18}FDG). V prípade intrakraniálnych lézií sú výhodné rádiofarmaká na báze aminokyselín ako napríklad ^{18}F -fluorotyridín (^{18}FLT). V centrách, ktoré majú k dispozícii vlastný cyklotrón, je možné využiť rádiofarmaká na báze uhlíka (napríklad ^{11}C metionín). Limitujúcim faktorom využívania uhlíkových rádiofarmák je krátky polčas rozpadu ^{11}C 20 minút vs. 110 minút ^{18}F (32).

Literatúra

1. Brem S, Panatier JG. An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. *Neurosurgery* 2005; 57: S4-S5-S4-S9.
2. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *The Oncologist* 2007; 12: 884–898.
3. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-Brain Radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006; 24(8): 1295–1304.
4. Sturm V, Kober B, Höver KH, et al. Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 279–282.
5. Loeffler JS, Kooy HM, Wen PY, et al. The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery. *J Clin Oncol* 1990; 8: 576–582.
6. Sofietti R, Cornu P, Delattre J, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 674–681.
7. Hoh DJ, Liu CY, Chen JCT, et al. Chained lightning, part II: Neurosurgical principles, radiosurgical technology and the manipulation of energy beam delivery. *Neurosurgery* 2007; 61: 433–446.
8. Vogelbaum MA, Suh JH, et al. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1289–1294.
9. Philips MH, Stelyer KJ, Griffin TW, et al. Stereotactic radiosurgery: a review and comparison of methods. *J Clin Oncol* 1994; 12(5): 1085–1099.

10. Videtic GM, Gasper LE, Aref AM, et al. American college of radiology appropriateness criteria on multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(4): 961–965.
11. Gaspar L, Mehta M, Patchel R, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 17–32.
12. Patchell RA, Tibbs PA, Regine VR, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases in the brain. *JAMA* 1998; 280: 1485–1489.
13. Agboola O, Benoit B, Cross P, et al. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42 (1): 155–159.
14. Tendulkar RD, Liu SW, Barnett GH, et al. RPA classification has prognostic significance for surgery resected single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (3): 810–817.
15. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 45–68.
16. Suh J. Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *N Engl J Med* 2010; 362: 1119–1127.
17. Kalkanis S, Kondziolka D, Gaspar L, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 33–43.
18. Caujolle JP, Mammar H, Chamorey E, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma at Nice teaching hospital: 16 years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(1): 98–103.
19. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 55(5): 1177–1181.
20. Mehta M, Tsao M, Whelan T, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(1): 37–46.
21. Shehata MK, Yang B, Reid B, et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases ≤ 2 cm: implication for SRS and whole brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(1): 87–93.
22. Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, et al. Phase II study of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity. *Radiotherapy Oncology* 2006; 81(1): 18–24.
23. Gaspar L, Scott Ch, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 745–751.
24. Sperduto P, Chao S, Sneed P, et al. Diagnoses specific prognostic factors, indexes and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastase: a multi-institutional analysis of 4.259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(3): 655–661.
25. Maldaun M, Aguiar P, Lang F, et al. Radiosurgery of brain metastases: critical review regarding complications. *Neurosurg Rev* 2008; 31: 1–9.
26. Baschnagel A, Wolters P, Kamphausen K. Neuropsychological testing and biomarkers in the management of brain metastases. *Radiation Oncology* 2008; 3(26): 1–12.
27. Kazda T, Pospíšil P, Doleželová H, et al. Whole brain radiotherapy: Consequence for personalized medicine. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 2013; 18(3), 133–138.
28. Ghia A, Tomé W, Sayana T, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(4): 971–977.
29. Marsh J, Gielda B, Herskovic A, et al. Cognitive sparing during the administration of whole brain radiotherapy and prophylactic cranial irradiation: current concepts and approaches. *Journal of Oncology* 2010, Article ID 198208, 16.
30. Soltys S, Adler J, Lipani J, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 187–193.
31. Do L, Perner R, Radany E, et al. Resection followed by stereotactic radiosurgery to resection cavity for intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2): 486–491.
32. Juweid ME, Cheson BD. Positron emission tomography and assesment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 496–507.

MUDr. Martin Chorváth

Klinika Stereotaktickej rádiokirurgie OÚSA
a Vysokej školy zdravotníctva a sociálnej
práce sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
mchorvat@ousa.sk
