

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.7.2020
		Počet stran:	9
		Přílohy:	Nejsou
Dokument: standardní léčebný postup		Verze:	2020.1
Protokol pro léčbu CNS metastáz solidních nádorů			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant standardu:	MUDr. Igor Sírák, Ph.D.		
Klinika onkologie a radioterapie			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
Neurochirurgická klinika			
Přednosta kliniky	Doc. MUDr. Tomáš Česák, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Tomáš Hosszú, Ph.D.		
Neurologická klinika			
Přednosta kliniky	Doc. MUDr. Martin Vališ, Ph.D..		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Pavel Kunc, Ph.D.		

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro léčbu dospělých pacientů s metastatickým postižením CNS solidním nádorovým onemocněním. Tento protokol nezahrnuje léčbu CNS postižení u pacientů s hematologickými malignitami, které jsou řešeny dle příslušného léčebného protokolu. Tento protokol neřeší všechny klinické situace metastatického postižení CNS, ty jsou zvažovány v případě potřeby individuálně.

Podle anatomické lokalizace dělíme mozkové metastázy na supratentoriální, infratentoriální, metastázy v mozkovém kmeni, a metastázy míšní. Histologicky rozlišujeme metastázy podle jejich tkáňového původu: např. karcinomy, sarkomy, maligní melanom, apod. Pokud je metastatické onemocnění CNS při histologicky verifikovaném základním klinicky jasné, není další histologická verifikace metastáz nutná.

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika: Neurologická klinika, Neurochirurgická klinika, Klinika onkologie a radioterapie

Chirurgická léčba: Neurochirurgická klinika

Radioterapie a systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Poléčebné sledování: Klinika onkologie a radioterapie, Neurochirurgická klinika

III. Staging onemocnění

TNM klasifikace se odvíjí od klasifikace příslušného základního onemocnění.

Obligatorní stagingová vyšetření

Obvykle vstupní CT mozku s následnou magnetickou rezonancí (MR); samotné CT pouze když nelze či není vhodné MR provést (obecné kontraindikace MR, špatný zdravotní stav pacienta, neschopnost pacienta v klidu ležet během vyšetření, nesouhlas pacienta); vyšetření očního pozadí při podezření na nitrolební hypertenzi;

histologické vyšetření požadujeme v případě klinicky nejasného původu onemocnění a dále tam, kde je nález malignity na MR nejednoznačný.

Další obligatorní a fakultativní vyšetření se řídí protokoly pro dané základní onemocnění.

IV. Léčba

Léčbu zahajujeme vždy tlumením nepříjemných symptomů způsobených CNS postižením (metastázy či přidružený otok).

Analgetika při bolestech

Léčba otoku CNS

- U asymptomatických pacientů se snažíme léčbu otoku kortikoterapií nezahajovat
- Preventivní kortikoterapii u asymptomatických pacientů bez známek otoku CNS před radioterapií rutinně neaplikujeme
- Preventivní aplikace kortikoidů během a krátce po WBRT, SRS či SFRT může snížit akutní a subakutní nežádoucí účinky radioterapie
- U symptomatických pacientů zahajujeme restrikcí tekutin a perorální kortikoterapii dexametazonem (Fortecortin 4 mg tbl v celkové dávce 4-32 mg/den)
- Při nedostatečném efektu perorální kortikoterapie zahajujeme i.v. aplikaci dexametazonu (Dexamed 8 mg inj 1-0-1, maximální dávka 1-1-1)
- Při nedostatečném efektu i.v. kortikoterapie aplikujeme Manitol i.v. +/- Furosemid i.v.
- Po dosažení efektu kortikoterapie dávky postupně redukuje s cílem minimalizovat nežádoucí efekt dlouhodobé kortikoterapie

Antiepileptika

- Profylaktická aplikace antiepileptik není doporučena
- Léčba epileptických záchvatů a křečí po indikaci antiepileptické léčby neurologem

Prognóza metastatického postižení CNS solidním nádorem je obvykle závažná. Při dalším rozhodování o léčbě musíme brát vždy v úvahu celkový stav pacienta (Performance Status; PS), očekávanou délku přežití (Life Expectancy; LE), symptomatologii CNS metastáz, prognózu základního onemocnění (rozsah a léčitelnost extrakraniální nemoci), umístění a rozsah metastatického postižení CNS (velikost, počet, lokalizace metastáz), možný přínos daného léčebného postupu, a vůli pacienta.

Nejsilnějšími negativními prognostickými faktory očekávané délky přežití jsou:

- špatný Performance Status (hodnocený dle ECOG/WHO)
- nízký věk pacienta
- nekontrolované extrakraniální onemocnění
- vysoký počet CNS metastáz
- histologicky nepříznivý/agresivní typ základního onemocnění.

Performance Status dle ECOG/WHO

0 – asymptomatický pacient (plně aktivní, schopen všech dřívějších aktivit bez omezení)

1 – symptomatický pacient, schopen plné ambulantní péče (neschopen těžké fyzické námahy, může konat lehké práce)

2 – symptomatický pacient, soběstačný, ale neschopen práce (tráví více než 50 % denní doby mimo lůžko)

3 – symptomatický pacient, omezeně soběstačný (na lůžku tráví více než 50 % denní doby)

4 – zcela nesoběstačný pacient, trvale upoután na lůžko

5 – mrtvý

I) Špatný výkonnostní stav (PS 3-4) s krátkou očekávanou délkou přežití

U pacientů ve špatném výkonnostním stavu (PS 3-4) s krátkou očekávanou délkou přežití volíme symptomatickou léčbu samotnou. Léčba pacientů se zakládá pouze na tlumení nepříjemných symptomů nemoci, např. bolestí, otoku mozku, nespavosti, nevolností, nechutenství, depresí, úzkosti, dušnosti, apod. Současně s pacientem a rodinou domlouváme možnosti následné péče.

II) Dobrý výkonnostní stav (PS 0-2) s delší očekávanou délkou přežití

U pacientů v dobrém výkonnostním stavu (PS 0-2) s delší očekávanou délkou přežití zvažujeme léčbu CNS metastáz v závislosti na jejich velikosti, počtu a lokalizaci. Vždy musíme zohlednit možný přínos daného léčebného postupu a vůli informovaného pacienta.

A) CHIRURGICKÁ LÉČBA

Chirurgickou resekci metastáz preferujeme u vhodně lokalizovaných solitárních symptomatologických metastáz, zejména při velikosti nad 3 cm (limitace SRS), u pacientů v dobrém výkonnostním stavu a s dobrou kontrolou základního onemocnění extrakraniálně. Chirurgická resekce u těchto pacientů vede k rychlé úlevě od nežádoucích symptomů (bolesti, otok, epilepsie) při nízké operační morbiditě.

Chirurgickou resekci lze zvažovat také u vhodně lokalizovaného oligometastatického onemocnění (2-3 ložiska, při limitaci SRS), u pacientů v dobrém výkonnostním stavu a s dobrou kontrolou základního onemocnění extrakraniálně.

Chirurgická léčba je indikována neurochirurgem FNHK. Chirurgické řešení můžeme zvažovat i při vícečetném počtu metastáz, u progredujících symptomů.

K zajištění lepší lokální či intrakraniální kontroly nemoci je doporučeno **pooperační ozáření** na oblast resekční kavity (viz. níže), nebo pooperační ozáření mozkovny (WBRT). Pokud není pooperační ozáření provedeno, mělo by po operaci následovat pečlivé sledování s MR vyšetřením CNS každé 3-4 měsíce.

❖ **Pooperační ozáření resekční kavity (po operaci solitárního či oligometastatického onemocnění):**

Cílové objemy

- CTV: celá kontrastně se sytící kavita (kontrastní T1-MR) bez otoku, včetně operační cesty viditelné na kontrastním CT či MR. Pokud bylo ložisko před operací v kontaktu s dura mater, mělo by CTV obsahovat 5-10 mm okraj podél kosti v místě kontaktu ložiska před operací. Pokud bylo ložisko před operací v kontaktu se sinus venosus, mělo by CTV obsahovat 1-5 mm okraj podél tohoto sinu.
- PTV: CTV + 3 mm

Rizikové struktury konturujeme dle lokality, např. oko, optický nerv, chiasma, mozkový kmen, skelet, apod.

Dávka a frakcionace

- 5 x 6 Gy, denní frakcionace

Techniky

- 3D-CRT, IMRT, nebo VMAT

Poloha, fixace, plánování, verifikace

Poloha pacienta na zádech, paže podél těla. Hlava fixována pomocí termoplastické masky. Plánovací CT po 3 mm. Pro přesné zakreslení nutno využít registraci s kontrastním T1 váženým MR zobrazením. Verifikace se provádí pomocí CBCT (preferenčně), nebo kV svazku záření při každém ozáření.

B) RADIOCHIRURGIE/ RADIOTERAPIE

❖ Stereotaktická radiochirurgie (Stereotactic RadioSurgery; SRS)

Stereotaktická radiochirurgie představuje jednorázové, přesné a vysoce efektivní ošetření mozkových či očních metastáz, které je neinvazivní alternativou chirurgické resekce. Lokální kontrola (regrese, stabilizace) ložisek po SRS je srovnatelná s léčbou chirurgickou a činí 80-90% v jednom roce od ošetření.

SRS preferujeme před chirurgickou resekci v případě solitárních metastáz či oligometastáz v lokalitách nevhodných k chirurgické resekci, zejména u ložisek do 3 cm nezpůsobujících symptomy vyžadující rychlou úlevu, u pacientů v dobrém výkonnostním stavu a s dobrou kontrolou základního onemocnění extrakraniálně. SRS na gama noži je však limitována velikostí ložisek (do 3-4 cm) a jejich počtem (obvykle max. 3-4 ložiska na jedno sezení; celkem však lze ošetřit i více než 4 ložiska, běžně publikován počet do 10).

K SRS jsou vhodné zejména CNS metastázy maligního melanomu a karcinomu ledviny, které jsou při nižších dávkách na frakci obvykle radiorezistentní.

Ozáření celého mozku (WBRT) po SRS mozkových oligometastáz není doporučeno.

K zajištění precizní fixace, navigace a zajištění rychlého spádu dávkového gradientu do okolní zdravé tkáně využíváme pro SRS **Leksellův gama nůž** specializovaného oddělení Stereotaktické a radiační neurochirurgie v **Nemocnici Na Homolce**. Ke konzultaci SRS na gama noži zasíláme žádanku s epikrizou a kontaktem na lékaře či pacienta faxem na číslo **+420 257 272 972**, současně musíme zaslat MR vyšetření mozku ePACSem do Nemocnice Na Homolce. Cílový objem, dávku, techniku, polohu a fixaci určuje provádějící pracoviště.

❖ Stereotaktická frakcionovaná radioterapie (Stereotactic Fractionated RadioTherapy; SFRT)

Stereotaktická frakcionovaná radioterapie je vhodnou alternativou SRS tam, kde je jednorázová SRS zatížena vysokým rizikem nežádoucích účinků, zejména z důvodu velikosti metastáz (> 3-4 cm), či z důvodu blízkosti rizikových struktur (optický nerv, chiasma, mozeček, mozkový kmen, skelet, apod.). V případě pochybností by nevhodnost SRS by měla být potvrzena centrem pro SRS (Gama nůž, Nemocnice Na Homolce).

Ozáření celého mozku (WBRT) po SFRT mozkových oligometastáz není doporučeno.

Cílové objemy

- PTV: GTV + 3 mm

Rizikové struktury konturujeme dle lokality, např. oko, optický nerv, chiasma, mozkový kmen, skelet, apod.

Dávka a frakcionace

- 5 x 6 Gy, denní frakcionace, dávka na frakci dle velikosti a rizikových struktur

Techniky

- 3D-CRT, IMRT, nebo VMAT

Poloha, fixace, plánování, verifikace

Poloha pacienta na zádech, paže podél těla. Hlava fixována pomocí termoplastické masky. Plánovací CT po 3 mm. Pro přesné zakreslení nutno využít registraci s kontrastním T1 váženým MR vyšetřením. Verifikace se provádí pomocí CBCT (preferenčně), nebo kV svazku záření při každém ozáření.

❖ Radioterapie celého mozku (Whole Brain RadioTherapy; WBRT)

Radioterapie celého mozku u pacientů nevhodných k operaci/SRS/SFRT, nebo u mnohočetných metastáz přináší dle publikovaných studií až 60% léčebných odpovědí, přesto že zlepšení neurologických příznaků jde z velké části na vrub kortikoterapie. Medián přežití po WBRT pro mnohočetné mozkové metastázy je 3-6 měsíců, přesto může WBRT vést k redukci nádorové nálože, úlevě od symptomů, zlepšení neurologického stavu a kvality života, případně i k prodloužení přežití.

Při dobré léčebné odpovědi lze zvážit **SRS reziduálních oligometastáz** po WBRT u pacientů v dobrém výkonnostním stavu a s dobrou kontrolou základního onemocnění extrakraniálně.

Cílové objemy

Zakresluje se do Structure Set „paliativní kranium“

- CTV: celý mozek
- PTV: CTV + lem 10 mm, šetření předního segmentu oka MLC
- levé a pravé oko

Cílem plánování radioterapie je pokrytí $\geq 90\%$ objemu PTV $\geq 95\%$ předepsané dávky

Dávka a frakcionace

- 30 Gy/10 frakcí, denní frakcionace po 3,0 Gy (preferovaný režim)
- 20 Gy/5 frakcí, denní frakcionace po 4,0 Gy

Techniky

- 2 latero-laterální (LL) pole

Léčba probíhá na lineárním urychlovači fotony 6MV. Nehomogenita dávky v rozmezí +/- 10% předepsané dávky.

Poloha, fixace, plánování, verifikace

Poloha pacienta na zádech, paže podél těla. Hlava fixována pomocí termoplastické masky. Plánovací CT po 5 mm. Verifikace se provádí pomocí kV svazku záření při prvním a druhém ozáření a poté dle potřeby.

U **leptomeningeálního postižení** může radioterapie ulevit od symptomů onemocnění. WBRT při leptomeningeálním postižení rozšiřujeme až na oblast C2 obratle s pokrytím meningeálního prostoru v oblasti lamina cribrosa a bazálních cisteren. Radioterapii rozšiřujeme na oblast případného bulky postižení a na symptomatická místa (např. LS

přechod při syndromu cauda equina). Proto zvažujeme doplnění MR vyšetření páteře dle příznaků.

❖ Hippocampus Avoiding WBRT (HA-WBRT)

Radioterapie celého mozku s šetřením hipokampu zvažujeme u pacientů nevhodných k operaci/SRS/SFRT, při očekávaném dlouhodobém přežití (př. HER2 pozitivní karcinom prsu, maligní melanom, apod.), zejména tam, kde je v plánu efektivní systémová terapie. U oligometastatického postižení CNS lze současně ozářením celého mozku a šetřením hipokampu navýšit dávku na ložiska metastáz simultánním integrovaným boostem (SIB). Poloha na zádech, krátká maska, nutná fúze plánovacího CT (řezy 3 mm) s MR (T1 vážená sekvence na hipokampus, T2 vážená sekvence na ložiska metastáz).

Hippokampus zakreslen na T1 váženém MR dle RTOG 0933 doporučení

<https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>

Konturing:

- CTV: celý mozek
- PTV: CTV + 10 mm
- HAZ (hippocampus avoiding zone): oba hipokampy + lem 5 mm jako jedna struktura
- GTV: ložiska metastáz
- PTV-SIB: GTV + 3 mm
- následně nutno z PTV odečíst HAZ a případně PTV-SIB

Dávka na PTV 30Gy/10 frakcí á 3 Gy na frakci, D90>95%, Dmax < 110%

Dávka na HAZ: D98 > 9 Gy, Dmax < 16 Gy, Dmean < 12.5 Gy

Vždy preferujeme pokrytí PTV před šetřením HAZ

Dávka na PTV-SIB: 40Gy/10frakcí

Technika: IMRT, VMAT (dva plné kyvy a jeden půlkyv s rotací stolu na 90)

LÉČBA PROGRESE A RECIDIV

Postup se volí podle celkového stavu, věku, kontroly extrakraniální nemoci, primární histologie, předchozí léčby a její odpovědi, doby od původní léčby, rozsahu recidivy, ad.

SYSTÉMOVÁ LÉČBA

Případná systémová léčba (paliativní chemoterapie, biologická terapie, imunoterapie, hormonální terapie, ad.) je zvažována na základě celkového stavu pacienta, léčebných protokolů pro dané základní onemocnění a platných indikačních kritérií.

Následující tabulka uvádí možné univerzální režimy paliativní chemoterapie s vysokou koncentrací cytostatik v CNS. Podáváme obvykle 6 cyklů nebo do progresse onemocnění.

Režim	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den	Opakování cyklu
Temozolomid	150-200	p.o.	1.-5.	28 dnů
Lomustin (CCNU)	110	p.o.	1.	6 týdnů
Karmustin (BCNU)	80	i.v.	1.-3.	6-8 týdnů
PCV Lomustin Prokarbazin Vincristin				
	110	p.o.	1.	6 týdnů
	60	p.o.	8.-21.	
	1,4 (max 2 mg)	i.v.	8.,29.	

Dispenzarizace

Frekvence a rozsah dispenzárních vyšetření je volen individuálně, podle celkového stavu, očekávaného přežití, příznaků, kontroly extrakraniální nemoci a přání pacienta.

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>